

Поражение суставов при синдроме Лефгрена

Егорова О.Н., Карпова Ю.А., Савушкина Н.М., Белов Б.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — изучение клинико-лабораторных и инструментальных особенностей поражения суставов у больных с синдромом Лефгрена (СЛ).

Пациенты и методы. Обследовано 125 больных, среди которых были 21 мужчина и 104 женщины (соотношение мужчин и женщин — 1:5), средний возраст — 42 ± 12 лет (от 18 до 69 лет), направительные диагнозы — «узловатая эритема» (УЭ), «панникулит» или «васкулит».

Результаты. Все больные предъявляли жалобы на болезненные красные уплотнения на верхних и нижних конечностях, 83% — на боль в суставах, 55% — на кашель, слабость, потливость, одышку, миалгии и боль в горле, 50% — на повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Во всех случаях наблюдались артралгии, в 70% — артрит, который отмечался преимущественно в голеностопных суставах (62%). Поражение суставов у всех больных сочеталось с УЭ. У 35 (28%) пациентов суставные проявления предшествовали возникновению УЭ.

При лабораторном обследовании медиана СОЭ составила 20 мм/ч [14; 31], СРБ — 10 мг/л [6; 21]. Повышение содержания СРБ значительно чаще отмечалось при артрите ($p=0,003$), слиянии узлов ($p=0,004$) и имело прямую связь с количеством подкожных узлов ($p=0,008$, $r=0,29$).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов имела место у всех пациентов, при этом в 42% случаев определялось поражение ткани легкого по типу «матового стекла» (II стадия). Поражение суставов не зависело от рентгенологической стадии саркоидоза. 54% пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты, 60% — гидроксихлорохин (600 мг/сут), 50% — глюкокортикоиды (ГК) в дозе 4–6 мг/сут. 35% больных получали комбинированную терапию ГК и циклофосфаном (200 мг/нед) или метотрексатом (15 мг/нед). Суставной синдром в течение года практически полностью регрессировал. В единичных случаях (4%) сохранились артралгии в области голеностопных суставов.

Выводы. Таким образом, пациенты с острой формой саркоидоза требуют координации действий врачей различных специальностей. Задача ревматолога — вовремя заподозрить острую форму саркоидоза на основании клинической картины заболевания с целью определения объема дальнейшего обследования и назначения адекватного лечения.

Ключевые слова: суставной синдром; саркоидоз; синдром Лефгрена; узловатая эритема.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Карпова ЮА, Савушкина НМ, Белов БС. Поражение суставов при синдроме Лефгрена. Современная ревматология. 2016;10(3):35–40.

Joint involvement in Löfgren's syndrome

Egorova O.N., Karpova Yu.A., Savushkina N.M., Belov B.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to study the clinical, laboratory, and instrumental features of joint involvement in patients with Löfgren's syndrome.

Patients and methods. Examinations were made in 125 patients, among whom there were 21 men and 104 women (male:female ratio, 1:5); mean age, 42 ± 12 years (from 18 to 69 years), the referral diagnoses were erythema nodosum (EN), panniculitis or vasculitis.

Results. All the patients complained of painful red indurations on the upper and lower extremities; there were also complaints of joint pain (83%), cough, weakness, hyperhidrosis, dyspnea, myalgia, and sore throat (55%), and subfebrile temperatures (50%). Arthralgias were noted in all the cases; 70% had arthritis that was observed mainly in the ankle joints (62%). In all the patients, joint damage was concurrent with EN. Articular manifestations preceded EN in 35 (28%) patients.

Laboratory tests showed that the median erythrocyte sedimentation rate was 20 [14; 31] mm/hr and C-reactive protein (CRP) was 10 [6; 21] mg/l. Elevated CRP levels were significantly more common in arthritis ($p = 0.003$) and nodular fusion ($p=0.04$) and directly related to the number of subcutaneous nodules ($p=0.008$; $r=0.29$).

Chest computed tomography revealed intrathoracic lymphadenopathy in all the patients; ground glass lung tissue injury (Stage II) was identified in 42% of cases. Joint damage did not depend on the X-ray stage of sarcoidosis. 54% of the patients took nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 60% received hydroxychloroquine 600 mg/day, and 50% had glucocorticoids (GC) 4–6 mg/day. 35% of the patients received combined therapy with GC and cyclophosphamide 200 mg/week or methotrexate 15 mg/week. Articular syndrome virtually completely regressed during a year. Arthralgias in the ankle persisted in a few (4%) cases.

