ЛЕКЦИЯ

Дактилит при псориатическом артрите: особенности клинических проявлений, диагностика, иммунопатогенез и лечение

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

При обнаружении дактилита у больного псориатическим артритом (ПсА) необходимо как можно раньше назначить активное лечение, поскольку в отсутствие терапии наблюдается прогрессирование заболевания вплоть до эрозирования суставов и развития функциональных нарушений.
В статье рассмотрены клинические признаки и диагностика ПсА, отмечена важность дифференциальной диагностики по этому признаку с другими воспалительными заболеваниями суставов. Указана необходимость выработки единых подходов к объективной оценке тяжести дактилита. Подробно описаны иммунопатогенез и основные направления его лечения, в том числе с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Приведены данные клинических исследований, в которых оценивалась эффективность лечения дактилита и установлено, что использование ГИБП в большинстве случаев способствует существенному уменьшению не только выраженности его клинических признаков, но и сопутствующего отека костного мозга. Отмечено, что разработка новых патогенетических методов лечения, таргетных в отношении ряда установленных к настоящему времени биологически активных молекул, которые играют важную роль в патогенезе дактилита, будет способствовать повышению эффективности лечения больных ПсА.

Ключевые слова: *псориатический артрит; дактилит; энтезит; генно-инженерные биологические препараты; иммунопатогенез.*
Контакты: *Коротаева Татьяна Викторовна;* ***tatianakorotaeva@gmail.com***
Для ссылки: *Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Дактилит при псориатическом артрите: особенности клинических проявлений, диагностика, иммунопатогенез и лечение. Современная ревматология. 2018;12(1):5–12.*

Dactylitis in psoriatic arthritis: clinical features, diagnosis, immunopathogenesis, and treatment

Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

When dactylitis is detected in a patient with psoriatic arthritis (PsA), it is necessary to use active treatment as soon as possible, since in the absence of therapy the disease progresses to joint erosion and functional disorders.
The paper considers the clinical signs and diagnosis of PsA and notes the importance of differential diagnosis in this sign with other joint inflammatory diseases. It points to the necessity of elaborating common approaches to an objective assessment of the severity of dactylitis. Its immunopathogenesis and main treatment areas, including the use of biological agents (BAs), are detailed. There are data of clinical trials that have evaluated the efficiency of treatment for dactylitis and established that in most cases, the use of BAs considerably reduce not only the severity of its clinical signs, but also concomitant bone marrow edema. It is noted that the development of new pathogenetic treatments targeting a number of currently established biologically active molecules that play an important role in the pathogenesis of dactylitis will enhance the efficiency of treatment in patients with PsA.

Keywords: *psoriatic arthritis; dactylitis; enthesitis; biological agents; immunopathogenesis.*
Contact: *Tatiana Viktorovna Korotaeva;* ***tatianakorotaeva@gmail.com***
For reference: *Korotaeva TV, Loginova EYu. Dactylitis in psoriatic arthritis: clinical features, diagnosis, immunopathogenesis, and treatment. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):5–12.*
DOI: *http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-5-12*

Введение

В настоящее время большинство специалистов признают необходимость как можно более ранней диагностики псориатического артрита (ПсА). Показано, что при подозрении на ПсА у больного псориазом (Пс) задержка консультации ревматолога на 6 месяцев и более является значимым фактором развития в дальнейшем остеолиза, мутилирующего артрита, сакроилиита и серьезных функциональных нарушений. Диагностика ПсА основана в первую очередь на выявлении характерных клинических проявлений заболева-

ния, а использование ряда лабораторных тестов (например, общий анализ крови, тест на наличие HLA-B27) повышает ее эффективность лишь на 1% [1]. К типичным признакам ПсА относят дактилит, который считают «визитной карточкой» заболевания. Выявление дактилита позволяет заподозрить диагноз ПсА уже на ранней стадии болезни.

Термин «дактилит» (син. – воспаление пальца) характеризует диффузное утолщение пальцев кистей и стоп, которое является клиническим проявлением ряда заболеваний. Вследствие особенностей патогенеза дактилит квалифицируют как невоспалительный (при серповидно-клеточной анемии), инфекционно-воспалительный (при туберкулезе, сифилисе, пузырчатке) и воспалительный неинфекционный (при саркоидозе, подагре и спондилоартритах (СпА) [2].

При ревматологических заболеваниях дактилит представляет собой, как правило, внесуставное проявление периферических СпА (пСпА), главным образом ПсА, реактивного (урогенного или постэнтероколитического) артрита (РеА), артрита, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника, значительно реже – анкилозирующего спондилита (АС) и подагрического артрита.

По данным канадского регистра BiOTRAC, включающего 261 пациента с ПсА и 260 больных с АС, дактилит, главным образом стоп, имелся в 30,7% случаев при ПсА и лишь в 6,2% при АС. При этом отмечено, что наличие дактилита в обеих группах ассоциировалось с более высоким уровнем функциональных нарушений, а лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в частности ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНОα) инфликсимабом (ИНФ) и голимумабом (ГЛМ), способствовало значимому уменьшению выраженности клинических проявлений дактилита у большинства пациентов [3].

