

Клинико-экономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических препаратов при анкилозирующем спондилите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации

Ивахненко О.И.¹, Дубинина Т.В.², Коротаева Т.В.², Лиля А.М.^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — клинико-экономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) — ингибиторов Янус-киназ (иJAK) — для лечения анкилозирующего спондилита (АС).

Пациенты и методы. К технологиям сравнения для дальнейшего анализа были отнесены: адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), иксекизумаб (ИКСЕ), секукинумаб (СЕК), тофацитиниб (ТОФА), цертолизумаба пэгол (ЦЗП), упадацитиниб (УПА), этанерцепт (ЭТЦ). Эффективность и безопасность ГИБП и тсБПВП, включенных в исследование, оценивались по результатам систематического поиска и анализа данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности их применения. Рассматривались любые рандомизированные контролируемые исследования III фазы препаратов, которые используются для терапии активного АС у взрослых (возраст ≥ 18) в качестве исследуемого лечения по сравнению с плацебо или с другим активным препаратом. Анализ экономических последствий применения ГИБП и тсБПВП для лечения АС проведен только с учетом медикаментозной терапии. Для клинико-экономической оценки применения ГИБП и тсБПВП был рассчитан показатель минимизации затрат. В качестве критерия клинико-экономической эффективности и для анализа влияния на бюджет оценивался показатель стоимости на 1 пациента, ответившего на терапию (cost per responder, CpR), который был рассчитан исходя из затрат на лечение АС к моменту достижения ответа по критериям ASAS20/40 и BASDAI50.

Результаты и обсуждение. Результаты метаанализа свидетельствовали о большей эффективности ГИБП и иJAK по сравнению с плацебо по частоте достижения критериев ASAS20/40, BASDAI50. С экономической точки зрения по сравнению с референсным (минимальным) значением (биосимиляр ЭТЦ, Эрелзи®) разница в затратах на лечение 1 пациента с АС в течение года варьировалась в широких пределах (от +4,22 до +40,29%) и зависела от выбранной терапии. В то же время среди оригинальных лекарственных препаратов (ЛП) наименьшей стоимостью курса лечения в 1-й год в расчете на 1 пациента характеризовался УПА 15 мг. Среди оригинальных ЛП наименьшие показатели CpR до достижения критерия ASAS20 были у АДА (380 986,58 руб.), ЭТЦ (426 868,81 руб.), ГЛМ (559 619,28 руб.) и УПА 15 мг (582 003,89 руб.), по критерию ASAS40 — у АДА (534 518,49 руб.), ЭТЦ (726 347,45 руб.) и УПА 15 мг (557 753,73 руб.), по критерию BASDAI50 — также у АДА (488 911,11 руб.), ЭТЦ (636 386,99 руб.) и УПА 15 мг (640 204,28 руб.).

Заключение. Проведенное исследование подтвердило клинико-экономическую целесообразность использования в реальной практике различных вариантов лечения АС, включающих ГИБП и иJAK. При этом применение оригинальных препаратов не всегда сопряжено со значительными затратами в расчете на 1 ответившего на лечение пациента. Создание полноценных регистров пациентов позволит внедрить систему мониторинга клинических исходов в зависимости от выбранной стратегии лечения, а также сгладить допущения и ограничения, которые используются при изучении клинико-экономических аспектов медицинских технологий, что будет способствовать экономии ресурсов и повышению доступности лекарственной помощи для пациентов с ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; клинико-экономическая оценка; затраты на одного ответившего на лечение пациента.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Для ссылки: Ивахненко ОИ, Дубинина ТВ, Коротаева ТВ, Лиля АМ. Клинико-экономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических препаратов при анкилозирующем спондилите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Современная ревматология. 2022;16(4):46–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-46-56

Clinical and economic evaluation of the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs and targeted synthetic antirheumatic drugs for ankylosing spondylitis in context of the Russian healthcare system

Ivakhnenko O.I.¹, Dubinina T.V.², Korotaeva T.V.², Lila A.M.^{2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹8/2, Trubetskaya street, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

Objective: clinical and economic evaluation of the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), Janus kinase inhibitors (iJAK), for the treatment of ankylosing spondylitis (AS).

Patients and methods. Among comparison technologies for further analysis were included: adalimumab (ADA), golimumab (GLM), ixekizumab (IXE), secukinumab (SEC), tofacitinib (TOFA), certolizumab pegol (CZP), upadacitinib (UPA), etanercept (ETC). The efficacy and safety of the bDMARDs and tsDMARDs included in the study were evaluated based on the results of a systematic search and analysis of data on the comparative clinical efficacy and safety of their use. Any phase III randomized controlled trials of drugs used to treat active AS in adults (age ≥ 18) were considered as an investigational treatment versus placebo or versus another active drug. Analysis of the economic consequences of the use of bDMARDs and tsDMARDs for AS treatment was carried out only taking into account drug therapy. For the clinical and economic evaluation of the use of bDMARDs and tsDMARDs, the cost minimization indicator was calculated. As a criterion for clinical and economic efficiency and for the analysis of the impact on the budget, the cost per responder (CpR) indicator was estimated, which was calculated based on the cost of treating AS by the time the response was achieved according to the ASAS20/40 criteria and BASDAI50.

Results and discussion. The results of the meta-analysis indicated a greater effectiveness of bDMARDs and iJAK compared with placebo in terms of the frequency of achieving ASAS 20/40, BASDAI 50 criteria. From an economic point of view, compared with the reference (minimum) value (ETC biosimilar, Erelzi®), the difference in the treatment cost of 1 patient with AS during the year varied widely (from +4.22 to +40.29%) and depended on the selected therapy option. At the same time, UPA 15 mg was characterized by the lowest cost of a course of treatment in the first year among original drugs. Among the original drugs, the lowest CpR values before reaching the ASAS20 criterion were in ADA (380,986.58 rubles), ETC (426,868.81 rubles), GLM (559,619.28 rubles) and UPA 15 mg (582,003.89 rub.), according to the ASAS40 criterion – for ADA (534,518.49 rubles.), ETC (726,347.45 rubles) and UPA 15 mg (557,753.73 rubles), according to the BASDAI50 criterion – for ADA (488,911.11 rubles), ETC (636,386.99 rubles) and UPA 15 mg (640,204.28 rubles).

