

Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой

Елисеев М.С., Желябина О.В., Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Владимиров С.А., Корсакова Ю.О.,
Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.

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

Предполагается, что ингибирование интерлейкина (ИЛ) 1β может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако механизм этого влияния изучен недостаточно.

Цель исследования — оценить влияние терапии канакинумабом на параметры структурно-функциональных свойств сосудистого русла, жесткости сосудистой стенки.

Пациенты и методы. Проведено открытое проспективное исследование 20 больных хронической тофусной подагрой в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Среди пациентов было 17 (85%) мужчин и 3 (15%) женщины. Всем больным однократно вводили канакинумаб 150 мг подкожно. Определение уровня высокочувствительного СРБ, ИЛ6, суточное мониторирование артериального давления (АД), дуплексное сканирование сонных артерий (толщина комплекса интима-медиа — КИМ), определение ригидности центральных артерий (скорость пульсовой волны в аорте — СПВА, м/с) проводили перед введением канакинумаба, на 14-й и 120-й дни после инъекции; уровень вчСРБ измеряли количественно высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом, концентрацию ИЛ6 определяли с использованием технологии xMAP (Human Grp I Cytokine 27-plex panel) на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, США). Антигипертензивная, липидснижающая терапия во время исследования не изменялась. Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft/Inc., США).

Результаты. Медиана толщины КИМ при исследовании общей сонной артерии, исходно составлявшая 0,83 [0,71; 0,94] мм, к концу исследования снизилась до 0,74 [0,69; 0,84] мм ($p=0,022$). Медиана СПВА, имевшая исходное значение 14,12 [10; 17] м/с, к концу исследования снизилась до 13,1 [11; 14] м/с, но статистически недостоверно ($p=0,79$). Уменьшение СПВА относительно исходного уровня к концу исследования зарегистрировано у 13 (65%) пациентов: у 7 из них к концу исследования не было ни одного припухшего сустава и лишь у 5 уровень СРБ был >5 мг/л, что достоверно реже, чем у пациентов без положительной динамики этого индекса: у 6 (86%) из 7 ($p=0,043$). Через 14 и 120 дней динамика СПВА прямо коррелировала с изменением сывороточного уровня СРБ ($p=0,012$ и $p=0,047$ соответственно), через 14 дней — с изменением сывороточного уровня ИЛ6 ($p=0,003$). По результатам суточного мониторирования АД у пациентов до, через 14 и 120 дней после инъекции достоверного изменения АД не отмечалось. Средний уровень общего холестерина и триглицеридов не изменился.

Выводы. Ингибитор ИЛ1β канакинумаб может положительно влиять на толщину КИМ и параметры артериальной жесткости. Влияние канакинумаба на структурно-функциональные свойства сосудистого русла зависит от выраженности противовоспалительного эффекта.

Ключевые слова: подагра; ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб; кардиоваскулярные заболевания; атеросклероз; артериальная жесткость.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Маркелова ЕИ, Новикова ДС, Владимиров СА, Корсакова ЮО, Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой. Современная ревматология. 2016;10(1):7–14.

Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Markelova E.I., Novikova D.S., Vladimirov S.A., Korsakova Yu.O., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L.

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

It is suggested that interleukin (IL)-1β inhibition may promote a reduction in the risk of cardiovascular diseases; however, the mechanism of this impact has not been adequately investigated.

Objective: to evaluate the impact of canakinumab therapy on the structural and functional properties of the vascular bed and the stiffness of the vessel wall.

Patients and methods. An open-labeled prospective study was conducted in 20 patients with chronic tophaceous gout at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Among the patients, there were 17 (85%) men and 3 (15%) women. All the patients received a single subcutaneous injection of canakinumab 150 mg. Estimation of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and IL-6 levels, 24-hour blood pressure (BP) monitoring, duplex scanning of the carotid arteries (intimamedia thickness (IMT)), and determination of central artery stiffness (aortic pulse wave velocity (APWW), m/sec) were done before and 14 and 120 days after drug administration; the level of hs-CRP was quan-

titatively measured using a high-sensitivity immunoturbidimetric assay and the concentration of IL-6 was determined by xMAP technology (Human Grp I Cytokine 27-plex panel on a BioPlex-200 analyzer (Bio-Rad, USA). Antihypertensive lipidlowering therapy was not changed during the investigation. Statistical analysis was carried out using a package of applied Statistica 10.0 programs (StatSoft/Inc., USA).