Хотя ПсА является хроническим воспалительным заболеванием, которое тесно ассоциировано с Пс, до сих пор не найдено убедительных доказательств взаимосвязи между распространенностью кожного процесса и тяжестью ПсА. В то же время в ряде исследований отмечено, что у пациентов с тяжелым Пс чаще регистрируется ПсА, особенно в сочетании с аксиальными проявлениями [4]. При ПсА кожные проявления предшествуют развитию поражения суставов в 80% случаев, что, казалось бы, облегчает задачу раннего выявления заболевания в дерматологической практике. Однако примерно для трети больных с Пс, наблюдающихся у дерматологов, актуальна проблема ранней диагностики заболевания. Это связано с недостаточной осведомленностью практикующих врачей об основных клинических проявлениях ПсА, которые широко варьируют – от периферического артрита до спондилита, энтезита и дактилита.

Большинство авторов сходятся в том, что при обнаружении дактилита у больного ПсА необходимо как можно раньше назначить активное лечение, поскольку без терапии заболевание прогрессирует вплоть до эрозирования суставов и развития функциональных нарушений [2, 3, 5]. Рациональный подход к терапии дактилита как отдельного клинического симптома ПсА, представленный в обновленных рекомендациях GRAPPA (2015), предполагает назначение не только синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) в сочетании с локальным (внутрисуставным) введением глюкокортикоидов (ГК) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), но и ГИБП, действие которых направлено на блокирование биологических эффектов ряда ключевых цитокинов, в первую очередь ФНОα, интерлейкина (ИЛ) 12/23 и ИЛ17.

В то же время оценке клинического значения дактилита и особенностям его современного лечения посвящены единичные сообщения зарубежных исследователей, в отечественной литературе подобные работы отсутствуют.

В настоящей статье проанализированы современные представления о патогенезе, клинических проявлениях, подходах к диагностике, а также иммунопатогенезе и основных направлениях лечения дактилита у больных ПсА.

Клинические проявления и дифференциальная диагностика

Согласно классификации J.M. Moll. и V. Wright [6] при ПсА традиционно выделяют пять клинических групп: асимметричный моно- или олигоартрит; симметричный полиартрит, или ревматоидоподобная форма; артрит преимущественно дистальных межфаланговых суставов (ДМС), или дистальная форма; псориатический спондилит с/без периферическим артритом; мутилирующий артрит. Отмечено, что дактилит встречается при любой из перечисленных форм ПсА.

Дактилит – острое или хроническое воспаление пальца считают характерным признаком ПсА, которое по разным оценкам наблюдается у 40–60% пациентов, нередко на ранней стадии заболевания. Клинически дактилит проявляется болью, равномерной припухлостью всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, плотным отеком, болевым ограничением сгибания, что приводит к формированию характерной «сосискообразной» деформации пальца (рис. 1). Пациенты с Пс нередко связывают возникновение дактилита с перенесенной травмой, а не с дебютом ПсА, что задерживает диагностику заболевания.

Рис. 1. *Острый дактилит II пальца левой стопы у больной ранним ПсА (длительность заболевания – 5 мес). Собственное наблюдение авторов*

При ПсА дактилит развивается в результате сочетанного воспаления трех суставов одного пальца и фиброзно-синовиальных каналов сухожилий сгибателей или разгибателей пальцев [7]. На ранней стадии признаки воспаления сухожилий сгибателей пальцев кистей и стоп (теносиновит) в виде изменения их структуры и плотности в сочетании с отеком окружающих мягких тканей, наличием жидкости в полости суставов могут быть обнаружены как при магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и при ультразвуковом исследовании (УЗИ) кистей или стоп. Дополнительно МРТ позволяет визуализировать воспалительный отек костного мозга в местах прикрепления сухожилий к костям. С течением времени после перенесенного дактилита формируются костные разрас-

тания на краях суставов, периостальные реакции вдоль эпифизов костей и эрозий суставов, часто в точках расположения их капсулы. Данные структурные повреждения могут быть выявлены с помощью рентгенологических методов исследования [8] (рис. 2).

Таким образом, при ПсА дактилит возникает в ответ на воспаление, в то время как при подагре сходная клиническая картина формируется в результате отложения кристаллов моноурата натрия, в том числе и в виде тофусов в мягких тканях или по ходу сухожилий пальца. По отдельным наблюдениям, дактилит при подагре встречается относительно редко – до 9% случаев [9].

В связи с высокой распространенностью дактилита при ПсА этот симптом внесен в классификационные критерии CASPAR, характеризующиеся высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ПсА как на ранней стадии, так и при длительном течении [10]. В соответствии с этими критериями диагноз ПсА может быть установлен даже в отсутствие Пс, однако наличие подтвержденного дактилита, в том числе в анамнезе, является обязательным для достижения порогового уровня диагностики. Для соответствия диагнозу ПсА пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и ⩾3 баллов из 5 категорий, представленных в таблице.

