

Особенности лечения коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Румянцева Д.Г., Эрдес Ш.

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

Поражение тазобедренных суставов (ТБС) — коксит, представляет собой характерное проявление анкилозирующего спондилита (АС). В настоящее время тактика лечения коксита при этом заболевании не разработана. Имеются немногочисленные исследования, посвященные оценке эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) у таких пациентов. Лечение коксита базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) находится в стадии изучения.

В статье представлены три клинических наблюдения пациентов с АС и кокситом, у двух из которых комбинированная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), БПВП и иФНО α дала достаточно быстрый положительный эффект в отношении уменьшения воспалительных изменений в ТБС, подтвержденный данными магнитно-резонансной томографии, при этом не было отмечено рентгенологического прогрессирования. Можно предположить, что существует так называемое окно возможностей, когда при своевременно начатой терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) необратимые структурные изменения в ТБС не возникают.

Полученные нами данные требуют дальнейшего изучения для уточнения влияния на коксит БПВП, а также комбинированной терапии БПВП и ГИБП в сочетании с НПВП.

Ключевые слова: коксит; анкилозирующий спондилит; диагностика; лечение.

Контакты: Екатерина Михайловна Агафонова; busy89@mail.ru

Для ссылки: Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Демина АБ. и др. Особенности лечения коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2018;12(2):88–92.

Features of coxitis treatment in patients with ankylosing spondylitis
Agafonova E.M., Dubinina T.V., Dyomina A.B., Rumyantseva D.G., Erdes Sh.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The hip joint damage (HJD) coxitis is a characteristic manifestation of ankylosing spondylitis (AS). Treatment policy for coxitis in this disease has not been worked out today. There are a few studies evaluating the efficacy of tumor necrosis factor- α (IFN- α) inhibitors in these patients. Coxitis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) is under study.

The paper describes three clinical cases of patients with AS and coxitis, in two of whom combined therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), DMARDs, and IFN- α inhibitors produced a fairly rapid positive effect in reducing inflammatory changes in HJD as evidenced by magnetic resonance imaging; moreover, there was no x-ray progression. It can be assumed that there is a so-called window of opportunity when no irreversible structural changes in HJD occur during timely initiated therapy with biological agents (BAs).

Our findings suggest that further investigations are needed to clarify the effects of DMARD and combination therapy using DMARD and BAs in combination with NSAIDs.

Keywords: coxitis; ankylosing spondylitis; diagnosis; treatment.

Contact: Ekaterina Mikhailovna Agafonova; busy89@mail.ru

For reference: Agafonova EM, Dubinina TV, Dyomina AB, et al. Features of coxitis treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):88–92.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-88-92

Поражение тазобедренных суставов (ТБС) при анкилозирующем спондилите (АС) наблюдается достаточно часто. По данным исследований, проведенных в России, частота коксита при этом заболевании достигает 56% [1, 2]. Коксит — один из основных факторов неблагоприятного течения АС [3]. Как правило, пациенты с кокситом имеют более высокую активность болезни и более выраженные функциональные нарушения по сравнению с больными без поражения ТБС [1]. Обычно коксит развивается в первые 10 лет болезни и является одним из основных прогностических критериев течения АС [4].

Несмотря на современные возможности диагностики, общепринятая дефиниция данного патологического состояния отсутствует, что препятствует разработке оптимального алгоритма обследования и лечения пациентов с кокситом. Выявление коксита на ранней стадии имеет большое значение и при своевременно начатой терапии может снизить риск развития необратимых структурных изменений. На сегодня основным эффективным методом лечения коксита остается хирургическое вмешательство, которое позволяет улучшить качество жизни пациента, избавляя его от боли и ограничения движений в ТБС. Однако такое лечение

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

связано с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений, а также с необходимостью реэндопротезирования сустава впоследствии.