Results. Examination of the common carotid artery indicated that the median IMT that was 0.83 [0.71; 0.94] mm at baseline decreased to 0.74 [0.69; 0.84] mm by the end of the investigation ($p = 0.022$). The median APWV that was 14.12 [10; 17] m/sec at baseline dropped to 13.1 [11; 14] by the end of the investigation, but statistically insignificantly ($p = 0.79$). By the end of the investigation, there was a reduction in APWV as related to the baseline level in 13 (65%) patients: 7 of them had not one swollen joint and only 5 patients had a CRP level of > 5 mg/l, which was significantly less frequently than that in patients without positive changes in this index: in 6 (86%) of the 7 patients ($p = 0.043$). There was a direct correlation of changes in APW with those in serum CRP levels ($p = 0.012$ and $p = 0.047$, respectively) after 14 and 120 days and with those in serum IL-6 concentrations following 14 days ($p = 0.003$). 24-hour BP monitoring showed no significant BP change in the patients after 14 and 120 days after injection. The mean level of total cholesterol and triglycerides remained unchanged.

Conclusion. The IL-6 inhibitor canakinumab can have a positive effect on IMT and arterial stiffness. The effect of the drug on the structural and functional properties of the vascular bed is due to the magnitude of its anti-inflammatory activity.

Keywords: gout; interleukin-1 inhibitor canakinumab; cardiovascular diseases; atherosclerosis; arterial stiffness.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Markelova EI, Novikova DS, Vladimirov SA, Korsakova YuO, Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):7–14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-7-14>

Значение сердечно-сосудистых заболеваний при подагре хорошо известно. Доказано, что именно кардиоваскулярные заболевания являются основной причиной смерти больных подагрой, у которых сердечно-сосудистая смертность превышает таковую в популяции [1–3].

При подагре высок риск инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности, почечной недостаточности, что может предопределять высокие показатели сердечно-сосудистой смертности у этих больных [4–7]. Вполне обоснованно и имеет под собой реальную доказательную базу мнение, что, помимо традиционных факторов риска, одной из важнейших причин этой ассоциации может быть свойственное подагре воспаление [8–10]. Есть данные, что активация иммунного ответа при подагре происходит благодаря взаимодействию кристаллов моноурата натрия с Toll-подобными рецепторами, что приводит в выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β и (опосредованно) ИЛ6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , имеющих высокий проатерогенный потенциал [11, 12]. В опытах *in vivo* было показано, что генетическая инактивация и фармакологическое ингибирование ИЛ1 β способны уменьшить образование атеросклеротических бляшек в пределах корня аорты и торакоабдоминальной аорты, что указывает на проатерогенный потенциал ИЛ1 β и возможность борьбы с ним [13, 14]. Кроме того, повышенный уровень мочевой кислоты (МК) при подагре приводит к высвобождению миелопероксидазы из нейтрофилов, является посредником эндотелиальной дисфункции и воспаления и индуцирует окислительный стресс путем активации ксантиноксидазы, что также может играть роль в развитии атеросклеротического поражения и создавать риск сердечно-сосудистой смерти, особенно при хроническом воспалении [15–18].

Появляются первые данные о том, что уратснижающая терапия может уменьшать риск развития ИМ у больных подагрой [19], а проводимая пациентам с подагрой противовоспалительная терапия может иметь различный потенциал в отношении этого риска. Например, ретроспективный анализ показал, что у пациентов с подагрой прием колхицина отождествлялся с достоверно меньшей частотой ИМ при меньшем сывороточном уровне высокочувствительного СРБ (вчСРБ) [20].

Предполагается, что антиатеросклеротическим действием могут обладать препараты, стойко ингибирующие ИЛ1 β [21], в частности канакинумаб – один из наиболее эффективных на сегодня препаратов для купирования подагрического артрита и профилактики его обострений [22]. В настоящее время проводятся проспективные исследования возможности применения препаратов, оказывающих противовоспалительное действие (канакинумаб, метотрексат – МТ), на отдаленные исходы сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Так, предварительные данные применения канакинумаба у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском показали, что его применение сопровождается значительным снижением сывороточного уровня СРБ, ИЛ6, фибриногена, а также некоторым улучшением показателей обмена глюкозы [24]. Однако неизвестно, как противовоспалительное действие препарата связано с непосредственным влиянием на параметры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, в частности упругоэластические свойства сосудистого русла.

Цель исследования – оценить влияние терапии канакинумабом на структурно-функциональные свойства сосудистого русла, жесткость сосудистой стенки.