Таким образом, выявление дактилита имеет большое практическое значение как для диагностики в целом, так и для дифференциальной диагностики ПсА. Например, при дифференциальной диагностике ПсА и ревматоидного артрита (РА), особенно на ранней стадии, важно помнить, что при РА дактилит не встречается. Кроме того, необходимо учитывать наличие других типичных проявлений ПсА: асимметричное поражение суставов, главным образом нижних конечностей, вовлечение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, воспаление трех суставов одного пальца («осевой артрит»), в то время как при РА, как правило, поражаются парные суставы одной области. Помимо периферического артрита и дактилита, до 60% больных ПсА испытывают воспалительную боль в спине и ограничение подвижности, особенно в шейном отделе позвоночника, что также относят к важным дифференциально-диагностическим признакам заболевания [11].

Как указано выше, дактилит может иметь место и при других заболеваниях (саркоидоз, туберкулез, подагра), что также требует тщательной диагностики и учета клинической картины в целом. J. Payet и соавт. [12] отмечают, что дактилит наблюдается в первую очередь при таких периферических СпА, как РеА различной природы (постэнтероколитический или урогенный), ПсА, СпА, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), недифференцированный СпА. При этих заболеваниях дактилит, периферический артрит и энтезит считаются высокоспецифичными классификационно-диагностическими признаками, выявление которых уже при первом осмотре пациента позволяет с высокой долей уверенности заподозрить наличие одного из вариантов пСпА. Указанные авторы при обследовании 275 пациентов с различными СпА обнаружили дактилит в 59 (21,5%) случаях, причем пальцы стоп были вовлечены в патологический процесс чаще, чем пальцы кистей (78% против 42%), в основном наблюдалось поражение II пальца стопы. Равномерная припухлость воспаленного пальца отмечалась в дебюте болезни у 10% (5/49) больных ПсА, при этом более чем у половины пациентов проявления дактилита имелись до установления диагноза СпА.

Рис. 2. *Клинические проявления дактилита пальцев стоп у больного ПсА (а) и рентгенограмма левой стопы того же пациента: видны костные пролиферации, периостальные наслоения, эрозии (б). Собственное наблюдение авторов*

Критерии CASPAR

Признаки	Баллы
1. Пс:	
в момент осмотра	2
в анамнезе	1
в семейном анамнезе	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей (точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз)	1
3. Отрицательный результат теста на РФ (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит:	
припухлость всего пальца в момент осмотра	1
в анамнезе (зафиксированный ревматологом)	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Примечание. РФ – ревматоидный фактор.

Для дактилита характерно прогрессирующее течение, соответствующее тяжести ПсА, даже на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или сБПВП, что подтверждает важность как можно более раннего выявления заболевания и назначения необходимой терапии.

Раннее выявление и оценка тяжести

Понятие «ранняя стадия ПсА» обычно используется в отношении пациентов, страдающих ПсА менее 2 лет [13, 14]. Поскольку в большинстве случаев Пс предшествует появлению ПсА, одним из методов улучшения диагностики заболевания является регулярный скрининг больных с Пс на наличие ПсА с использованием специальных опросников (ToPAS, PEST, PASE и др.), в которые включен вопрос о наличии дактилита [15]. Несмотря на то что данные опросники широко используются в дерматологических клиниках, наличие дактилита должно быть подтверждено врачом-ревматологом при клиническом осмотре и тщательном сборе анамнеза.

Кроме клинической диагностики, дополнительно используют МРТ и УЗИ суставов кистей и стоп, особенно на ранней стадии ПсА [16, 17].

Объективная оценка тяжести дактилита сложна, единые подходы к ее проведению до настоящего времени не выработаны. В клинических исследованиях для определения эффективности терапии учитывают динамику числа пальцев с признаками дактилита, что не всегда объективно отражает результаты лечения. Более точным показателем считают динамику тяжести проявлений дактилита, которую оценивают по Лидскому индексу дактилита (Leeds Dactylitis Index, LDI) с помощью дактилометра путем измерения окружности воспаленных пальцев и сравнения ее с соответствующими показателями неизмененных пальцев, однако этот метод слишком трудоемкий, что ограничивает его применение [18, 19]. В последнее время в клинических исследованиях, посвященных оценке эффективности устекинумаба (УСТ) и секукинумаба (СКМ), используют другой метод оценки эффективности терапии дактилита – количество больных с полным отсутствием данного признака.

Дактилит нередко ассоциируется с энтезитом, который также является причиной серьезных функциональных нарушений, особенно при поражении пяточных областей. *Энтезит* характеризуется развитием воспаления в местах прикреплений сухожилий, связок или капсул суставов к костям.

Недавно была предложена концепция синовио-энтезиального комплекса, согласно которой энтезис как единый орган включает прилегающий хрящ, надкостницу, синовиальную оболочку и суставную сумку [20]. Энтезис чувствителен к повторяющимся механическим нагрузкам и незначительным травмам вследствие воздействия экзогенных факторов, которые могут стать причиной развития воспаления в суставах, получившего название «глубокий феномен Кебнера» [21].