В отечественной литературе описаны случаи лечения коксита генно-инженерными биологическими (ГИБП) и базисными противовоспалительными (БПВП) препаратами и их положительного влияния на воспалительные изменения в ТБС (остеит и синовит) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5]. Предварительные результаты показывают, что в последние годы частота эндопротезирования ТБС при АС снижается, что, возможно, связано с успешным применением ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) [6]. Использование иФНО α является дорогостоящим и не всегда доступным методом лечения, в связи с чем остается актуальным вопрос об альтернативных вариантах терапии.

В статье представлены клинические наблюдения, демонстрирующие применение иФНО α голимумаба¹ и БПВП у больных с поражением ТБС при АС.

Больной Л., 21 года, наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с диагнозом: АС, HLA-B27-позитивный, развернутая клиническая стадия, активность высокая (BASDAI – 5,6, ASDAS-СРБ – 2,4), с внеаксиальными проявлениями (коксит), функциональный класс 2.

Дебют заболевания – в 13 лет, с боли в спине воспалительного ритма и артрита локтевых суставов. Диагностирован ювенильный хронический артрит, назначена терапия сульфасалазином (СУЛЬФ) в дозе 1,5 г/сут и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), наблюдался хороший эффект. Через 1 год после начала лечения пациент самостоятельно отменил терапию. В течение следующих 4 лет боль в суставах не беспокоила, не лечился. С ноября 2016 г. – ухудшение состояния: возникли боль в паховой области слева и ограничение движений в левом ТБС. На фоне приема НПВП наблюдалось незначительное уменьшение боли.

Пациент был госпитализирован в клинику НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре хромота из-за боли в ТБС. По данным объективного обследования: модифицированный тест Шобера – 5 см; боковые сгибания в поясничном отделе позвоночника: вправо – 25 см, влево – 23 см; расстояние «козелок – стена» – 12 см с двух сторон; ротация в шейном отделе позвоночника: вправо – 75°, влево – 70°. Экскурсия грудной клетки – 5 см. Болезненность и ограничение движений в левом тазобедренном суставе. Максимальное межлодыжечное расстояние – 77 см. BASDAI – 5,6, ASDAS-СРБ – 2,4. Оценка боли в ТБС пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ): справа – 3, слева – 6. Результаты лабораторного обследования: высокочувствительный СРБ (вчСРБ) – 9,1 мг/л, СОЭ – 15 мм/ч.

Обзорная рентгенография костей таза: двусторонний сакроилит III стадии (по Келлгрену), BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) – 2-я степень (рис. 1, а). УЗИ ТБС: ишечно-капсулярное расстояние (ШКР) – 5,2, слева – 14,9 (норма – до 7 мм; рис. 2, а). МРТ ТБС: остеит головки бедренной кости и вертлужной впадины слева. Остеит в области большого вертела справа. Двусторонний синовит (рис. 3, а).

В связи с наличием активного двустороннего коксита, подтвержденного с помощью УЗИ и МРТ, была назначена ком-

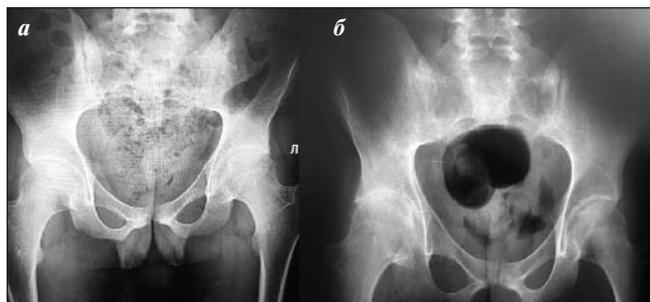


Рис. 1. Пациент Л., 21 года, обзорная рентгенография костей таза: исходно (а) и через год наблюдения (б)