Conclusion. The study confirmed the clinical and economic feasibility of using various options for treatment of AS in real practice, including bDMARDs and iJAK. At the same time, the use of original drugs is not always associated with significant costs per 1 patient who responded to treatment. The creation of full-fledged patient registries will make it possible to introduce a system for monitoring clinical outcomes depending on the chosen treatment strategy, as well as smooth out the assumptions and limitations that are used in the study of the clinical and economic aspects of medical technologies, which will save resources and increase the availability of drugs for patients with rheumatic diseases.

Keywords: ankylosing spondylitis; clinical and economic assessment; costs per responding patient.

Contact: Tatyana Vasilievna Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

For reference: Ivakhnenko OI, Dubinina TV, Korotaeva TV, Lila A.M. Clinical and economic evaluation of the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs and targeted synthetic antirheumatic drugs for ankylosing spondylitis in context of the Russian healthcare system. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(4):46–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-46-56

По данным исследования глобального бремени болезней, в мире 1,7 млрд человек страдают заболеваниями опорно-двигательного аппарата [1]. Медико-социальное бремя ревматических заболеваний (РЗ) связано не только с высокими расходами системы здравоохранения, государства и общества в целом, но и со значимым влиянием на качество жизни пациентов [2].

Анкилозирующий спондилит (АС) входит в триаду наиболее распространенных воспалительных РЗ [3]. Последствия АС могут быть сопоставимы с исходами ревматоидного артрита [4, 5]. В 2019 г., по оценкам экспертов, экономическое бремя АС в Российской Федерации составляло 21,9 млрд руб., или в расчете на 1 пациента – 395,5 тыс. руб., причем основную долю формировали потери

ВВП, связанные с временной и стойкой утратой трудоспособности социально активного населения. Расходы на лекарственные препараты (ЛП) равнялись 8,2%, из них 5,8% приходилось на генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [6].

В зарубежных и отечественных исследованиях показано положительное влияние ГИБП на потребление ресурсов системы здравоохранения [6–8]. В использовании данной группы препаратов нуждаются около 15% пациентов с АС, при этом полное обеспечение потребности в ГИБП позволит снизить непрямые экономические издержки [6].

Несмотря на появления инновационных методов терапии, эксперты относят лечение АС к одной из сложных проблем ревматологии [9]. Частота применения таргетных препаратов

Таблица 1. Критерии включения в анализ исследований, отобранных в ходе систематического поиска
Table 1. Criteria for inclusion in the analysis of studies identified by a systematic search

Параметр	Признак соответствия критериям включения	Признак несоответствия критериям включения
Популяция	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС, независимо от опыта применения ГИБП	Пациенты > 64 лет. Несоответствие диагноза указанному в критериях отбора
Вмешательство (препарат сравнения)	Плацебо или препараты сравнения – АДА, ГЛМ, ИКСЕ, СЕК, ТОФА, ЦЗП, УПА	Несравнительный дизайн исследований. Иные препараты сравнения и медицинские технологии, не соответствующие цели обзора
Дизайн исследования	РКИ II/III фазы, включающие альтернативы, выбранные для анализа	Исследования, не соответствующие критериям отбора, несравнительные исследования, обсервационные исследования
Исходы	Доля больных, достигших ASAS20/40, BASDAI50	Иные исходы. Отсутствие сведений о выбранных конечных точках

Примечание. ASAS – Assessment of SpondyloArthritis International Society; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

в текущей клинической практике не соответствует реальной потребности [10]. Вместе с тем для реализации концепции «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) их назначение необходимо увеличивать. В соответствии с клиническими рекомендациями применение ГИБП при АС показано при высокой активности заболевания и неэффективности или непереносимости предшествующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), а в случае наличия периферических артритов их назначают в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или локальными глюкокортикоидами [11].

Одним из важных аспектов доступности современных методов лечения является выбор оптимальной для пациента терапии с учетом ее клинико-экономических характеристик. В связи с этим представляется целесообразным оценивать экономические последствия использования дорогостоящих препаратов при оказании медицинской помощи пациентам с АС.

Цель работы – клинико-экономическая оценка применения ГИБП и таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) при АС.

Пациенты и методы. Выбор препаратов сравнения осуществлялся на основании анализа клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи при АС. Зарегистрированные показания, схемы назначения препаратов (способ введения, доза) были определены на основании инструкций по их медицинскому применению. Исходя из принятого алгоритма, к технологиям сравнения для дальнейшего анализа были отнесены: адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), иксекизумаб (ИКСЕ), секукинумаб (СЕК), тофациитиниб (ТОФА), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), упадацитиниб (УПА), этанерцепт (ЭТЦ).

Эффективность и безопасность ГИБП и тсБПВП, включенных в исследование, оценивались по результатам систематического поиска и анализа данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности их применения.

В качестве источников информации при проведении систематического поиска использовались база данных MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), сведения, размещенные в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (clinicaltrials.gov), Кокрановская библиотека (<https://www.cochranelibrary.com/>). Рассматривались любые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) III фазы

препаратов, которые применяются для лечения активного АС у взрослых (возраст ≥ 18) в качестве исследуемого лечения по сравнению с плацебо или с другим активным препаратом. Временной горизонт поиска не ограничивался. При проведении систематического поиска учитывались ограничения по языку и формату научных публикаций: язык публикаций – английский, доступные полнотекстовые версии статей. Исследования исключались из дальнейшего анализа, если они не соответствовали заданным критериям систематического поиска и отбора публикаций. Критерии отбора исследований приведены в табл. 1.

В результате систематического поиска не выявлено опубликованных результатов прямых РКИ, в которых бы сравнивались все выбранные ЛП. В связи с этим был проведен собственный метаанализ по методике Cochrane [12]. Для метаанализа было отобрано 8 исследований [13–18], краткая характеристика которых приведена в табл. 2.

Подготовка данных для анализа проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel. В качестве целевой популяции рассматривались взрослые пациенты с активным АС, ранее не имевшие опыта лечения ГИБП. Определение методологического качества исследований было основано на оценке риска систематических и случайных ошибок в РКИ, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сотрудничества [21]. Для каждого исследования, включенного в анализ, был определен уровень доказательности, а для совокупности исследований – уровень убедительности доказательств по соответствующим шкалам. Статистическая неоднородность исследований оценивалась с помощью Q-теста на основе χ^2 и I^2 : $p > 0,100$ и $I^2 < 25$ указывали на отсутствие существенной неоднородности исследований, I^2 в диапазоне от 25 до 50% – на умеренную неоднородность.