Показано, что в отличие от РА при ПсА первые воспалительные изменения происходят в энтезисах, которые в дальнейшем распространяются на область суставов. Интересно, что энтезит различной локализации обнаруживается у больных Пс, особенно с поражением ногтевых пластинок, задолго до развития клинических проявлений артрита и считается клиническим предиктором ПсА.

Иммунопатогенез и основные направления лечения

Иммунопатогенез. Клеточные инфильтраты, являющиеся морфологической основой воспаления при ПсА, состоят преимущественно из CD8+ Т-клеток, что свидетельствует о важнейшей роли в его патогенезе цитотоксических Т-лимфоцитов как эффекторных клеток [22]. CD8+ клетки, распознающие представленные молекулами HLA-I класса антигены, могут играть ключевую роль в развитии местного воспалительного процесса, лежащего в основе возникновения дактилита и энтезита у больных ПсА. В экспериментах на мышах было показано, что ИЛ23 активирует резидентные Т-клетки в энтезисе, которые подразделяются на субпопуляции, секретирующие ИЛ22 и ИЛ17 [23]. При этом эффекты ИЛ22 и ИЛ17 являются разнонаправленными и проявляются соответственно остеопролиферацией и разрушением костной ткани.

Несмотря на недостаточную изученность механизмов развития дактилита, в основе данного состояния, согласно сложившимся представлениям, лежит развитие тендовагинита с вовлечением мягких тканей. Кроме того, некоторые авторы считают, что дактилит связан как с теносиновитом, так и с эрозивным поражением суставов [12]. Недавно с помощью МРТ было показано, что у больных ПсА энтезит в местах прикрепления сухожилия к кости часто сопровождается дактилитом, наблюдается воспаление сухожилия сгибателя в целом [24]. Предполагают, что, кроме воспаления, определенная роль в формировании теносиновита принадлежит микротравматизации связки в результате трения о кость, что может приводить к развитию глубокого феномена Кебнера. Подобные воспалительные изменения связок и сухожилий при дактилите обусловливают так называемый функциональный энтезит [24].

В целом такие изменения синовиальной оболочки, как усиление пролиферации, утолщение оболочки и ее клеточная инфильтрация, при ПсА выражены в меньшей степени, чем в случае образования паннуса при РА, тогда как васкуляризация и полиморфно-ядерная лейкоцитарная инфильтрация – в большей степени [25]. При этом функционально активные моно- или олигоклональные популяции Т-клеток (CD4+ и CD8+) в высоких концентрациях определяются в синовиальной оболочке при ПсА [26]. Большинство этих клеток способны активировать Т-клетки памяти, экспрессирующие антигены HLA-DR и CD45RO [27].

Показано, что у больных ПсА количество CD8+ клеток в синовиальной жидкости значительно увеличено, а уровень CD4+ клеток снижен [26, 28]. Цитокины, продуцируемые Т-клетками, такие как ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ10, интерферон γ (ИФНγ) и ФНОα, в высоких концентрациях обнаруживаются в синовиальной оболочке [29]. Кроме того, выявлено увеличение концентрации ИЛ17 в синовиальной жидкости и существенное повышение количества ИЛ17-позитивных тучных клеток в синовиальной оболочке, что способствует развитию воспаления при ПсА [30]. Результаты исследований *in vitro* позволили предположить важную роль функционально активных рецепторов ИЛ17 в синовиальной оболочке при ПсА [31].

В синовиальной оболочке пораженных суставов при ПсА увеличено не только количество лимфоцитов в инфильтрате, но и содержание макрофагов, дендритных клеток, тучных клеток и нейтрофилов. Известно, что нейтрофилы участвуют в развитии Пс, у таких больных наблюдает-

ся также инфильтрация нейтрофилами синовиальной оболочки. По данным недавних исследований, источниками ИЛ17 являются как Т-клетки, так и γδ-Т-клетки, нейтрофилы и тучные клетки [32].

При ПсА развитие дактилита связано с процессами ангиогенеза в синовиальной оболочке, которые приводят к ее выраженным пролиферативным изменениям. Экспрессия ангиогенных цитокинов (фактор роста эндотелия сосудов, трансформирующий ростовой фактор β и ангиопоэтин) обнаруживается в синовиальной оболочке уже на ранних стадиях ПсА [33]. В последние годы установлена роль в процессе ангиогенеза и других биологически активных молекул, в том числе фактора, индуцирующего гипоксию 1α, которые также выявляются в синовиальной оболочке у больных ПсА [34].

При ПсА в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке обнаруживается высокая концентрация ФНОα, который активирует ангиогенные цитокины и матриксные металлопротеиназы [35, 36]. ФНОα усиливает на эндотелиальных клетках экспрессию адгезивных молекул (молекулы межклеточной адгезии 1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 и Е-селектин), которые способствуют миграции лейкоцитов в очаги воспаления [37].