Keywords: articular syndrome; sarcoidosis; Löfgren's syndrome; erythema nodosum.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Karpova YuA, Savushkina NM, Belov BS. Joint involvement in Löfgren's syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):35–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-35-40>

Поражение опорно-двигательного аппарата — первый симптом при ряде системных заболеваний. При этом клиническая картина суставного синдрома нередко определяется характером и преимущественной локализацией патологического процесса. Такого рода суставной синдром типичен для саркоидоза — гранулематозного мультисистемного воспалительного заболевания неизвестной этиологии [1–3].

Саркоидоз встречается повсеместно. Распространенность его в России составляет 22–47 на 100 тыс. взрослого населения, что обусловлено степенью выявляемости данного заболевания. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями принято выделять клинико-патогенетические варианты, или фенотипы, болезни по локализации: классический; с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений; с преобладанием внегрудных поражений; генерализованный и по особенностям течения: острое начало (синдромы Лефгрена — СЛ, Хеерфорда–Вальденстрема и др.); изначально хроническое или волнообразное течение; рецидив; саркоидоз у детей в возрасте до 6 лет; саркоидоз, рефрактерный к лечению [3].

Вовлечение в воспалительный процесс суставов, костей и мышц встречается в 15–55% случаев саркоидоза и наблюдается при всех вариантах его течения, но чаще при остром и хроническом [4–7].

Патогенез суставных проявлений остается неясным. Считается, что хемокины играют ключевую роль в перемещении клеток воспаления в гранулематозный очаг при саркоидозе. Эти компоненты выступают в качестве пептидных антигенов, способных приводить к развитию артрита. Связываясь с молекулами комплексов гистосовместимости и активируя в дальнейшем Т-лимфоциты, пептиды вызывают воспаление суставов [4–5, 7].

Как правило, на консультацию к ревматологу попадают больные преимущественно с ранними стадиями заболевания, у которых суставной синдром сочетается с узловой эритемой (УЭ), лихорадочной реакцией и внутригрудной лимфаденопатией, что соответствует острому варианту течения саркоидоза — СЛ. В то же время полиморфизм клинической картины у этих больных нередко служит источником диагностических ошибок.

Целью настоящего исследования явилось изучение характера поражения суставов при СЛ у больных, направленных в ревматологический центр.

Пациенты и методы. Обследовано 125 больных с СЛ (104 женщины и 21 мужчина в возрасте от 18 до 69 лет, сред-

ний возраст — 42 ± 12 лет). Медиана длительности заболевания составила 1 [0,5; 2] мес. Все пациенты были направлены в НИИР им. В.А.Насоновой с диагнозами «узловая эритема», «панникулит» или «васкулит».

В работу не включали больных с туберкулезной инфекцией, гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременных и кормящих женщин. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование проводилось по разработанному нами диагностическому алгоритму [8], который включал:

1) сбор анамнеза (время года, когда возникло заболевание, сведения о наличии хронических заболеваний, аллергический статус и др.);

2) клиническое обследование;

3) лабораторное и инструментальное исследования: общие анализы крови и мочи, определение концентрации общего белка, белковых фракций, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, амилазы, кальция, глюкозы, СРБ, титров антинуклеарного фактора (АНФ-HEp2), антител к двуспиральной нативной ДНК (dsДНК), антител к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам (ANCA), антител к центромере В и топоизомеразе I (Scl-70), ревматоидного фактора, серологических показателей (антитела к *Chl. trachomatis*, *Chl. pneumoniae*, маркеры гепатита В и С), реакция Манту, диаскинтест, а также компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и УЗИ суставов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для оценки полученных результатов использованы следующие методы: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, Z-тест для сравнения процентов, U-тест по методу Манна–Уитни.