Результаты обобщенных точечных оценок эффекта были выражены в качестве бинарного исхода – отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для синтеза количественных данных использовалось программное обеспечение RevMan 5.4. Достоверность обобщенных точечных оценок эффекта определялась в соответствии с Z-тестом; при этом $p < 0,05$ считали статистически значимым.

При проведении анализа чувствительности в каждом цикле исключалось по одному исследованию, что позволяло оценить влияние отдельных наборов данных на обобщенные точечные оценки.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Исследования, включенные в метаанализ
Table 2. Studies included in the meta-analysis

Исследование	Дизайн исследования/ характеристика целевой популяции пациентов	Технология сравнения	Конечные исходы
D. van der Heijde и соавт., 2006 [13]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4) с неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их непереносимостью. В исследование не включались пациенты, имевшие опыт лечения ГИБП. В исследование рандомизировано 315 пациентов	АДА 40 мг (n=208) vs плацебо (n=107)	Первичная конечная точка: оценка ASAS20 на 12-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS40, BASDAI50
R.D. Inman и соавт., 2008 [14]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы. Стратифицированная IWRS-рандомизация. Стратификация пациентов по географическому региону и уровню СРБ. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4), не имевшие опыта лечения ГИБП. В исследование рандомизировано 356 пациентов	ГЛМ 50 мг (n=138) или 100 мг (n=140) vs плацебо (n=78)	Первичная конечная точка: оценка ASAS40 на 14-й неделе лечения
D. van der Heijde и соавт., 2018 [15]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое с активным контролем и плацебо-контролируемое исследование III фазы (COAST-V). Стратификация пациентов по географическому региону и уровню СРБ. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4), не имевшие опыта лечения ГИБП. В исследование рандомизирован 341 пациент	ИКСЕ 80 мг Q2W (n=83) или Q4W (n=81) vs плацебо (n=87), АДА vs плацебо	Первичная конечная точка: оценка ASAS40 на 16-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS20, BASDAI50
K. Pavelka и соавт., 2017 [16]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование III фазы (MEASURE 3). Стратифицированная IWRS-рандомизация. Стратификация пациентов в зависимости от опыта лечения ГИБП. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4). В исследование рандомизировано 226 пациентов	СЕК150 мг (n=74) или 300 мг (n=76) vs плацебо (n=76)	Первичная конечная точка: оценка ASAS20 на 16-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS40, BASDAI50
A. Deodhar и соавт., 2021 [17]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы. Стратифицированная IWRS-рандомизация. Стратификация пациентов в зависимости от опыта лечения ГИБП (80% пациентов ранее не получали ГИБП). Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4). В исследование рандомизировано 270 пациентов	ТОФА 5 мг (n=133) vs плацебо (n=136)	Первичная конечная точка: оценка ASAS20 на 16-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS40, BASDAI50
Deodhar A. и соавт., 2022 [18]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование II/III фазы (SELECT-AXIS). Стратифицированная IWRS-рандомизация. Стратификация пациентов по географическому региону и уровню СРБ. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4) с неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их непереносимостью. В исследование не включались пациенты, имевшие опыт лечения ГИБП или iJAK. В исследование рандомизировано 187 пациентов	УПА 15 мг (n=93) мг vs плацебо (n=94)	Первичная конечная точка: оценка ASAS40 на 14-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS20, BASDAI50
R. Landewe и соавт., 2014 [19]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование III фазы (nRAPIDaxSpA). Стратифицированная IWRS-рандомизация. Стратификация пациентов по географическому региону, наличию опыта лечения ГИБП. Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС (индекс BASDAI ≥ 4) с неадекватным ответом на предшествующую терапию. В исследование рандомизировано 325 пациентов	ЦЗП 200 мг Q2W (n=111) или 400 мг Q4W (n=107) vs плацебо (n=107)	Первичная конечная точка: оценка ASAS40 на 12-й неделе лечения. Вторичные конечные точки: ASAS20, BASDAI50
M. Doudagos и соавт., 2012 [20]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (SPINE study). Включались взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным АС. В исследование рандомизировано 82 пациента	ЭТЦ 50 мг (n=38) vs плацебо (n=39)	Вторичные конечные точки: оценка ASAS20/40, BASDAI50 на 12-й неделе лечения

Примечание. IWRS – Interactive Web Response Systems; Q2W – каждые 2 нед; Q4W – каждые 4 нед; iJAK – ингибиторы Янус-киназ.

Анализ экономических последствий применения ГИБП и тсБПВП для лечения АС проведен только с учетом медикаментозной терапии. Затраты на лекарственную терапию для рассматриваемых препаратов рассчитывались исходя из временного горизонта исследования и зарегистрированных предельных отпускных цен производителя с учетом налога на добавленную стоимость, установленного законодательством

Российской Федерации, равного 10%. В качестве источника информации о ценах на препараты использованы сведения реестра зарегистрированных предельных цен производителя. Расчет затрат выполнялся с учетом наличия воспроизведенных ЛП. Стоимость курса лечения в 1-й год рассчитывалась на 52 нед терапии. Для расчета стоимости курса лечения до достижения первичной конечной точки учитывались данные о