Поражение костной ткани вносит важнейший вклад в развитие дактилита. Отличительным рентгенологическим признаком ПсА является наличие внесуставных эрозий костной ткани, формирование костных пролифераций, периостальных наслоений, а также признаков серьезной костной резорбции вплоть до остеолиза, что обусловлено нарушением процессов ремоделирования кости. Известно, что образование новой костной ткани (костной пролиферации) – один из диагностических критериев CASPAR. Дифференцировку остеокластов поддерживают Т-клетки и синовиальные фибробласты посредством лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL), ФНОα и ИЛ7 [38]. В свою очередь RANKL и ИЛ1 способствуют усилению агрессивной резорбции кости на границе костной и синовиальной ткани. При ПсА синовиальные фибробласты активно продуцируют RANKL в синовиальной оболочке, в то время как синтез антагониста RANKL остеопротегерина значительно снижен [39]. Участие в этих процессах ИЛ23 способствует усилению образования остеокластов, индукции экспрессии ИЛ1, ФНОα и RANKL, опосредованной активацией ИЛ17 или иными сигнальными каскадами [40, 41]. Склеростин – эндогенный медиатор, будучи антагонистом костного морфогенетического белка, ингибирует образование костной ткани и дифференцировку остеобластов, а также стимулирует апоптоз остеобластов [42]. Описан также белок DicKKopf1 (DKK1), который в свою очередь угнетает функцию остеобластов. Индукция DKK1 возможна с участием сигнального пути ФНО [43].

Лечение. Особенности патогенеза дактилита свидетельствуют о том, что для его лечения необходимы препараты, способные не только подавлять воспаление, но и ингибировать развитие остеокластов из клеток-предшественников, что может снижать степень выраженности костных проявлений заболевания при ПсА [44]. Это имеет принципиальное значение для улучшения исходов заболевания. Так, недавно показано, что энтезит и дактилит – не только причина выраженных функциональных нарушений, но и неблагоприятный фактор развития эрозий суставов у пациентов с ранним ПсА через 5 лет наблюдения [45, 46].

Для терапии дактилита используют НПВП, сБПВП, часто в сочетании с локальным введением ГК, а также тсБПВП, ГИБП. К сБПВП относят сульфасалазин, метотрексат, циклоспорин и лефлуномид. Среди ГИБП для лечения ПсА используют ингибиторы ФНОα – инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), ГЛМ, цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и моноклональные антитела к ИЛ12/23 – УСТ, к ИЛ17 – СКМ.

Продемонстрирована высокая эффективность ГИБП по сравнению с другими видами лечения. Было показано, что из 252 пациентов с острым дактилитом через 6 мес на лечение ГИБП ответили 77%, тогда как на применение сБПВП – только 51%, а через 12 мес – соответственно 87 и 70%. Сделан вывод, что терапия ГИБП приводила к более выраженному уменьшению симптомов дактилита и улучшению функциональных возможностей больных, чем лечение сБПВП [47].

В 2014 г. опубликован систематический обзор, включающий результаты 29 исследований, посвященных лечению дактилита. В обзоре были использованы данные 18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с перекрестным дизайном, длительностью от 12 до 24 нед, 1 проспективного когортного исследования, 1 проспективного исследования по типу «случай-контроль» и 9 открытых исследований [48]. Согласно данным метаанализа, среди ГИБП наибольшим эффектом характеризовались ЦЗП, ИНФ и УСТ – 0,50, 0,41 и 0,29 соответственно. Оценка эффективности СКМ в тот момент не проводилась.

В соответствии с рекомендациями GRAPPA на первом этапе терапии дактилита следует применять НПВП, сБПВП, часто в сочетании с локальным введением ГК в область суставов и/или по ходу сухожилий сгибателей пальцев, что способствует уменьшению воспаления и восстановлению функции. Однако при резистентности к лечению необходимо рассмотреть возможность применения ГИБП, в частности ингибиторов ФНОα или ингибиторов отдельных цитокинов – ИЛ12/23, ИЛ 17 [49, 50]. Использование ГИБП в большинстве случаев способствует не только существенному уменьшению выраженности клинических признаков дактилита, но и, что особенно важно с точки зрения патогенеза, уменьшению сопутствующего отека костного мозга по данным МРТ. В РКИ для ряда ингибиторов ФНОα (АДА в исследовании ADEPT, ЭТН в исследовании PRESTA, ГЛМ в исследовании GO-REVAL) не установлено статистически значимого влияния на дактилит, хотя улучшение по этому показателю зафиксировано. Несмотря на то что в РКИ АДА оказался значимо эффективнее плацебо в отношении проявлений периферического артрита в целом, его влияние на дактилит (различия на 24-й неделе) не превысило порога статистической значимости [51].

Положительное действие ИНФ при дактилите продемонстрировано в исследовании IMPACT [52]. Следует отметить, что у пациентов, включенных в это исследование, исходные показатели активности дактилита были низкими.

При изучении эффективности ГЛМ в дозе 100 мг обнаружено изменение базовых значений активности дактилита у 83% пациентов, а при использовании дозы 50 мг – у 70% против 57% больных, получавших плацебо. УСТ оказался эффективнее плацебо при лечении дактилита в дозе как 45 мг,

так и 90 мг [53]. Положительное действие этого препарата при дактилите установлено и в других исследованиях [54].