Результаты. Все больные предъявляли жалобы на болезненные красные уплотнения на верхних и нижних конечностях, 83% — на боль в суставах, 55% — на кашель, слабость, потливость, одышку, миалгии и боль в горле и 50% — на повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

Признаки поражения суставов выявлены у 106 (85%) пациентов. Суставной синдром наблюдался преимущественно у женщин (84%). Длительность суставного синдрома у 44 (35%) пациентов составила 1 мес и менее, у 55 (44%) —

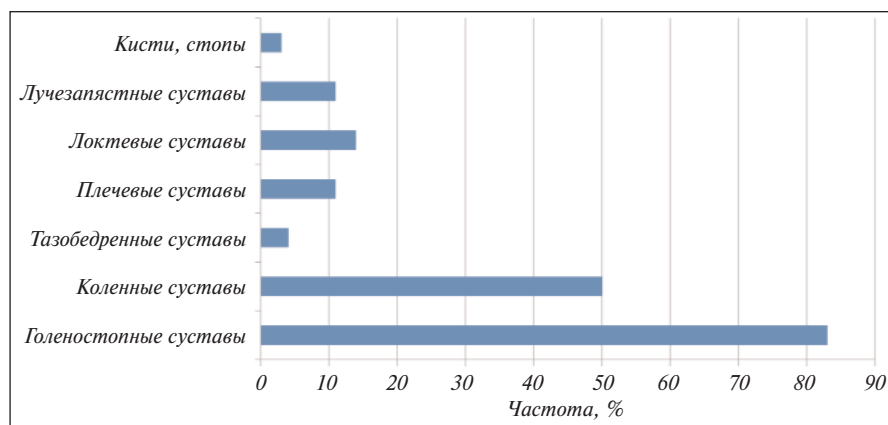


Рис. 1. Частота поражения суставов при СЛ



Рис. 2. Множественная распространенная УЭ на голенях при СЛ



Рис. 3. Множественная распространенная УЭ на нижних конечностях при СЛ

от 1 до 3 мес, у 26 (21%) — более 3 мес. Средняя продолжительность поражения суставов достигала 1,6 [0,75; 2] мес. Частота поражения отдельных суставов представлена на рис. 1. Во всех случаях наблюдались артралгии, в 70% — артрит преимущественно в голеностопных суставах (62%; рис. 2, 3). У 8% больных поражение суставов было асимметричным. Наличие сопутствующего остеоартроза отмечено у 30 (24%) больных в основном старше 45 лет.

Оценка боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 37 ± 26 см. Признаки периартикулярного воспаления наблюдались у 94 (75%) больных. У 3 (2%) пациентов отмечалась скованность (в среднем до $13,95 \pm 4,59$ мин), преимущественно в мелких суставах кистей без четкой связи со временем суток. Ограничение движений в пораженных суставах имелось у 98 больных, в том числе в голеностопных — у 88 (70%), в коленных — у 10 (8%). Деформации суставов выявлены у 5 (8,3%) обследованных с сопутствующим остеоартрозом. Миалгии носили, как правило, интермиттирующий и симметричный характер.

Поражение суставов у всех больных сочеталось с УЭ. У 35 (28%) пациентов суставные проявления предшествовали возникновению УЭ. Средняя продолжительность суставного синдрома до развития УЭ составила 12 ± 9 сут. В 10% случаев поражение суставов возникало в среднем через 12 ± 7 дней после развития УЭ.

В 97% случаев УЭ локализовалась на голенях (см. рис. 2), преимущественно на передней (97%) и чуть реже на латеральной (76%), медиальной (70%) и задней (60%) поверхности. В 35% случаев УЭ располагалась на бедрах (см. рис. 3), в 25% — на верхних конечностях (рис. 4) и в 3% — на туловище. У 50% пациентов высыпания носили симметричный характер. Размер узлов составлял от 1 до 10 см, среднее количество узлов — 15 ± 12 . У 86% продолжительность УЭ была менее 3 мес. У 48% узлы сливались в конгломерат. При определении интенсивности боли по ВАШ средний показатель достигал 45 ± 28 мм.

Примечательно, что поражение более 50% поверхности голени, наблюдавшееся у 68% больных, напрямую ассоциировалось с количеством узлов ($p < 0,001$, $r = 0,60$) и уровнем СРБ ($p = 0,006$, $r = 0,38$). Прослежена прямая взаимосвязь количества узлов с длительностью УЭ ($p = 0,04$, $r = 0,20$) и суставного синдрома ($p = 0,02$, $r = 0,45$; рис. 5), тенденцией узлов к слиянию ($p < 0,001$, $r = 0,39$), более частой их локализацией на левой голени ($p = 0,01$, $r = 0,56$). При этом больные со сливными узлами значимо чаще обращались к врачу в течение первого месяца болезни (59 и 24% соответственно, $p < 0,01$).