Пациенты и методы. Проведено открытое проспективное исследование влияния короткого курса терапии канакинумабом у 20 больных хронической тофусной подагрой на показатели структурно-функциональных свойств сосудистой стенки. Среди обследованных было 17 (85%) мужчин и 3 (15%) женщины. Исследование было проведено в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» с ноября 2013 г. по март 2014 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Критерии включения: подтверждение диагноза подагры посредством выявления кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или содержанием тофусов методом поляризационной микроскопии (микроскоп Olympus CX31-P); возраст старше 18 лет; неэффективность предшествующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП; постоянный прием >4 нед) или наличие абсолютных и/или относительных противопоказа-

ний к приему НПВП, колхицина и глюкокортикоидов (ГК); стабильные дозы принимаемых >3 мес препаратов (антигипертензивные, противодиабетические, липидснижающие).

Критерии исключения: прием антигиперурикемических препаратов; активные или рекуррентные инфекции; отказ от пункции сустава; беременность, кормление грудью; отказ от использования эффективных методов контрацепции (для женщин детородного возраста); системные заболевания соединительной ткани, псориатический артрит или любое другое сопутствующее ревматическое заболевание, протекающее с симптомами артрита; гиперчувствительность к канакинумабу или аллопуринолу либо любому из компонентов указанных препаратов; гипоплазия костного мозга, включая лейкопению, тромбоцитопению или анемию; вакцинация с использованием живых вакцин; синдромы иммунной недостаточности.

Всем больным, включенным в исследование, однократно вводили канакинумаб 150 мг подкожно. За 1 день до инъекции больные прекращали прием НПВП или/и колхицина. Дополнительные инъекции канакинумаба, ГК в течение исследования не проводились. Все пациенты были обследованы до, на 14-й и 120-й дни после инъекции. Осмотр больного включал оценку клинических проявлений заболевания (число припухших суставов – ЧПС, наличие подкожных тофусов).

Диагноз артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливали в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. [25]. Сердечно-сосудистые катастрофы, такие как острый ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, острые артериальные тромбозы, были диагностированы на основании медицинской документации, консультаций кардиолога.

Лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, вчСРБ) проводили перед введением канакинумаба, на 14-й и 120-й дни после инъекции; уровень вчСРБ измеряли количественно высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Концентрацию ИЛ6 в сыворотке крови определяли с использованием технологии xMAP (Human Grp I Cytokine 27-plex panel) на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, США).

У всех больных регистрировали электрокардиограмму в 12 стандартных отведениях на кардиографе Fukuda (Япония). Проводили суточное мониторирование артериального давления (АД) с помощью портативной системы МнСДП (VPLab, Россия). Мониторирование осуществляли с интервалом в 15 мин днем и 30 мин ночью в течение 24–26 ч, с исключением из анализа установочных измерений. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили с использованием трехканального монитора («Астрокард», ЗАО «Медитек», Россия). Комплексное эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковых аппаратах системы GE Vivid 7 (США), ESAOTE TWICE (Италия) по стандартному протоколу с использованием следующих методик: двухмерная эхокардиограмма (ЭхоКГ), М-режим, доплеровская ЭхоКГ (режим импульсного и постоянно-волнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока.

С целью диагностики субклинического атеросклероза пациентам выполняли ультразвуковую доплерографию сонных артерий. Исследование проводили на ультразвуково-

вой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Проявлением субклинического атеросклероза считали увеличение комплекса интима-медиа (КИМ) >0,9 мм; критериями наличия атеросклеротической бляшки в сонных артериях – локальное утолщение участка сонной артерии >50% по сравнению с окружающими участками или утолщение участка КИМ сонной артерии >1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [26].

Оценка скорости пульсовой волны в аорте (СПВА) проводилась при анализе характеристик пульсовой волны, зарегистрированной методом неинвазивной артериографии на артериографе Tensio Clinic TL1 (Tensio Med, Венгрия), все параметры рассчитывались автоматически с помощью компьютерной программы Tensio Clinic. Определяли основные характеристики артериальной ригидности (СПВА, в м/с).

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft/Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни, значимость изменений показателей оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Сравнение качественных показателей проводилось при помощи критерия Пирсона. Для выявления связи между отдельными показателями применялся метод линейного корреляционного анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование. Все пациенты непрерывно принимали НПВП, 6 из них в комбинации с колхицином и/или ГК, и были рефрактерны к симптоматической терапии. У всех больных сывороточный уровень МК превышал целевые показатели. Средний сывороточный уровень вчСРБ составил 27,4 [5,6; 33,1] мг/дл.