Эффективность апремиласта у пациентов с энтезитом и дактилитом при ПсА оценивалась в РКИ 3-й фазы PALACE 1–3, в которых участвовали в общей сложности 1493 пациента с активным ПсА. Длительность исследований PALACE 1–3 составила 5 лет, на данный момент представлены результаты 156 нед терапии (3 года). Более выраженное влияние терапии апремиластом на частоту выявления дактилита было продемонстрировано в исследовании PALACE 3 [55]. Так, на 24-й неделе терапии среднее изменение количества пальцев с дактилитом составляло -2,4 (p=0,0399) в группе пациентов, получавших апремиласт 30 мг 2 раза в день, тогда как в группе плацебо оно равнялось -0,7 [56]. Было показано, что в долгосрочной перспективе апремиласт эффективен в отношении снижения частоты энтезита и дактилита – трудно поддающихся лечению проявлений ПсА. При этом эффект апремиласта стабилен при длительной терапии (до 3 лет) [57].

В последнее время для лечения ПсА активно используется СКМ – моноклональное антитело к ИЛ17А. В ряде исследований отмечена его эффективность в отношении снижения активности дактилита [58, 59]. В исследовании FUTURE 1 пациенты получали внутривенную нагрузочную дозу СКМ 10 мг/кг на 0; 2 и 4-й неделях, а с 8-й недели препарат вводили подкожно в дозе 150 или 75 мг 1 раз в 4 нед. Разрешение симптомов дактилита и энтезита (полное отсутствие симптомов) оценивалось у пациентов, имевших данные симптомы исходно. Практически у каждого 2-го пациента на 24-й неделе зафиксировано разрешение дактилита, через 2 года терапии у 83% больных наблюдалось полное исчезновение симптомов дактилита, при этом у 84% отсутствовало рентгенологическое прогрессирование [60].

Нами выполнен субанализ данных, полученных у российской популяции пациентов с активным ПсА в исследованиях FUTURE 1 и FUTURE 2 (суммарно 1003 больных). Участники исследования получали СКМ (n=703) или плацебо (n=300). Показано, что применение СКМ в дозе 300 или 150 мг с предварительной подкожной нагрузочной дозой или в дозе 150 либо 75 мг с внутривенной нагрузочной дозой приводило к значительному улучшению состояния. Наблюдаемая на 24-й неделе эффективность препарата в отношении основных клинических проявлений ПсА, в том числе дактилита, сохранялась в течение 52 нед терапии. Данные, полученные при объединенном анализе российской субпопуляции больных ПсА, согласуются с результатами оценки общей популяции и подтверждают важнейшую роль ИЛ17А в патогенезе дактилита [61].

В исследовании FUTURE 2 [62] пациентам с ПсА подкожно вводили СКМ в дозе 300, 150 или 75 мг на 0; 1; 2; 3-й неделях, а затем, начиная с 4-й недели, 1 раз в 4 нед. Разрешение (полное отсутствие симптомов) дактилита и энтезита оценивали у пациентов, исходно имевших данные симптомы. Разрешение дактилита отмечено у 47% больных на 24-й неделе терапии. У 92% пациентов через 2 года терапии констатировано полное разрешение дактилита при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования. Более чем у 70% пациентов через 2 года лечения наблюдалось полное разрешение энтезита [62].

Такие различия в эффективности ГИБП при дактилите, скорее всего, связаны с тем, что на начальном этапе дизайн РКИ был направлен главным образом на оценку влияния терапии на периферический артрит. Кроме того, в исследованиях использовали различные методы определения эффективности – от простого счета числа пальцев с дактилитом до оценки его тяжести по LDI, что сказалось на результатах сравнительного анализа. Становится очевидным, что ответ на вопрос об индивидуальной и сравнительной эффективности ГИБП при дактилите могут дать только либо РКИ с соответствующим дизайном, либо прямые сравнительные исследования ГИБП, которые до настоящего времени не проводились. В рамках EULAR 2017 г. было предпринято РКИ GO-DACT, в котором планируется оценить влияние ГЛМ на дактилит (первичная конечная точка оценки эффективности). Исследователи ждут результатов недавно стартовавшего первого РКИ прямого сравнения эффективности АДА и СКМ (двух ГИБП с различными механизмами действия), влияние которых на основные клинические симптомы ПсА, включая дактилит, будет объективно оценено. Между тем опубликованные недавно результаты непрямого сравнения указанных препаратов, выполненного с применением современного статистического метода согласованного скорректированного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC), продемонстрировали преимущество СКМ в отношении снижения активности ПсА и улучшении качества жизни пациентов [63].

Заключение

В последние 10 лет благодаря прогрессу в изучении патогенеза ПсА и внедрению новых эффективных методов лечения изменилась парадигма терапии ПсА, появилась реальная возможность улучшить его исходы. Установлено, что у больных ПсА развитие дактилита, особенно на ранних стадиях, ассоциируется с возникновением эрозий и функциональными нарушениями и указывает на трудности достижения минимальной активности заболевания. В связи с этим столь важное значение придается своевременной диагностике заболевания, в частности дактилита, и как можно более раннему началу лечения.