При лабораторном обследовании медиана СОЭ составила 20 мм/ч [14; 31], СРБ — 10 мг/л [6; 21]. Повышение содержания СРБ значительно чаще отмечалось при артрите ($p = 0,003$), слиянии узлов ($p = 0,004$) и имело прямую связь с количеством подкожных узлов ($p = 0,008$, $r = 0,29$). У 5 пациентов отмечено повышение концентрации аминотрансфераз. Уровень простого и ионизированного кальция, а также



Рис. 4. УЭ на верхних конечностях при СЛ

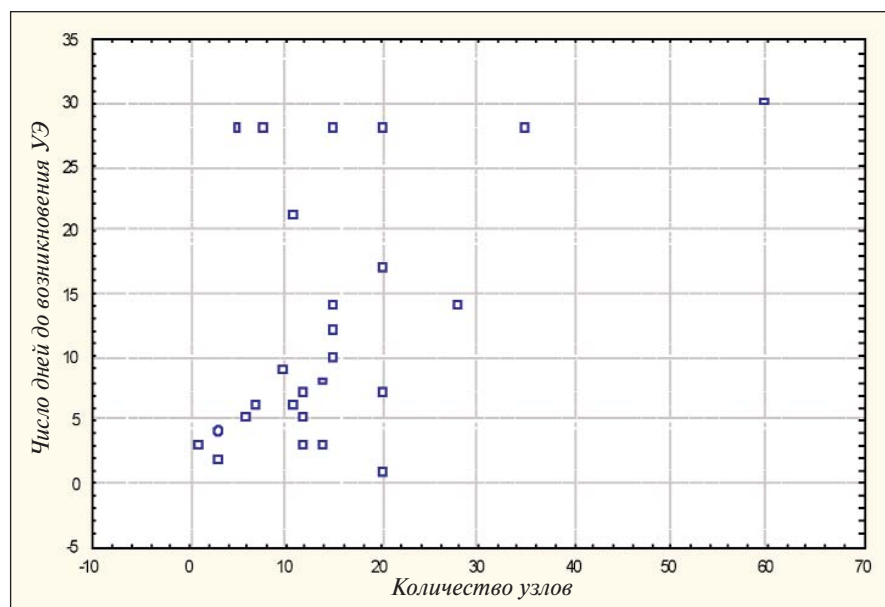


Рис. 5. Взаимосвязь длительности суставного синдрома до возникновения УЭ с количеством узлов



Рис. 6. Лимфаденопатия (стрелка) внутригрудных лимфатических узлов при СЛ

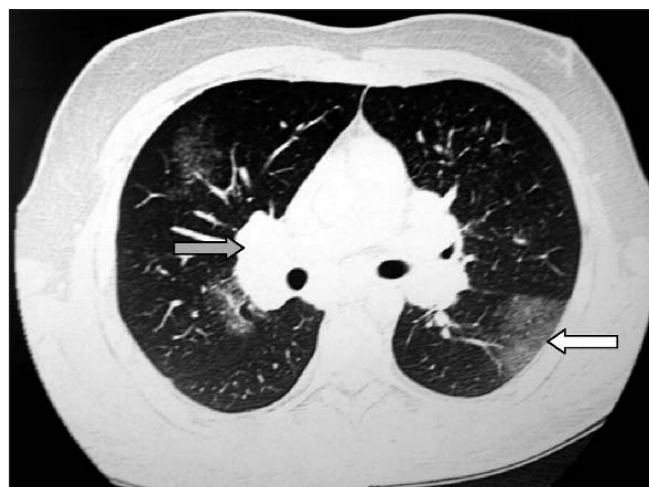


Рис. 7. Лимфаденопатия (серая стрелка) внутригрудных лимфатических узлов и поражение ткани легкого по типу «матового стекла» (белая стрелка) при СЛ

другие лабораторные показатели у всех пациентов были в пределах нормы. Общие анализы мочи — без патологии. Результаты пробы Манту и диаскинтеста во всех случаях были отрицательными.

При КТ органов грудной клетки у всех пациентов определялась лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов (рис. 6), что соответствует I рентгенологической стадии саркоидоза, при этом в 42% случаев выявлено поражение ткани легкого по типу «матового стекла» (II стадия; рис. 7). Следует отметить, что II стадия саркоидоза в 6,5 раза чаще встречалась у мужчин (95% ДИ 1,2–35; $p=0,026$) и в 4,8 раза чаще — при слиянии подкожных узлов в конгломераты (95% ДИ 1,4–16,1; $p=0,01$). Поражение суставов не зависело от рентгенологической стадии саркоидоза.