Помимо показателей, отражающих тяжесть заболевания, обращала на себя внимание высокая коморбидность. Все больные имели диагноз АГ, среди других заболеваний наиболее часто встречались ИБС (n=8, 40%), ожирение (n=7, 35%), хроническая болезнь почек (ХБП) 3-й стадии и выше (СКФ < 60 мл/мин; n=6, 30%), ХСН (n=5, 25%), гиперхолестеринемия (n=13, 65%). В регулярном приеме диуретиков нуждались 6 (30%) больных, каждый второй принимал препараты ацетилсалициловой кислоты (см. табл. 1).

Динамика клинических проявлений подагры, оцененная через 14 и 120 дней после инъекции канакинумаба, свидетельствовала об эффективности препарата. Через 14 дней после инъекции канакинумаба у 10 (50%) больных артрит купировался полностью, потребность в постоянном приеме противовоспалительных препаратов оставалась только у 3 пациентов. ЧПС уменьшилось с 8 [2; 13] до 3 [0; 4] через 14 дней ($p=0,0002$) и до 1 [0; 1] через 120 дней ($p<0,0001$), сывороточный уровень вчСРБ – с 27,4 [5,6; 33,1] мг/л до 4,1 [1,6; 7,7] мг/л через 14 дней ($p<0,0001$) и до 8,3 [2,7; 11,5] мг/л через 120 дней ($p=0,0019$). Также зафиксировано снижение сывороточного уровня ИЛ6 через 14 дней после введения канакинумаба (табл. 2). Существенного изменения сывороточных

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

уровней общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) на протяжении исследования не отмечено.

По данным суточного мониторинга АД, среднесуточные значения систолического АД снизились через 2 нед в среднем на 0,5 мм рт. ст. (с 129,1±14,7 до 128,6±12,5 мм рт. ст.), а через 120 дней – на 2,6 мм рт. ст. (до 126,5±12,6 мм рт. ст.), диастолического АД – соответственно на 1,2 мм рт. ст. (с 81,4±9,1 до 80,2±8,6 мм рт. ст.) и 1,4 мм рт. ст. (до 80,0±8,8 мм рт. ст.), но эти различия не были достоверными.

Анализ динамики показателей, отражающих суточный ритм АД, продемонстрировал уменьшение числа «нон-дипперов» – пациентов с недостаточным снижением ночного АД (<10%). Если исходно их было 12 (60%), то через 120 дней после инъекции число таких пациентов снизилось до 8 (40%). Соответственно число пациентов-«дипперов», перед инъекцией составлявшее 5 (25%), увеличилось до 9 (50%; $p=0,18$), а «найт-пикеров» оставалось прежним до конца исследования – 3 (15%) пациента. В то же время у всех 4 пациентов, которые исходно были отнесены к «нон-дипперам» и у которых нормализовались ночной ритм и АД, клинический эффект канакинумаба оказался достаточным для полного купирования артрита, и они не принимали НПВП на протяжении всего исследования.

Отмечено также изменение показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки, в частности уменьшение толщины КИМ сонной артерии через 120 дней после инъекции канакинумаба (табл. 3).

Медиана СПВА, исходно составившая 14,12 [10; 17] м/с, к концу исследования снизилась до 13,1 [11; 14] м/с, что не было статистически достоверным ($p=0,79$). Однако улучшение СПВА прямо ассоциировалось со снижением сывроточного уровня вчСРБ и купированием артрита. Так, снижение СПВА относительно исходной к концу исследования зарегистрировано у 13 (65%) пациентов: у 7 (35%) из них к концу исследования не было ни одного припухшего

Таблица 1. Клиническая характеристика больных подагрой ($n=20$)

Параметр	Показатель
Возраст, годы, М±SD	53,8±12,3
Длительность заболевания, годы, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	14,6 [10,1; 18,8]
ЧПС, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	8 [2; 13]
Сывороточный уровень МК, мкмоль/л, М±SD	486,3±135,2
Подкожные тофусы, n (%)	20 (100)
НПВП >4 нед, n (%)	20 (100)
НПВП +колхицин и/или ГК, n (%)	6 (30)
ИМТ, кг/м ² , М±SD	28,5±4,8
Ожирение, n (%)	7 (35)
АГ, n (%)	20 (100)
СД 2-го типа, n (%)	2 (10)
ИБС, n (%)	8 (40)
ХСН, n (%)	5 (25)
ХБП>2 (СКФ<60 мл/мин), n (%)	6 (30)
Нефролитиаз, n (%)	9 (45)
Гиперхолестеринемия (>200 мг/дл)	13 (65)
Салицилаты, n (%)	10 (50)
Прием алкоголя, n (%)	2 (10)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