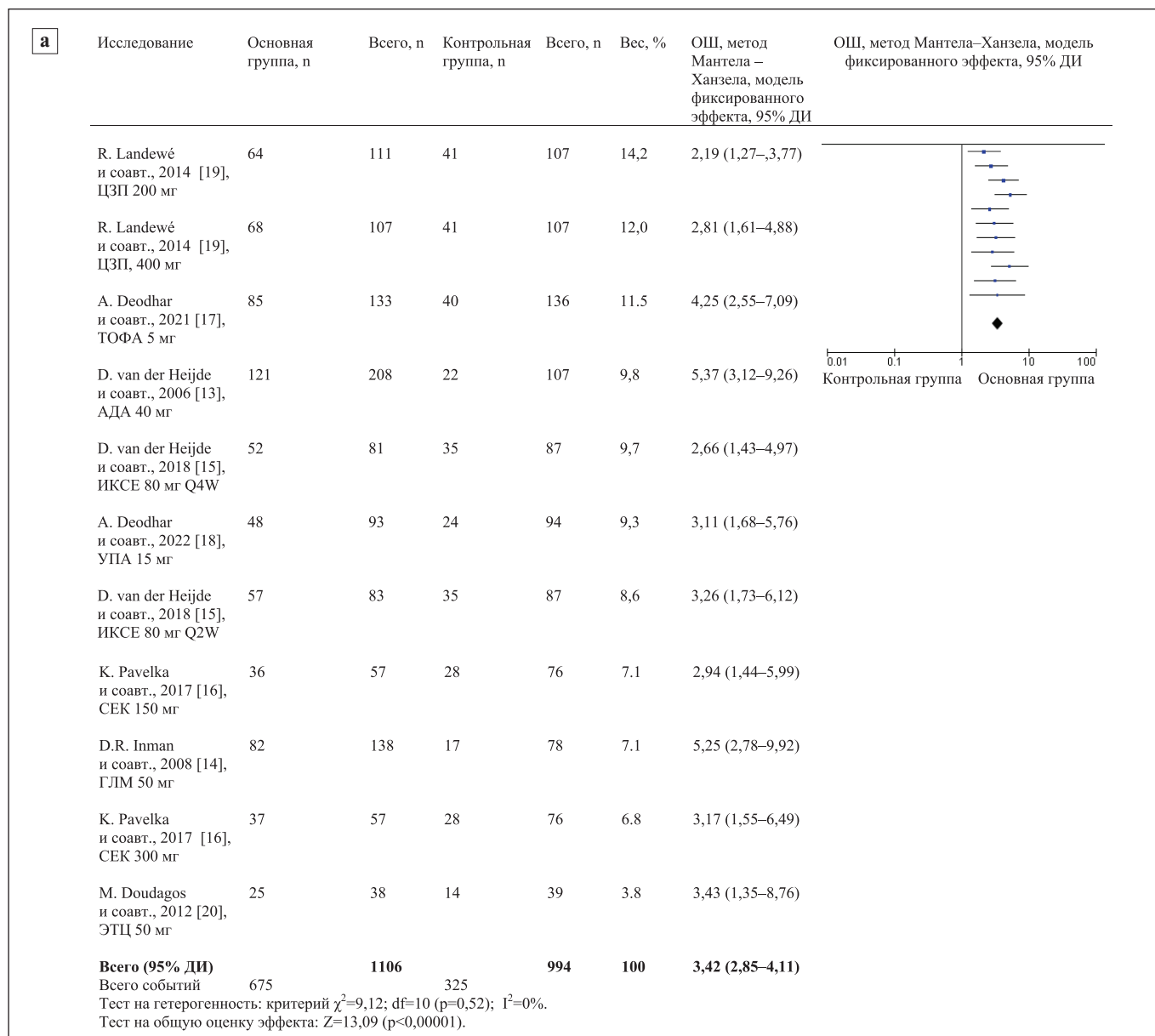


Рис. 1. Клиническая эффективность ГИБП и тсБПВП в сравнении с плацебо по достижению критериев ASAS20 (а), ASAS40 (б) и BASDAI50 (в) у пациентов с АС
Fig. 1. Clinical efficacy of bDMARDs and tsDMARDs compared with placebo in achieving ASAS20 (a), ASAS40 (b) and BASDAI50 (c) criteria in patients with AS

длительности терапии из соответствующих РКИ [13–20]. При проведении расчетов было принято допущение, что показатели эффективности воспроизведенных аналогов соответствуют показателям эффективности оригинальных молекул.

Для клинико-экономической оценки применения ГИБП и тсБПВП был вычислен показатель минимизации затрат. В качестве критерия клинико-экономической эффективности и для анализа влияния на бюджет также оценивался показатель стоимости на 1 пациента, ответившего на лечение (cost per responder, CpR), который был рассчитан исходя из затрат на терапию АС к моменту достижения ответа по критериям ASAS20/40 и BASDAI50 [22].

Результаты. Результаты метаанализа плацебо-контролируемых РКИ свидетельствуют о большей эффективности ГИБП и иJAK (рис. 1, а–в) по сравнению с плацебо по частоте достижения критериев ASAS20/40, BASDAI50. Для ASAS20 ОШ – 3,42; 95% ДИ – от 2,85 до 4,11; $I^2=0\%$; $p=0,52$, модель фиксированного эффекта; для ASAS40 ОШ – 3,86; 95% ДИ – от 3,11 до 4,79; $I^2=0\%$; $p=0,56$, модель фиксированного эффекта; для BASDAI50 ОШ – 3,63; 95% ДИ – от 2,89 до 4,56; $I^2=0\%$; $p=0,49$, модель фиксированного эффекта.

Данные метаанализа показали отсутствие различий в эффективности между ГИБП и тсБПВП, включенными в анализ, по частоте достижения критериев ASAS20/40 и BASDAI50 при лечении АС.

Исследование	Основная группа, n	Всего, n	Контрольная группа, n	Всего, n	Вес, %	ОШ, метод Мантела–Ханзела, модель фиксированного эффекта, 95% ДИ	ОШ, метод Мантела–Ханзела, модель фиксированного эффекта, 95% ДИ
A. Deodhar и соавт., 2022 [18], УПА 15 мг	42	93	21	94	13,0	2,86 (1,52–5,40)	
D. van der Heijde и соавт., 2006 [13], АДА 40 мг	83	208	14	107	12,6	4,41 (2,36–8,25)	
R. Landewé и соавт., 2014 [19], ЦЗП 200 мг	48	111	19	107	12,5	3,53 (1,89–6,57)	
A. Deodhar и соавт., 2021 [17], ТОФА 5 мг	54	133	17	136	11,4	4,78 (2,59–8,85)	
D. van der Heijde и соавт., 2018 [15], ИКСЕ 80 мг Q4W	39	81	16	87	9,1	4,12 (2,05–8,26)	
R. Landewé и соавт., 2014 [19], ЦЗП 400 мг	62	107	19	107	9,1	6,38 (3,41–11,95)	
K. Pavelka и соавт., 2017 [16], СЕК 150 мг	25	57	14	59	8,8	2,51 (1,13–5,57)	
K. Pavelka и соавт., 2017 [16], СЕК 300 мг	25	57	14	59	8,8	2,51 (1,13–5,57)	
D. van der Heijde и соавт., 2018 [15], ИКСЕ 80 мг Q2W	43	83	16	87	8,6	4,77 (2,39–9,53)	
M. Doudagos и соавт., 2012 [20], ЭТЦ 50 мг	17	38	10	39	6,2	2,35 (0,90–6,14)	
Всего (95% ДИ)	438	968	160	882	100	3,86 (3,11–4,79)	

Всего событий $\chi^2=7,71$; $df=9$ ($p=0,56$); $I^2=0\%$.
Тест на гетерогенность: критерий $\chi^2=7,71$; $df=9$ ($p=0,56$); $I^2=0\%$.
Тест на общую оценку эффекта: $Z=12,27$ ($p<0,00001$).