Все больные получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (500 мг/сут) и токоферол (400 мг/сут). 54% пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты (как правило, диклофенак 150 мг/сут или нимесулид 200 мг/сут). 60% больных был назначен гидроксихлорохин (600 мг/сут), 50% — глюкокортикоиды (ГК) в дозе 4–6 мг/сут. 35% больных получали комбинированную терапию ГК и циклофосфаном (200 мг/нед) или метотрексатом (15 мг/нед).

Суставной синдром в течение года практически полностью регрессировал. В единичных случаях (4%) сохранились артралгии в области голеностопных суставов. Повторное возникновение УЭ наблюдалось у 10% больных (у 4% — вследствие низкой комплаентности пациентов, у 6% — неэффективности терапии). При динамическом КТ-исследова-

нии органов грудной клетки, выполненном у 64 больных, положительная динамика выявлена в 52 (81%) случаях. У 10 пациентов динамика отсутствовала, у 2 отмечалось увеличение площади поражения легочной ткани и выраженности прикорневой лимфаденопатии.

Обсуждение. Из-за разнообразия клинических проявлений саркоидоз нередко называют «великим имитатором». Подобный полиморфизм, особенно при наличии суставного синдрома, заставляет больных обращаться к врачам различных специальностей, в первую очередь к ревматологам.

Как свидетельствуют результаты нашего исследования и данные литературы [9], частота поражения суставов (преимущественно голеностопных) у больных с СЛ превышает 80%. В половине случаев в процесс вовлекаются и другие суставы. По данным ряда авторов, поражение суставов не имело такого распространенного характера [10, 11]. Данный факт, вероятно, можно объяснить особенностями выборки больных, направленных в НИИР им. В.А. Насоновой, и более пристальным изучением суставного статуса пациента. В нашем исследовании был представлен только острый вариант течения саркоидного артрита, который имеет благоприятный прогноз. При этом интенсивность воспалительных изменений обычно умеренная, экссудативный компонент представлен слабо, массивного выпота в полость сустава, как правило, не наблюдается. Достаточно часто (у 75% больных) отмечается вовлечение в процесс периартикулярных тканей. Чувство утренней скованности наблюдается редко.

Необходимо упомянуть о сложностях дифференциальной диагностики острого саркоидного артрита и поражения суставов иной этиологии, при котором суставной синдром выступает в качестве первого признака саркоидоза. Такую ситуацию мы наблюдали более чем в четверти случаев, при этом поражение суставов развивалось за 1,5–3 нед до появления УЭ.

Полная клиническая тетрада, свойственная СЛ, встречается далеко не всегда. В нашем исследовании поражение суставов отмечалось в 83% случаев, повышение температуры — только у половины больных. Голландские исследователи [5] наблюдали 55 больных острым саркоидным артритом. На момент обследования у всех пациентов имелись артрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, в то время как УЭ выявлена только в 40% случаев. В работе J. Grunewald и A. Eklund [11] частота УЭ у больных острым саркоидозом составила 58%. В связи с изложенным ряд авторов предлагают ввести термин «неполный СЛ» для большего соответствия реалиям клинической практики. Понятно, что в подобных ситуациях необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики. Сочетание УЭ с двусторонней прикорневой лимфаденопатией может потребовать дополнительного обследования больного с целью исключения туберкулеза, лимфогранулематоза, кокцидиомикоза, неходжкинской лимфомы. Клинический синдром «УЭ + артрит» наблюдается при ряде инфекций (стрептококковая инфекция, туберкулез и др.), ревматических заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника и т. д.

Как показали результаты нашего исследования, классические клинические проявления СЛ не всегда соответствуют только I стадии саркоидоза. В 42% случаев визуализационными методами выявлено поражение легочной ткани, что рассматривается как II стадия саркоидоза. Подобные данные представлены и другими авторами. В частности, J. Mapa и соавт. [10] при обследовании 186 больных с клиническими признаками СЛ диагностировали II и даже III стадию саркоидоза в 16 и 3% случаев соответственно. Частое обнаружение изменений легочной ткани, очевидно, связано с более широким применением КТ органов грудной клетки. В середине прошлого века, когда S. Löfgren описал симптомокомплекс, впоследствии названный его именем, технические возможности для детализации поражения легочной ткани отсутствовали. Вовлечение в патологический процесс легочной ткани, вероятно, требует более интенсивного лечения, так как с нарастанием стадии саркоидоза снижается частота благоприятных исходов и увеличивается риск рецидивов с дальнейшим прогрессированием заболевания.