сустава и только у 5 (38%) определялось значение вчСРБ >5 мг/дл, т. е. достоверно реже, чем у пациентов без положительной динамики СПВА: у 6 (86%) из 7 ($p=0,043$). Медиана сывроточного уровня вчСРБ к концу исследования у них была также ниже, чем у пациентов без динамики этого показателя: 2,7 [2,3; 7,7] мг/дл против 11,5 [6,9; 17,7] мг/дл ($p=0,0084$). Сывроточный уровень ИЛ6 на 120-й день у пациентов со снижением СПВА относительно исходной также был ниже, чем у пациентов без положительной динамики СПВА: 5,9 [3,9; 7,7] пг/мл против 12,6 [10,8; 22,4] пг/мл ($p=0,44$).

Обсуждение. Проблема кардиоваскулярной патологии при подагре во многом связана с развитием и прогрессирова-

Таблица 2. Динамика показателей через 14 и 120 дней после введения канакинумаба

Показатель	Исходно	Через 14 дней	p	Через 120 дней	p
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/дл	27,4 [5,6; 33,1]	4,1 [1,6; 7,7]	<0,0001	8,3 [2,7; 11,5]	0,0019
Сывороточный уровень вчСРБ >5,0 мг/дл, n (%)	18 (90)	6 (30)	<0,0001	11 (55)	0,014
ЧПС, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	8 [2; 13]	3 [0; 4]	0,0002	1 [0; 1]	<0,0001
Уровень ИЛ6, пг/мл	54,83 [5,47; 17,83]	5,94 [3,07; 7,76]	0,046	40,7 [4,94; 14,04]	0,813
Уровень общего ХС, ммоль/л	5,37±1,58	–	–	5,23±1,37	0,82
Уровень ТГ, ммоль/л	2,8±1,96	–	–	2,36±0,65	1,00

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Динамика толщины КИМ сосудистой стенки общей сонной артерии, СПВА

Показатель	До инъекции (1)	Через 14 дней после инъекции (2)	Через 120 дней после инъекции (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃
КИМ общей сонной артерии	0,83 [0,71; 0,94]	0,81 [0,69; 0,87]	0,74 [0,69; 0,84]	0,15	0,022
СПВА, м/с	14,12 [10; 17]	14 [11; 17]	13,1 [11; 14]	1	0,79

нием атеросклеротического поражения сосудов вследствие индуцированного кристаллами моноурата натрия воспаления сосудистой стенки [27, 28]. Так, по последним данным, один из основных механизмов, определяющих процесс атерогенеза, может быть непосредственно связан с активацией макрофагов путем соединения с их Nod-подобными рецепторами соответствующих эндогенных лигандов (в качестве которых могут выступать, как предполагается, кристаллы ХС, а при подагре – кристаллы МК), тем самым запускается каскад внутриклеточных реакций, в результате которых происходит транслокация в ядро транскрипционного фактора NF-κB, непосредственно связывающегося с промоторными участками генов, активирующих продукцию провоспалительных цитокинов (в данном случае активной формы ИЛ1β). Это, в свою очередь, ведет к быстрому увеличению гладкой мускулатуры сосудистой стенки, повышению уровня ИЛ6 и СРБ, обеспечивая тем самым поддержание сосудистого воспаления и прогрессирование атеросклероза [29–31].

Частично на основании этих данных и было выдвинуто предположение, что таргетная стратегия лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний должна иметь противовоспалительную направленность, хотя на практике подобный подход в настоящий момент сводится к назначению ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы (статинов) и аспирина. В обоих случаях противовоспалительный эффект этих препаратов рассматривается как дополнительный к другим основным их механизмам. Таким образом, применение препаратов, ингибирующих ИЛ1β, представляется весьма перспективным, в том числе у пациентов с подагрой, развитие артрита при которой определяется преимущественно синтезом ИЛ1β [21, 22, 32].

Для оценки эффективности ингибитора ИЛ1β канакиумаба, помимо определения сывороточного уровня ИЛ6 и СРБ, мы изучали также показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки: региональную артериальную жесткость артерий (СПВА), толщину КИМ артерий.