Рис. 1. Клиническая эффективность ГИБП и тсБПВП в сравнении с плацебо по достижению критериев ASAS20 (a), ASAS40 (б) и BASDAI50 (в) у пациентов с АС
Fig. 1. Clinical efficacy of bDMARDs and tsDMARDs compared with placebo in achieving ASAS20 (a), ASAS40 (b) and BASDAI50 (c) criteria in patients with AS

Сравнительная стоимость курсов лечения 1 пациента в год внутри фармакотерапевтических групп (ФТГ) ГИБП и тсБПВП представлена на рис. 2.

В ФТГ ингибиторов интерлейкина 17 (иИЛ17) меньшие затраты приходились на лечение СЕК 150 мг, разница в стоимости по сравнению с ИКСЕ составила 16,04%. Однако в случае увеличения дозы СЕК до 300 мг расходы на лечение на 1 пациента в течение года были выше на 40,45% по сравнению с таковыми при назначении ИКСЕ. Затраты на лечение 1 пациента при использовании УПА и ТОФА были практически сопоставимы: стоимость последнего выше на 5%. Курс лечения оригинальными ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) по сравнению с биосимиляром ЭТЦ (Эрелзи®) был ожидаемо дороже, разница в затратах варьировалась от 25 до 40% в зависимости от ЛП.

За референсное значение была принята стоимость годового курса лечения АС биосимиляром ЭТЦ (446 829,81 руб.), при этом расходы на лекарственную терапию были проранжированы следующим образом:

- расходы на биосимиляры ЭТЦ (Этанерцепт ПСК®) и АДА (Далибра®) были выше референсного значения на 4,22 и 7,75% соответственно;

- наименьшими затраты на терапию оригинальными препаратами по сравнению с референсным значением оказались при использовании УПА (+18,3%), ТОФА (+22,39%) и Энбрела® (+25,67%).

Результаты клинико-экономической оценки (разница затрат в абсолютных показателях и процент отклонения в стоимости терапии АС между референсным значением и альтернативными вариантами лечения) представлены в табл. 3.

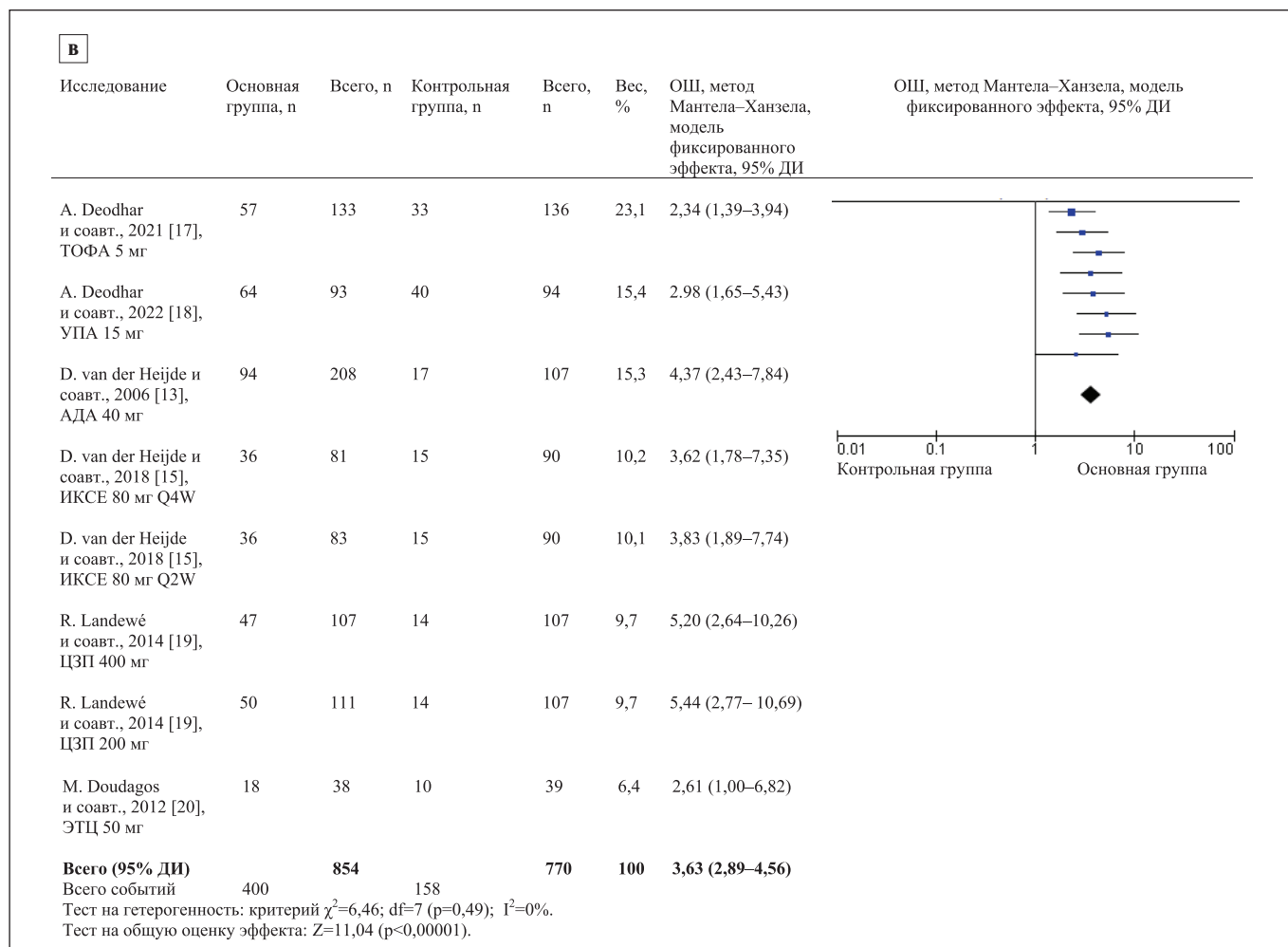


Рис. 1. Клиническая эффективность ГИБП и tsБПВП в сравнении с плацебо по достижению критериев ASAS20 (а), ASAS40 (б) и BASDAI50 (в) у пациентов с АС
Fig. 1. Clinical efficacy of bDMARDs and tsDMARDs compared with placebo in achieving ASAS20 (a), ASAS40 (b) and BASDAI50 (c) criteria in patients with AS