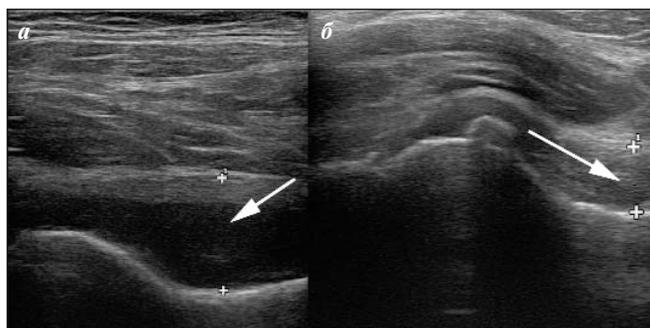


Рис. 2. Пациент Л., 21 года. УЗИ левого ТБС: исходно (а) и через год терапии (б). Стрелками показано ШКР



Рис. 3. Пациент Л., 21 года. МРТ ТБС в режиме STIR: исходно (а) и через год терапии (б)

бинированная терапия: СУЛЬФ в дозе 1,5 г/сут и метотрексат (МТ) 15 мг/нед в сочетании с НПВП. На фоне лечения, которое проводилось в течение 6 мес, была отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения ШКР до 12,8 мм по данным УЗИ. Однако при контрольной МРТ ТБС сохранялся тотальный остеит головки бедренной кости и вертлужной впадины слева, в связи с чем была начата терапия иФНО α голимумабом. Пациент продолжал принимать СУЛЬФ в дозе 1,5 г в сочетании с иФНО α и НПВП, МТ был отменен.

При контрольном обследовании через полгода после начала комбинированной терапии НПВП, БПВП и иФНО α выявлено увеличение максимального межлодыжечного расстояния до 100 см, остальные индексы не изменились. СОЭ 8 – мм/ч, вчСРБ – 0,8 мг/л, BASDAI – 2,1, ASDAS-СРБ – 1,6. На обзорной рентгенограмме костей таза определялись двусторонний сакроилит III стадии, BASRI-hip – 2-я степень, киста вертлужной впадины (рис. 1, б). По данным УЗИ ТБС (рис. 2, б) выявлена положительная динамика: уменьшение ШКР слева до

¹Симпони®.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я



Рис. 4. Больная Ш., 29 лет. Обзорная рентгенография костей таза: исходно (а) и через год терапии (б)

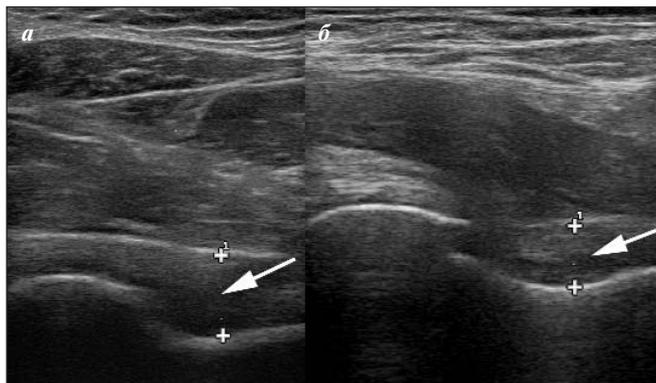


Рис. 5. Больная Ш., 29 лет. УЗИ левого ТБС: исходно (а) и через год терапии (б). Стрелками отмечено ШКР

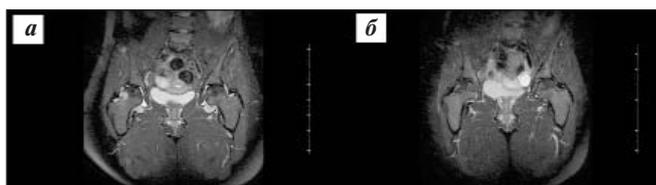


Рис. 6. Больная Ш., 29 лет. МРТ ТБС в режиме STIR: исходно (а) и через год терапии (б)

8,1 мм. На МРТ ТБС через 6 мес наблюдения зоны отека костного мозга не определялись (рис. 3, б). Имелась краевая костная пролиферация головки левой бедренной кости с зонами жировой дегенерации. Таким образом, на фоне комбинированной терапии (НПВП, БПВП и иФНОα) в течение полугода отмечено купирование воспалительных изменений в ТБС.