Влияние хронического воспаления при подагре на атерогенез показано в двух клинических исследованиях, продемонстрировавших, во-первых, большую частоту выявления субклинического атеросклероза по данным сонографии у пациентов с подагрой по сравнению с пациентами с асимптоматической гиперурикемией и, пусть в меньшей степени, с ревматоидным артритом (РА) при выявленной независимой ассоциации между наличием тофусов и атеросклеротических бляшек и, во-вторых, больший сывороточный уровень СРБ, определенный в межприступном периоде, у больных подагрой с наличием сонографических признаков атеросклероза [33, 34].

В нашем исследовании при сонографии каротидных артерий атеросклеротические бляшки выявлены у 17 (85%) пациентов, что намного чаще, чем в работе S. Sukurova и соавт. [33] – у 16 из 55 пациентов с подагрой (29,1%); толщина

КИМ, по нашим данным, также была немного большей – 0,83 [0,71; 0,94] мм против 0,730±0,19 мм. В связи с этим следует отметить, что у всех наших пациентов имелись полиартрит, тофусы (что указывало на наличие выраженного воспалительного процесса), множество сопутствующих заболеваний, также сопряженных с риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Особого внимания заслуживают полученные нами результаты, указывающие на влияние ингибирования ИЛ1β на показатели сосудистого русла. Так, данные о возможности уменьшения толщины КИМ по сравнению с исходными значениями у части больных подагрой при ингибировании ИЛ1β могут иметь принципиальное прогностическое значение, учитывая, что именно эндотелиальная дисфункция, прогрессирование процессов ремоделирования в сосудистом русле являются отражением развития и прогрессирования атеросклероза [35–37]. Например, по данным M.L. Vots и соавт. [38] (Роттердамское исследование), увеличение толщины КИМ уже в диапазоне нормальных значений (с 0,75 до 0,91 мм) сопровождается ростом относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза. Увеличение этого показателя всего на 0,1 мм ассоциируется с повышением риска ИМ на 11%, а его увеличение в диапазоне от 0,6 до 1 мм (по данным исследования ARIC) – с возрастанием риска развития ИБС в 4,3 раза у мужчин и в 19,5 раза у женщин [39].

Описана возможность стойко контролировать воспаление при применении канакиумаба, в том числе при назначении его пациентам с наиболее тяжелым течением подагры и при проведении им уратснижающей терапии [40, 41]. В то же время мы не встретили в литературе данных о влиянии противовоспалительной терапии на эндотелиальную функцию у пациентов с подагрой. Однако подобные работы были проведены при РА, при котором основной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний является хроническое воспаление, выраженность которого независимо коррелирует с наличием эндотелиальной дисфункции [42, 43]. Эти данные весьма неоднозначны. D. Hürlimann и соавт. [44] показали, что краткосрочное назначение ингибиторов ФНОα 11 пациентам с РА приводило к улучшению эндотелиальной функции. С. Gonzalez-Juanatey и соавт. [45], наблюдавшие 8 пациентов с РА, получавших терапию ингибиторами ФНОα на протяжении 3 лет, не выявили у них значительной динамики толщины КИМ, что, учитывая длительность наблюдения, тем не менее следует рассматривать как благоприятный результат, отражающий отсутствие прогрессирования атеросклероза. В другом исследовании инъекции инфликсимаба приводили к улучшению показателей эндотелий-зависимой вазодилатации в ближайшие дни после инфузии препарата, причем раньше, чем было зарегистрировано снижение индекса активности РА, но без изменения толщины КИМ через 18 мес терапии [46]. Однако в одном из наиболее крупных подобных исследований, включавшем 35 пациентов с ранним РА, было показано, что

через 1 год комбинированной терапии МТ с гидроксихлорохином и/или сульфасалазином средняя толщина КИМ достоверно уменьшалась (на 14% от исходных значений) при ожидаемом снижении СОЭ, вЧСРБ, индексов DAS28 и HAQ-DI, при отсутствии динамики сывороточных уровней липидов, что подтверждает идею о реальной возможности замедлять прогрессирование атеросклероза путем адекватного контроля воспаления [47].