Разница в затратах на лечение АС варьировалась в широких пределах (от +4,22 до +40,29%) по сравнению с референсным значением в зависимости от выбранного варианта лечения. Среди оригинальных ЛП наименьшая стоимость курса лечения в год в расчете на 1 пациента была у УПА, затраты на ТОФА оказались выше на 5%, применение ЭТЦ и СЕК увеличит расходы бюджета на 9,03 и 4,06% соответственно по сравнению с УПА как наименьшим по стоимости оригинальным препаратом. При использовании оригинального АДА затраты возрастут на 11,8%, ГЛМ – на 20,66% и ЦЗП – на 26,92% в сравнении с УПА. Применение СЕК 300 мг будет дороже на 52,03%, чем терапия УПА.

Помимо разницы в затратах и процента отклонения в затратах, для экономической оценки целесообразности использования альтернативных вариантов лечения АС также был рассчитан показатель СрR, позволяющий определить эффективность терапии в контексте затрат на 1 пациента, ответившего на лечение. Расчет СрR осуществлялся исходя из среднего числа больных, которых необходимо пролечить для достижения конкретного бла-

гоприятного (или предотвращения неблагоприятного) исхода у 1 пациента в заданный промежуток времени (Number Needed to Treat, NNT). С математической точки зрения показатель NNT эквивалентен обратному значению снижения абсолютного риска (Absolute Risk Reduction, ARR) и, как и ARR, отражает эффективность лечения, поскольку включает как исходный риск без терапии, так и снижение риска на фоне терапии. Показатель NNT переводит в конкретные значения те ресурсы, которые необходимо затратить, чтобы достичь цели лечения. Данный подход позволяет сравнивать ресурсы, израсходованные для достижения поставленных целей лечения у больных в рамках одного или разных заболеваний [23]. Наряду с традиционными показателями фармакоэкономической оценки NNT помогает клиницистам лучше понимать и применять на практике результаты клинико-экономических исследований [24]. В табл. 4 приведены результаты оценки СрR и NNT. Показатели СрR для ФТГ представлены на рис. 3.

Исходя из полученных результатов, в ФТГ иФНОα показатели СрR для оригинальных ЛП АДА и ЭТЦ незначи-

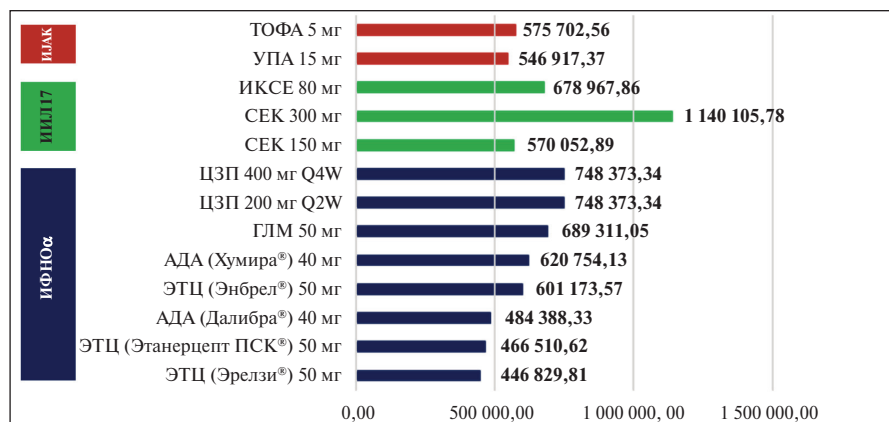


Рис. 2. Стоимость курса лечения в 1-й год в расчете на 1 пациента с АС в ФТГ ГИБП и iJAK, руб.

Fig. 2. The cost of a course of treatment in the first year per 1 patient with AS within pharmacotherapeutic group of bDMARDs and iJAK, rub.

Таблица 3. Клинико-экономическая оценка применения различных вариантов терапии АС
Table 3. Clinical and economic evaluation of the use of various options for the treatment of AS

ФТГ	ЛП	Стоимость затрат на терапию в год, руб.	Разница в затратах, руб.	Разница в затратах, %
ИФНОα	АДА (Хумира®) 40 мг	620 754,13	+173 924,32	+28,02
	АДА (Далибра®) 40 мг	484 388,33	+37 558,52	+7,75
	ГЛМ 50 мг	689 311,05	+242 481,24	+35,18
	ЦЗП 200 мг Q2W	748 373,34	+301 543,53	+40,29
	ЦЗП 400 мг Q4W	748 373,34	+301 543,53	+40,29
	ЭТЦ (Энбрел®) 50 мг	601 173,57	+154 343,76	+25,67
	ЭТЦ (Этанерцепт ПСК®) 50 мг	466 510,62	+19 680,80	+4,22
	ЭТЦ (Эрелзи®) 50 мг	446 829,81	Референсное значение	
ИИЛ17	ИКСЕ 80 мг	678 967,86	+232 138,05	+34,19
	СЕК 150 мг	570 052,89	+123 223,08	+21,62
	СЕК 300 мг	1 140 105,78	+693 275,97	+60,81
iJAK	ТОФА 5 мг	575 702,56	+128 872,74	+22,39
	УПА 15 мг	546 917,37	+100 087,56	+18,30

тельно превышали значения СрR для их воспроизведенных аналогов.

Значение СрR для достижения ASAS20 на фоне лечения ТОФА 5 мг было выше на 11,29% по сравнению с таковым УПА 15 мг, ASAS40 – на 11,52% и BASDAI50 – на 31,69%. Поскольку в расчетах для УПА 15 мг учитывалось дробное число упаковок, необходимых для проведения терапии в течение 14 нед (3,5 упаковки), был выполнен анализ чувствительности: показатель СрR рассчитан с учетом использования 4 упаковок препарата для достижения первичных точек. Анализ выявил, что стоимость 14 нед лечения УПА 15 мг составляет 168 282,27 руб., при этом значение СрR для достижения ASAS20/40 и BASDAI50 также было ниже на 1,38; 1,12 и 21,93% соответственно.

Показатели СрR для СЕК и ЦЗП оказались выше не только внутри ФТГ, но и в сравнении с расходами на 1 ответившего на лечение пациента при использовании других препаратов.