Больная Ш., 29 лет, наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: АС, HLA-B27-позитивный, поздняя клиническая стадия, активность высокая (BASDAI – 4,2, ASDAS-СРБ – 3,4), с внеаксиальными (коксит, артрит) и внескелетными (увейт ОУ в стадии ремиссии) проявлениями, функциональный класс 2.

Заболевание началось в 2012 г. с иридоциклита, лечилась у офтальмолога. В 2012–2013 гг. наблюдались постоянные рецидивы иридоциклита. В 2015 г. впервые возник дактилит II пальца правой стопы. Консультирована ревматологом, диагностирован спондилоартрит. В связи с частыми рецидивами иридоциклита была направлена офтальмологом в НИИР им. В.А. Насоновой.

На момент обращения в НИИР им. В.А. Насоновой жалоб на боль в позвоночнике и ТБС не предъявляла, при ходьбе хромала. Объективный осмотр: выявлены сглаженность

шейного и поясничного лордоза, усиление грудного кифоза. Модифицированный тест Шобера – 4 см; боковые сгибания в поясничном отделе позвоночника – 14 см с двух сторон; расстояние «козелок – стена» – 12 см с двух сторон; ротация в шейном отделе позвоночника: вправо – 75°, влево – 70°. Экскурсия грудной клетки – 4 см. Болезненность и ограниченные движений в ТБС. Максимальное межлодыжечное расстояние – 90 см.

Обзорная рентгенография костей таза: двусторонний сакроилит IV стадии (по Келлгрену), BASRI-hip – 1-я степень (рис. 4, а). При УЗИ ТБС: ШКР справа – 12,2 мм, слева – 13,3 мм (норма – до 7 мм; рис. 5, а). МРТ ТБС: выраженный двусторонний синовит, остеит бедренных головок (рис. 6, а).

Пациентка была госпитализирована в клинику НИИР им. В.А. Насоновой. Данные лабораторного обследования: вчСРБ – 105 мг/л, СОЭ – 68 мм/ч. BASDAI – 4,2, ASDAS-СРБ – 3,4. Оценка боли в ТБС по ЧРШ: справа – 5, слева – 5.

Была назначена терапия МТ 15 мг/нед в сочетании с НПВП. Через 6 мес после начала лечения по данным МРТ и УЗИ признаки коксита сохранялись, в связи с чем был назначен иФНОα голимумаб. Через 1 год терапии НПВП, БПВП и иФНОα при контрольном обследовании установлено, что максимальное межлодыжечное расстояние увеличилось до 100 см, остальные индексы остались без динамики. СОЭ – 6 мм/ч, вчСРБ – 0,8 мг/л. BASDAI – 2,1, ASDAS-СРБ – 1,6.

Обзорная рентгенография костей таза: двусторонний сакроилит IV стадии, BASRI-hip – 1-я степень (рис. 4, б). УЗИ ТБС: уменьшение ШКР справа до 10,1 мм, слева до 7,9 мм (рис. 5, б). На МРТ ТБС: зоны отека костного мозга не определялись (рис. 6, б). Имелась краевая костная пролиферация головок бедренных костей с зонами жировой дегенерации. Таким образом, на фоне комбинированной терапии (НПВП, БПВП и ГИБП) в течение 12 мес констатированы полное купирование воспалительных изменений в ТБС по данным МРТ, отсутствие рентгенологического прогрессирования. Значимо снизилась лабораторная активность заболевания, в течение года увеит не рецидивировал.

На протяжении следующих 2 лет применения комбинированной терапии НПВП, МТ и иФНОα рентгенологического прогрессирования коксита не отмечено.

Больной Г., 34 лет, наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: АС, HLA-B27-позитивный, поздняя клиническая стадия, активность высокая (BASDAI – 4,2, ASDAS-СРБ – 3,4), с внеаксиальными проявлениями (коксит, артрит), функциональный класс 2.