В ряде клинических исследований показано, что использование ГИБП с различным механизмом действия уменьшает выраженность суставных и кожных проявлений заболевания, способствуют улучшению состояния ногтевых пластинок, регрессу проявлений дактилита и энтезита. В целом эффективность ингибиторов ФНОα при дактилите, по данным ряда исследований, существенно не различается. Продемонстрирована высокая эффективность нового ГИБП СКМ – ингибитора ИЛ17 в отношении дактилита, при этом у большинства больных этот признак не определялся через 2 года лечения.

Дальнейшие исследования, направленные на разработку новых патогенетических методов лечения, таргетных в отношении ряда установленных к настоящему времени биологически активных молекул, которые играют важную роль в патогенезе дактилита, будут способствовать повышению эффективности терапии больных ПсА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mease P, Gladman D, Helliwell P, et al. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in Europen/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4): 649-55. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.010. Epub 2014 Jun 25.
2. Oliveri I, Scarano E, Padula A, et al. Dactylitis, a term for different digit disease. *Scand J Rheumatol.* 2006 Sep-Oct;35(5): 333-40. doi:10.1080/03009740600906677.
3. Arendes R, Rahman P, Avina J, et al. What is the location of dactylitis in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis patients and how do they respond to anti-TNF treatment? *Ann Rheum Dis.* Jun 2016;75(Suppl 2):591. Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular-4255.
4. Busquets-Perez N, Rodriguez-Moreno J, Gomez-Vaquero C, et al. Relationship between psoriatic arthritis and moderate-severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. *Clin Rheumatol.* 2012 Jan;31(1):139-43. doi: 10.1007/s10067-011-1787-1. Epub 2011 Jun 24.
5. Scarpa R, Cosentini E, Manguso F, et al. Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis «sine psoriasis». *J Rheumatol.* 2003 Dec;30(12):2638-40.
6. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
7. Olivieri I, Padula A, Scarano E, et al. Dactylitis or «sausage-shaped» digit. *J Rheumatol.* 2007 Jun;34(6):1217-22.
8. Brockbank J, Stein M, Schentag C, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2):188-90. Epub 2004 Jul 22.
9. Andracco R, Zampogna G, Parodi M, et al. Dactylitis in gout. *Ann Rheum Dis.* Jan 2010;69(01):316. doi: 10.1136/ard2009.107755
10. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73.
11. Gladman D. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2009 Jan-Feb;22(1):40-55. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.01215.x.
12. Payet J, Gossec L, Paternotte S, et al. Prevalence and clinical characteristics of dactylitis in spondylarthritis: a descriptive analysis of 275 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2):191-6.
13. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(12):1460-8.
14. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, et al. The challenge of early diagnosis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(1):3-5.
15. Boehncke WH, Kirby B, FitzGerald O, et al. New development in our understanding of psoriatic arthritis and their impact on the diagnosis and clinical management of the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):264-70. doi: 10.1111/jdv.12222.
16. Scarpa R, Atteno M, Costa L, et al. Early psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;83:26-7 (Suppl.) doi: 10.3899/jrheum.090217.
17. Gisondi P, Tinazzi I, Del Giglio M, et al. The diagnostic and therapeutic challenge of early psoriatic arthritis. *Dermatol.* 2010;221 1:6-14. Suppl doi: 10.1159/000316170.
18. Helliwell P, Firth J, Ibrahim G, et al. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2005 Sep;32(9):1745-50.
19. Ferguson E, Coates L. Optimisation of rheumatology indices: dactylitis and enthesitis in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85): S-113-7.
20. McGonagle D, Lories R, Tan A, et al. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2482-91.
21. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, et al. Role of trauma in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2016 Nov;43(11):2085-2087.
22. Laloux L, Voisin M, Allain J, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001 Apr;60(4):316-21.
23. Sherlock J, Joyce-Shaikh B, Turner S, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med.* 2012 Jul 1; 18(7):1069-76. doi: 10.1038/nm.2817.
24. Tan A, Fukuba E, Halliday N, et al. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):185-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205839. Epub 2014 Sep 26.
25. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and poly-articular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3): R569-80. Epub 2005 Mar 3.
26. Costello P, Winchester R, Curran S, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol.* 2001 Feb 15;166(4):2878-86.
27. Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K. Clinical analysis of 21 patients with psoriasis arthropathy. *J Dermatol.* 2005 Feb;32(2):84-90.
28. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, et al. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1999 May; 26(5):1117-24.
29. van Kuijk A, Reinders-Blankert P, Smeets T, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1551-7. Epub 2006 May 25.
30. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;64(1): 99-109. doi: 10.1002/art.33396.
31. Raychaudhuri S, Raychaudhuri S, Genovese M. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem.* 2012 Jan;359(1-2):419-29. doi: 10.1007/s11010-011-1036-6. Epub 2011 Sep 6.
32. Keijsers R, Joosten I, van Erp P, et al. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol.* 2014 Nov;23(11): 799-803. doi: 10.1111/exd.12487.
33. Fearon U, Griosios K, Fraser A, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Feb;30(2):260-8.
34. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatol.* 2013 May 30;2013:630620. doi: 10.1155/2013/630620. Print 2013.
35. Partsch G, Wagner E, Leeb B, et al. Upregulation of cytokine receptors sTNF-R55, sTNF-R75, and sIL-2R in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol.* 1998 Jan;25(1):105-10.
36. Spadaro A, Rinaldi T, Riccieri V, et al. Interleukin 13 in synovial fluid and serum of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002 Feb;61(2):174-6.
37. Veale D, Ritchlin CH, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii26-9.
38. Colucci S, Brunetti G, Cantatore F, et al. Lymphocyte and synovial fluid fibroblasts support osteoclastogenesis through RANKL, TNFalpha, and IL-7 in an in vitro model derived from human psoriatic arthritis. *J Pathol.* 2007 May;212(1):47-55.
39. Ritchlin C, Haas-Smith S, Li P, et al. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest.* 2003 Mar;111(6):821-31.
40. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 indices human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(5):R96.
41. Chen L, Wei X, Evans B, et al. IL-23 promotes osteoclast formation by up-regulation of receptor activation of NF-kappaB (RANK) expression in myeloid precursor cells. *Eur J Immunol.* 2008 Oct;38(10): 2845-54. doi: 10.1002/eji.200838192.
42. De Dijke P, Krause C, de Gorter D, et al. Osteocyte-derived sclerosin inhibits