В идеале клинико-рентгенологическая картина саркоидоза должна быть подкреплена обнаружением неказеифицированных (без некроза) эпителиоидно-клеточных гранул в биоптате легочной ткани, и/или лимфатического узла, и/или слизистой оболочки бронхов [3]. Однако ряд авторов полагают, что наличие симптомов, типичных для СЛ, синдрома Хеерфорда–Вальденстрема (сочетание лихорадки с увеличением околоушных лимфатических узлов, увеитом и параличом лицевого нерва), а также асимптомная двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, выявленная при рентгенографии, позволяют диагностировать острую стадию саркоидоза только на основании клинико-инструментальных данных без гистоморфологического исследования. Сочетание всех этих четырех признаков СЛ имеет 95% специфичность для установления диагноза саркоидоза острого течения [12–14]. Кроме того, наличие признаков гранулематозного воспаления в биоптате отнюдь не является специфичным для саркоидоза и может наблюдаться и при других нозологиях (туберкулез, микобактериозы, микозы, пневмокониозы и т. д.).

Таким образом, пациенты с острой формой саркоидоза требуют координации действий врачей различных специальностей. Задача ревматолога — вовремя заподозрить острую форму саркоидоза на основании клинической картины заболевания с целью определения объема дальнейшего обследования и назначения адекватного лечения.

Выводы:

1. В острой стадии саркоидоза не всегда наблюдается развернутый СЛ. Поражение суставов определялось в 85% случаев, субфебрильная температура — только у 50% больных.
2. Суставной синдром предшествует появлению других признаков СЛ в 28% случаев.
3. При СЛ поражаются преимущественно голеностопные (83%) и коленные (50%) суставы.
4. Выявлен ряд значимых ассоциаций характера течения УЭ с другими признаками заболевания (анамнез, длительность течения, прочие клинические проявления).
5. Формирование конгломератов при УЭ и мужской пол могут рассматриваться в качестве факторов риска развития II стадии саркоидоза у больных СЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель АА, редактор. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: Фэн; 2004. С. 18-79. [Vizel' AA, editor. *Sarkoidoz: ot gipotezy k praktike* [Sarcoidosis: from hypothesis to practice]. Kazan': Fen; 2004. P. 18-79.].
2. Gedalia A, Khan TA, Shetty AK, et al. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1879-84. doi: 10.1007/s10067-015-2870-9. Epub 2015 Jan 24.
3. Чучалин АГ, Авдеев СН, Баранова ОЛ и др. Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации). 2014. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Baranova OL, et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis (Federal conciliation guidelines). 2014]. www.pulmonology.ru/publications/guide.php.
4. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015 Oct;7(5):196-205. doi: 10.1177/1759720X15591310.
5. Visser H, Vos K, Zanelli E, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):499-504.
6. Lindsley CB, Petty RE. Overview and report on international registry of sarcoid arthritis in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Aug;2(4):343-8.
7. Resnick D, Niwayama G. Sarcoidosis. In: Resnick D, Niwayama G, editors. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 1995. P. 4333-52.
8. Егорова ОН, Белов БС, Раденска-Лоповок СГ и др. К проблеме дифференциальной диагностики панникулитов. *Врач*. 2014;(11):14-9. [Egorova ON, Belov BS, Radenska-Lopovok SG, et al. To the problem of differential diagnosis of panniculitis. *Vrach*. 2014;(11):14-9. (In Russ.)].
9. Kirresh O, Schofield J, George G. Acute sarcoidosis: Löfgren's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015 Mar;76(3):154-8. doi: 10.12968/hmed.2015.76.3.154.
10. Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999 Sep;107(3):240-5.
11. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 1;175(1):40-4. Epub 2006 Oct 5.
12. Pettersson T. Sarcoid and erythema nodosum arthropathies. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000 Sep;14(3):461-76.
13. Judson MA. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. *F1000Prime Rep*. 2014 Oct 1;6:89. doi: 10.12703/P6-89. eCollection 2014.
14. Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):585-602. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.003. Epub 2015 Oct 9.

Поступила 15.05.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.