Заболевание началось в возрасте 18 лет с появления боли в спине воспалительного ритма и артрита коленных суставов. Установлен диагноз АС, назначена терапия СУЛЬФ в дозе 2 г/сут и НПВП. Лечение было недостаточно эффективным. Через 1 год после начала приема препаратов самостоятельно их отменил. В следующие 4 года сохранялась высокая активность заболевания, не лечился. От терапии ГИБП пациент категорически отказывался. С ноября 2015 г. появляются боль в паховой области и ограничение движений в ТБС.

Пациент был госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой. При клиническом обследовании выявлено усиление поясничного лордоза. Модифицированный тест Шобера – 2 см; боковые сгибания в поясничном отделе позвоночника: вправо – 12 см, влево – 14 см; расстояние «козелок – стена» – 12 с двух сторон; ротация в шейном отделе позвоночника

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

вправо – 750, влево – 700. Экскурсия грудной клетки – 3 см. Болезненность и ограничение движений в ТБС. Максимальное межлодыжечное расстояние – 75 см. Данные лабораторного обследования: *вчСРБ* – 44,7 мг/л, *СОЭ* – 35 мм/ч. *BASDAI* – 4,2, *ASDAS-СРБ* – 3,4. Оценка боли в ТБС по ЧРШ: справа – 5, слева – 7.

Обзорная рентгенография костей таза: двусторонний сакроилиит IV стадии (по Келлгрону), *BASRI-hip* – 2-я степень (рис. 7, а). УЗИ ТБС: увеличение ШКР слева до 14,9 мм (рис. 8, а). МРТ ТБС: умеренно выраженный синовит ТБС с двух сторон (рис. 9, а).

В связи с высокой активностью заболевания и наличием двустороннего коксита по данным УЗИ и МРТ назначена терапия иФНОα голimumабом в сочетании с НПВП. От приема БПВП отказался. На фоне лечения в течение полугода отмечена незначительная положительная динамика с уменьшением ШКР до 12,3 мм. При контрольной МРТ ТБС выявлен остеит головки бедренной кости и вертлужной впадины справа.

На протяжении следующих 6 мес продолжал принимать иФНОα в сочетании с НПВП.

При контрольном обследовании через 1 год отмечено увеличение максимального межлодыжечного расстояния до 100 см, остальные индексы – без динамики. *СОЭ* – 4 мм/ч, *вчСРБ* – 1,3 мг/л, *BASDAI* – 1,1, *ASDAS-СРБ* – 1,2.

Обзорная рентгенография костей таза: двусторонний сакроилиит IV стадии, *BASRI-hip* – 3-я степень (рис. 7, б). УЗИ ТБС: ШКР справа – 5,2, слева – 8,1 (рис. 8, б). МРТ ТБС: остеит головки бедренной кости справа (рис. 9, б).

Таким образом, на фоне терапии НПВП и ГИБП в течение года достигнута низкая клинико-лабораторная активность заболевания, несмотря на это, отмечена отрицательная динамика: появление остеита головки правой бедренной кости по данным МРТ.

Обсуждение. Лечение коксита до сих пор остается сложной задачей. Большинство лекарственных средств, которые называются базисными препаратами и применяются при АС, неэффективны при коксите или оказывают влияние только на отдельные его проявления [7, 8]. МТ считается одним из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний [9]. По данным ряда работ, применение МТ не оказывало существенного действия на периферический артрит при АС [10, 11]. В то же время результаты других исследований показали, что МТ может в значительной степени и относительно быстро уменьшать количество рецидивов артрита и увеита [12, 13]. Полученные нами данные об эффективности БПВП и ГИБП при АС требуют дальнейшего изучения. В свою очередь, комбинированная терапия НПВП, БПВП и иФНОα дала достаточно быстрый положительный эффект в отношении воспалительных изменений ТБС по данным МРТ, при этом рентгенологического прогрессирования не