bone formation: its role in bone morphogenetic protein and Wnt signaling. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Feb;90 Suppl 1:31-5. doi: 10.2106/JBJS.G.01183.
43. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007 Feb;13(2): 156-63. Epub 2007 Jan 21.
44. Rahimi H, Ritchlin CH. Altered bone biology in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Aug;14(4):349-57. doi: 10.1007/s11926-012-0259-1.
45. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis registry 5-year followup: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2110-7. doi: 10.3899/jrheum.150165. Epub 2015 Oct 15.
46. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical characteristics, disease activity and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or anthesitis: results from the Corrona psoriatic arthritis/Spondyloarthritis registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1692-1699. doi: 10.1002/acr.23249.
47. Gladman D, Ziouzina O, Thavaneswaran A, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol*. 2013 Aug;40(8):1357-9. doi: 10.3899/jrheum.130163. Epub 2013 Jul 1.
48. Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell P. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2295-300. doi: 10.3899/jrheum.140879.
49. Ritchlin C, Kavanaugh A, Gladman D, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9): 1387-94. doi: 10.1136/ard.2008.094946. Epub 2008 Oct 24.
50. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
51. Mease P, Gladman D, Ritchlin C, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279-89.
52. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Int J Rheum Dis*. 2017 Sep;20(9):1227-1236. doi: 10.1111/1756-185X.12645. Epub 2015 Jul 27.
53. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2. Epub 2013 Jun 13.
54. Chimenti MS, Ortolan A, Lorenzin M, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab in naive or TNF-inhibitors failure psoriatic arthritis patients: a 24-month prospective multicentric study. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):397-405. doi: 10.1007/s10067-017-3953-6. Epub 2018 Jan 4.
55. Kavanaugh A, Mease P, Gomez-Reino J, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6): 1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056. Epub 2014 Mar 4.
56. Edwards C, Blanco F, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963. Epub 2016 Jan 20.
57. Gladman D, Kavanaugh A, Gomez-Reino J, et al. Apremilast Treatment and Long-Term (156-Week) Improvements in Enthesitis and Dactylitis in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of a Large Database of 3 Phase III, Randomized, Controlled Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).
58. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646. Epub 2013 Jan 29.
59. Patel N, Vera N, Shealy E, et al. A Review of the Use of Secukinumab for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2017 Dec;4(2):233-246. doi: 10.1007/s40744-017-0076-0. Epub 2017 Aug 28.
60. Mease P, McInnes IB. Kirkham B, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679.
61. Коротаева ТВ, Новодережкина ЕА, Станислав МЛ и др. Применение ингибитора интерлейкина-17А секукинумаба при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических исследований FUTURE 1 и FUTURE 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2): 151-8. [Korotaeva TV, Novoderezhkina EA, Stanislav ML, et al. Use of the interleukin-17A inhibitor secukinumabin psoriatic arthritis: sub-analysis of Russian population of the international randomized clinical trials FUTURE 1 and FUTURE 2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):151-8. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s40744-016-0031-5.
62. McInnes I.B, Mease PJ Ritchlin CT, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11): 1993-2003. doi: 10.1093/rheumatology/kex301.
63. Коротаева ТВ. Результаты оценки сравнительной эффективности применения секукинумаба и адалимумаба в лечении псориатического артрита с использованием метода непрямого согласованного скорректированного непрямого сравнения. Современная ревматология. 2016;10(4):57-63. [Korotaeva TV. Results of evaluating the efficacy of secukinumab versus adalimumab in treating psoriatic arthritis by using the matching-adjusted indirect comparison method. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4): 57-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-57-63.

Поступила 28.01.2018

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.