Другим показателем, который мы определяли путем динамического измерения СПВА, была артериальная ригидность, считающаяся наряду с толщиной КИМ основным методом оценки состояния стенки артерий. Увеличение СПВА регистрируется уже в ранних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности [48–50]. Мы не выявили достоверного снижения СПВА ни через 14, ни через 120 дней после инфузии канакинумаба, тем не менее уменьшение СПВА происходило именно у пациентов, у которых были достигнуты хороший клинический эффект терапии и снижение уровня вЧСРБ. Это существенно отличается от результатов, полученных D. Vassilopoulos и соавт. [51], отметивших положительную динамику СПВА у пациентов с РА, в течение 12 нед получавших ингибитор ФНО α адалимумаб, вне связи с выраженностью клинического эффекта препа-

рата; авторы предположили наличие прямого защитного эффекта на сосудистую стенку, не зависящего от противовоспалительного действия. Применение же в схожем исследовании другого ингибитора ФНО α этанерцепта не привело к изменению СПВА [52]. Не отмечено и влияния на СПВА и показатели, отражающие функцию эндотелия, как селективных, так и неселективных в отношении циклооксигеназы 2 НПВП [53].

Средние показатели АД, измеренные при суточном мониторинговании, не продемонстрировали существенной динамики. Сывороточный уровень общего ХС в процессе наблюдения за пациентами также был стабилен, что снижает вероятность влияния на исследуемые параметры сосудов указанных факторов. Не продемонстрировано ранее и какого-либо влияния на СПВА и приема аллопуринола, что также уменьшает вероятность действия данного препарата на исследуемые параметры сосудистой стенки [54].

Таким образом, анализ полученных данных, свидетельствующих о благоприятном эффекте ингибирования ИЛ1 β у пациентов с хронической тофусной подагрой на структурно-функциональные свойства сосудистого русла, позволяет предположить возможность влияния подобной терапии на развитие атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, что диктует необходимость дальнейшего изучения потенциальных эффектов ингибиторов ИЛ1.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013 Jul;106(7):647–58. doi: 10.1093/qjmed/hct083. Epub 2013 Apr 5.
- Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008 May 26;168(10):1104–10. doi: 10.1001/archinte.168.10.1104.
- Елисеев МС, Денисов ИС, Барскова ВГ. Оценка выживаемости больных подагрой. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):45–50. [Eliseev MS, Denisov IS, Barskova VG. Assessment of survival in patients with gout. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;84(5):45–50. (In Russ.)].
- Kuo CF, Yu KH, See LC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):111–7. doi: 10.1093/rheumatology/kes169. Epub 2012 Jul 10.
- Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2251–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket293. Epub 2013 Sep 17.
- Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012 Feb 15;2(1):e000282. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000282. Print 2012.
- Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, et al. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1166–72. doi: 10.3899/jrheum.121061. Epub 2013 May 15.
- Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Pijoan JI, et al. Presence of tophi and high level hyperuricemia are associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):177–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421. Epub 2013 Jan 12.
- Eliseev MS, Denisov IS, Gluhova SI, Barskova VG. Independent risk factors for cardiovascular events in male patients with gout: results of the 7-year prospective follow-up study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(S3):95.
- Liu KL, Lee HF, Chou SH, et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):91–8. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2. Epub 2013 Aug 30.
- Chen CJ, Shi Y, Hearn A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2262–71.
- Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2936–46.
- Bhaskar V, Yin J, Mirza AM, et al. Monoclonal antibodies targeting IL-1 beta reduce biomarkers of atherosclerosis in vitro and inhibit atherosclerotic plaque formation in Apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011 Jun;216(2):313–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.026. Epub 2011 Feb 24.
- Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1 beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Apr 1;23(4):656–60. Epub 2003 Feb 27.
- Stamp LK, Turner R, Khalilova IS, et al. Myeloperoxidase and oxidation of uric acid in gout: implications for the clinical consequences of hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1958–65. doi: 10.1093/rheumatology/keu218. Epub 2014 Jun 4.
- Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 16;55(11):1102–9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.050.
- Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005 Nov;59(11):1276–82.
- Neogi T, George J, Rekhraj S, et al. Are either or both hyperuricaemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? A critical appraisal. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):327–38. doi: 10.1002/art.33369.
- Grimaldi-Bensouda L, AlpOrovitch A, Aubrun E, et al; PGRx MI Group. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction.

- Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):836-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202972. Epub 2014 Jan 6.
20. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012 Jul;39(7):1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533. Epub 2012 Jun 1.
21. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014 Mar;35(9):540-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehz398. Epub 2013 Nov 7.
22. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β) – прорыв в возможности противоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):428-31. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1 β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):428-31. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1255>
23. Ridker PM. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the cirt and cantos trials? *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:174-90.
24. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2012 Dec 4;126(23):2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556. Epub 2012 Nov 5.
25. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6)Прил 2. 32 с. [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Recommendations of experts of Russian scientific society of cardiology (second revision). *Kardio-vaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2009;8(6)suppl 2. 32 p. (In Russ.)].
26. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6) Прил 2: 1-64. [National recommendations on cardiovascular prevention. The Committee of experts of Russian society of cardiology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2011;10(6) Suppl 2:1-64. (In Russ.)].
27. Ильных ЕВ, Барскова ВГ, Александрова ЕН и др. С-реактивный белок при подагрическом артрите: связь с кардиоваскулярной патологией. Научно-практическая ревматология. 2005;43(6):33-7. [Ilinykh EV, Barskova VG, Aleksandrova EN, et al. C-reactive protein in gouty arthritis: relationship with cardiovascular pathology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(6):33-7. (In Russ.)].
28. Денисов ИС, Елисеев МС, Барскова ВГ. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):703-10. [Denisov IS, Eliseev MS, Barskova VG. Gout outcomes. Literature review. Part II. Comorbid diseases, risk of developing cardiovascular catastrophes and death in gout patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):703-10. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-703-10>
29. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014 Mar;35(9):578-89. doi: 10.1093/eurheartj/ehz367. Epub 2013 Sep 10.
30. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014 Jul 14;35(27):1782-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehu203. Epub 2014 May 26.
31. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010 Apr 29;464(7293):1357-61. doi: 10.1038/nature08938.
32. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011 Oct;162(4):597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012. Epub 2011 Sep 14.
33. Cukurova S, Pamuk ÖN, Ünü E, et al. Subclinical atherosclerosis in gouty arthritis patients: a comparative study. *Rheumatol Int.* 2012 Jun;32(6):1769-73. doi: 10.1007/s00296-011-1900-4. Epub 2011 Mar 27.
34. Ильина АЕ, Варфоломеева ЕА, Волков АВ и др. Взаимосвязь между толщиной комплекса интима-медиа, факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем С-реактивного белка у пациентов с подагрой. Терапевтический архив. 2009;81(10):45-9. [Ilyina AE, Varfolomeeva EA, Volkov AV et al. The relationship between the thickness of the intima-media thickness, risk factors for cardiovascular disease and C-reactive protein levels in patients with gout. *Terapevticheskii arkhiv.* 2009;81(10):45-9. (In Russ.)].
35. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint. *Ultraschall Med.* 2003 Jun;24(3):162-74.
36. Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al. Bundle branch blocks and the risk of mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015 Jan 7. [Epub ahead of print].
37. Dijk JM, van der Graat G, Bots ML, et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J.* 2006 Aug;27(16):1971-8. Epub 2006 Jul 11.
38. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation.* 1997 Sep 2;96(5):1432-7.
39. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. for the ARIC Study Group: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 1995 Mar;26(3):386-91.
40. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология 2014;52(1):99-101. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1 β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):99-101. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-99-101>
41. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1264-71. doi: 10.1136/ard.2010.144063. Epub 2011 May 3.
42. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003 Jul;48(7):1833-40.
43. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost.* 2015 May;113(5):916-30. doi: 10.1160/TH14-11-0921. Epub 2015 Feb 26.
44. Hürlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2184-7.
45. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun 15;51(3):447-50.

46. Sidiropoulos PI, Siakka P, Pagonidis K, et al. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2009 Jan-Feb;38(1):6-10. doi: 10.1080/03009740802363768.
47. Guin A, Chatterjee Adhikari M, Chakraborty S, et al. Effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction which has been detected in early rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):48-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.027. Epub 2013 Feb 12.
48. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
49. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588-605. Epub 2006 Sep 25.
50. Sheng CS, Li Y, Li LH, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a predictor of mortality in elderly Chinese. *Hypertension*. 2014 Nov;64(5):1124-30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04063. Epub 2014 Aug 4.
51. Vassilopoulos D, Gravos A, Vlachopoulos C, et al. Adalimumab decreases aortic stiffness independently of its effect in disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb;34(2):359-64. doi: 10.1007/s10067-014-2718-8. Epub 2014 Jun 15.
52. Daien CI, Fesler P, du Cailar G, et al. Etanercept normalises left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):881-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201489. Epub 2012 Aug 7.
53. Wong M, Jiang BY, McNeill K, et al. Effects of selective and non-selective cyclooxygenase inhibition on endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;36(4):265-9.
54. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):101-9. doi: 10.1007/s00296-013-2857-2. Epub 2013 Sep 12.

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.