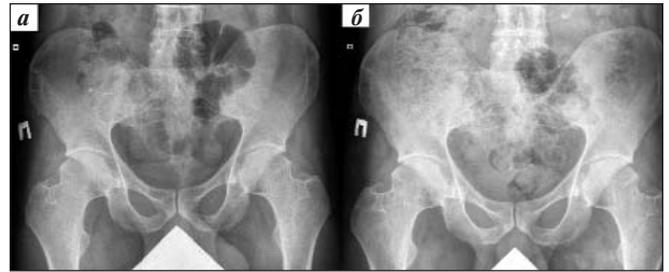


Рис. 7. Больной Г., 34 лет. Обзорная рентгенография костей таза: исходно (а) и через год терапии (б)

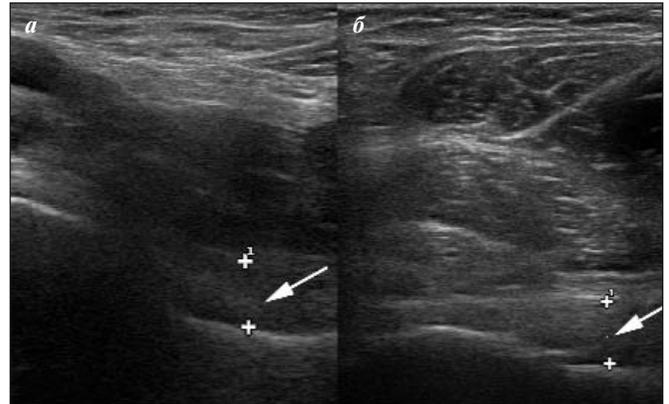


Рис. 8. Больной Г., 34 лет. УЗИ левого ТБС: исходно (а) и через год терапии (б). Стрелками показано ШКР

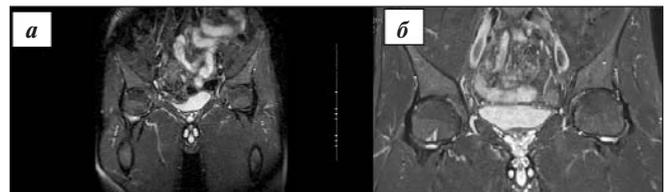


Рис. 9. Больной Г., 34 лет. МРТ ТБС в режиме STIR: исходно (а) и через год терапии (б)

отмечено. Возможно, отрицательная динамика, наблюдавшаяся в третьем клиническом случае, несмотря на применение комбинированной терапии, связана с длительностью течения коксита и плохим контролем активности заболевания в дебюте. Можно предположить, что так называемое окно возможностей было упущено, тогда как при своевременной начатой терапии ГИБП необратимые изменения в ТБС не возникают.

Таким образом, в дальнейшем необходимо проведение крупных многоцентровых исследований с целью получения достоверных данных о влиянии на коксит БПВП, а также комбинированной терапии БПВП и ГИБП в сочетании с НПВП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ и др. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-22. [Podryadnova MV, Balabanova RM,

Urumova M, et al. Coxitis in ankylosing spondylitis: comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417-22. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422

2. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

- ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
3. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis. What is the verdict? *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):3-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298. Epub 2009 Sep 15.
4. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):8-12. [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinico-radiologic comparisons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):8-12. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2005-610
5. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Поражение тазобедренных суставов при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(S1):5. [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, et al. Hip joint lesion in ankylosing spondylitis according to magnetic resonance imaging data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(S1):5. (In Russ.).]
6. Boonen A, Cruyssen BV, de Vlam K, et al. Spinal radiographic changes in an-kylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1249-55. doi: 10.3899/jrheum.080831. Epub 2009 May 15.
7. Braun J, van den Berg R, Baraliakos, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027.
8. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
9. Насонов ЕЛ. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2000;(9):372-6. [Nasonov EL. 50 years of methotrexate in rheumatology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;(9):372-6 (In Russ.).]
10. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology*. 2002; 41(11):1330-2. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1330
11. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(3):160-2. doi: 10.1080/030097400750002021
12. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol*. 2000;19(2):114-7. doi: 10.1007/s100670050027
13. Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрлес ШФ. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):452-5. [Dubinina TV, Demina AB, Erdes ShF. Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: are there prospects? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):452-5. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-452-455

Поступила 28.02.2018

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.