Обсуждение. В настоящем исследовании при расчетах использовались предельные зарегистрированные цены производителя на препараты, в то же время при осуществлении

закупок ЛП для обеспечения государственных и муниципальных нужд начальная максимальная цена контракта в значительной степени может отличаться. Следует также учитывать, что на значение NNT и, как следствие, на расходы системы здравоохранения оказывают влияние клинико-демографические характеристики целевой популяции пациентов, для которых рассчитываются показатели. Необходимо принимать во внимание и то, что не всегда результаты РКИ можно полностью экстраполировать на условия реальной клинической практики [25], что является ограничением данного исследования.

Проведенное исследование подтвердило клинико-экономическую целесообразность внедрения различных вариантов лечения АС с использованием ГИБП и iJAK в реальную практику. При этом применение оригинальных препаратов не всегда сопряжено со значительными затратами в расчете на 1 ответившего на лечение пациента.

С учетом существующих ограничений выбора оптимального сценария лечения АС, которые связаны в том числе с недостатком прямых сравнительных исследований различных ГИБП и iJAK между собой, важным инструментом, дающим информацию об относительной эффективности и безопасности альтернативных методов лечения, являются данные реальной клинической практики. Создание полноценных регистров пациентов позволит не только достоверно оценивать распространенность РЗ, но и внедрить

систему мониторинга клинических исходов в зависимости от выбранной стратегии лечения. Данные реальной практики также могут сгладить допущения и ограничения, которые используются при изучении клинико-экономических аспектов медицинских технологий, что будет способствовать оптимизации ресурсов и повышению доступности лекарственной помощи пациентам с РЗ.

Заключение. На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Данные метаанализа плацебо-контролируемых РКИ свидетельствуют о большей эффективности ГИБП и iJAK по сравнению с плацебо по частоте достижения ответа по критериям ASAS20/40, BASDAI50, что подтверждает необходимость расширения доступа пациентов к современным методам лечения.

2. Различий в эффективности между ГИБП и iJAK в отношении достижения критериев ASAS 20/40 и BASDAI50 по данным метаанализа не выявлено.

3. По сравнению с референсным значением (Эрелзи®) разница в затратах на лечение 1 пациента с АС в течение года варьируется в широких пределах (от +4,22 до +40,29%)

Таблица 4. Среднее число больных, которых необходимо пролечить до достижения ASAS20/40 и BASDAI50, и показатели затрат на 1 ответившего на лечение пациента в зависимости от выбранного варианта лечения АС
 Table 4. Mean number of patients required to be treated to achieve ASAS20/40 and BASDAI50 and cost per responder depending on the AS treatment option

ЛП	Период наблюдения и оценки показателей клинической эффективности, нед*	Затраты на лекарственную терапию до достижения первичной конечной точки, руб.	ASAS20 NNT** СрР	Первичная конечная точка ASAS40 разница в эффективности по сравнению с плацебо	СрР	БАСДАИ50 NNT** СрР					
АДА (Хумира®) 40 мг	12	143 250,95	3	0,38	380 986,58	0,27	4	534 518,49	0,29	3	488 911,11
АДА (Далибра®) 40 мг	12	111 781,92	3	0,38	297 292,35	0,27	4	417 096,73	0,29	3	381 508,27
ГЛМ 50 мг	14	212 095,71	3	0,38	559 619,28	—	—	—	—	—	—
ИКСЕ 80 мг Q2W	16	208 913,19	3	0,29	720 390,30	0,34	3	614 450,55	0,26	4	803 512,26
ИКСЕ 80 мг Q4W	16	208 913,19	4	0,24	870 471,62	0,30	3	696 377,29	0,25	4	835 652,75
СЕК 150 мг	16	266 024,68	5	0,21	1 248 942,17	0,28	4	936 706,63	—	—	—
СЕК 300 мг	16	532 049,36	4	0,24	2 244 934,03	0,30	3	1 773 497,88	—	—	—
ТОФА 5 мг	16	177 139,25	4	0,27	656 071,29	0,28	4	630 388,78	0,19	5	937 244,70
УПА 15 мг	14	147 246,98	4	0,25	582 003,89	0,26	4	557 753,73	0,23	4	640 204,28
ЦЗП 200 мг	12	249 457,78	5	0,19	1 285 864,85	0,25	4	982 117,24	0,32	3	784 458,43
ЦЗП 400 мг	12	249 457,78	4	0,25	985 999,13	0,31	3	809 927,86	0,31	3	812 566,06
ЭТЦ (Энбрел®) 50 мг	12	138 732,36	3	0,33	426 868,81	0,19	5	726 347,45	0,22	5	636 386,99
ЭТЦ (Этанерцепт ПСК®) 50 мг	12	107 656,30	3	0,33	331 250,14	0,19	5	563 645,53	0,22	5	493 836,22
ЭТЦ (Эрелзи®) 50 мг	12	103 114,57	3	0,33	317 275,61	0,19	5	539 866,87	0,22	5	473 002,62

*Длительность лечения до достижения конечных точек взята из соответствующих РКИ; **показатель NNT округлен до целого значения.

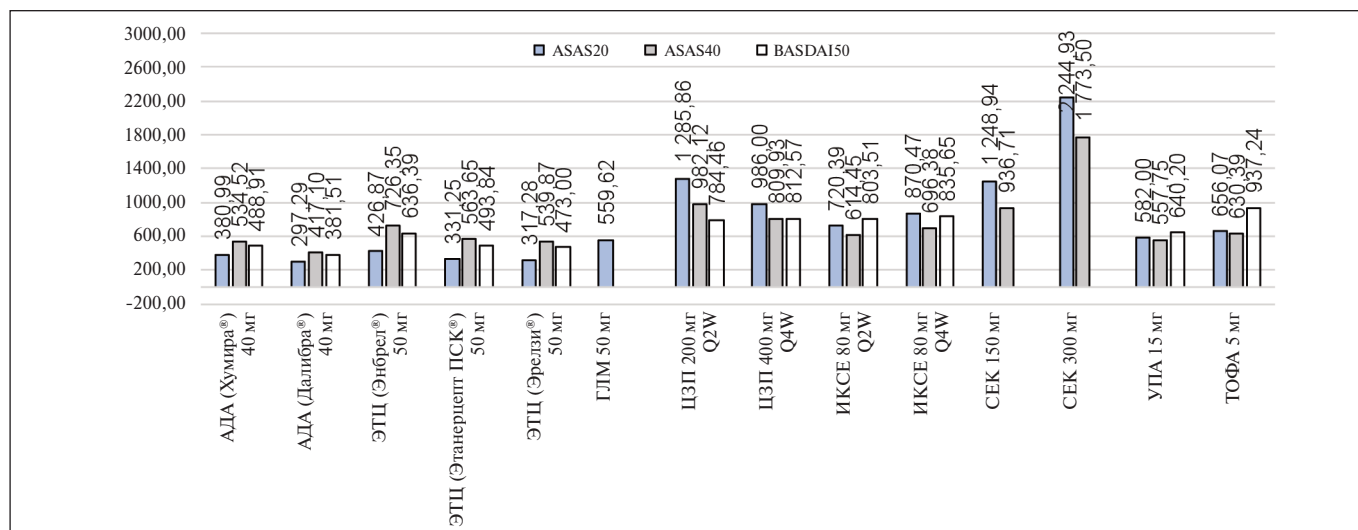


Рис. 3. Показатели затрат (в тыс. руб.) на 1 пациента с АС, ответившего на лечение, в зависимости от выбранного варианта терапии

Fig. 3. Cost indicators (in thousand rubles) per 1 patient with AS who responded to treatment, depending on the chosen therapy option

и зависит от выбранного варианта лечения. Среди оригинальных ЛП наименьшей стоимостью курса лечения в год в расчете на 1 пациента характеризуется УПА 15 мг.

4. В ФТГ и ФНОα показатели СрR для оригинальных ЛП АДА и ЭТЦ незначительно превышали значения СрR для их воспроизведенных аналогов. Показатели СрR для СЕК и ЦЗП были выше не только внутри ФТГ, но и в сравнении с расходами на 1 ответившего на лечение пациента при использовании других препаратов. По критерию BASDAI50 параметр СрR у УПА 15 мг был ниже на 21,93%, чем у ТОФА 5 мг. При расчете затрат на целое число упаковок раз-

ница между показателями СрR для достижения критериев ASAS20/40 между УПА 15 мг и ТОФА 5 мг была незначительной.

5. Среди оригинальных ЛП наименьшие показатели СрR для достижения критерия ASAS 20 были у АДА (380 986,58 руб.), ЭТЦ (426 868,81 руб.), ГЛМ (559 619,28 руб.) и УПА 15 мг (582 003,89 руб.); по критерию ASAS 40 – у АДА (534 518,49 руб.), ЭТЦ (726 347,45 руб.) и УПА 15 мг (557 753,73 руб.); по критерию BASDAI50 – у АДА (488 911,11 руб.), ЭТЦ (636 386,99 руб.) и УПА 15 мг (640 204,28 руб.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cieza A, Causey K, Kamenov K, et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):2006-17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32340-0. Epub 2020 Dec 1.
- Shah K, Paris M, Mellars L, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017 Dec 28;3(2):e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588.
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32-9. (In Russ.)].
- Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One*. 2015 Apr 8; 10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582.
- Mease PJ, Liu M, Rebello S, et al. Comparative Disease Burden in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Axial Spondyloarthritis: Data from Two Corrona Registries. *Rheumatol Ther*. 2019 Dec;6(4): 529-42. doi: 10.1007/s40744-019-00172-9. Epub 2019 Sep 16.
- Ли́ла АМ, Дубинина ТВ, Древал ́РО и др. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации. Современная ревматология. 2022;16(1):20-5. [Lila AM, Dubinina TV, Dreval RO, et al. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):20-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25
- Круглова ЛС, Хотко АА. Ресурсопотребление и трудоспособность пациентов на фоне применения системной терапии и генно-инженерной биологической терапии. Качественная клиническая практика. 2021;(1):46-55. [Kruglova LS, Khotko AA. Resource consumption and ability to work of patients against the background of the use of systemic therapy and genetically engineered biological therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2021;(1):46-55. (In Russ.)].
- Degli Esposti L, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Analysis of drug utilization and health care resource consumption in patients with psoriasis and psoriatic arthritis before and after treatment with biological therapies. *Biologics*. 2018 Nov 12;12:151-8. doi:10.2147/BTT.S168691. eCollection 2018.
- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
- Ли́ла АМ, Древал ́РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112-9.

- [Lila AM, Dreval' RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119
11. Жильцов ИВ, Кундер ЕВ. Персонализированное лечение анкилозирующего спондилита. [Zhil'tsov IV, Kunder EV. Personalized treatment of ankylosing spondylitis.] <https://cyberleninka.ru/article/n/personalizirovannoe-lechenie-ankiloziruyushchego-spondilita>
12. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
13. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46. doi: 10.1002/art.21913.
14. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
15. Van der Heijde D, Cheng-Chung WJ, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Dec 8;392(10163):2441-51. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9. Epub 2018 Oct 22.
16. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 22;19(1):285. doi: 10.1186/s13075-017-1490-y.
17. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr 27;80(8):1004-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Epub ahead of print.
18. Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients With Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jan;74(1):70-80. doi: 10.1002/art.41911. Epub 2021 Nov 12.
19. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231. Epub 2013 Sep 6.
20. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1687-96. doi: 10.1093/rheumatology/kes125.
21. https://handbook-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm
22. Al Sawah S, Foster SA, Burge R, et al. Cost per additional responder for ixekizumab and other FDA-approved biologics in moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Med Econ*. 2017 Dec;20(12):1224-30. doi: 10.1080/13696998.2017.1362413. Epub 2017 Aug 22.
23. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An Assessment of Clinically Useful Measures of the Consequences of Treatment. *N Engl J Med*. 1988 Jun 30;318(26):1728-33. doi: 10.1056/NEJM198806303182605.
24. Garg V, Shen X, Cheng Y, et al. Use of number needed to treat in cost-effectiveness analyses. *Ann Pharmacother*. 2013 Mar;47(3):380-7. doi: 10.1345/aph.1R417. Epub 2013 Mar 5.
25. Филиппова АВ, Колбин АС. Соответствие результатов клинических исследований и реальной медицинской практики. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2018;25(1):7-14. [Filippova AV, Kolbin AS. Compliance of clinical research results with real medical practice. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2018;25(1):7-14. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.05.2022/13.07.2022/17.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ивахненко О.И. <https://orcid.org/0000-0002-9483-3171>
Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>