

Динамика минеральной плотности кости на фоне 4-летней терапии ритуксимабом у женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом

Раскина Т.А.¹, Королева М.В.¹, Дыдыкина И.С.², Мальшенко О.С.¹, Пинтова Г.А.³.

¹ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», Новокузнецк, Россия;

¹650000, Кемерово, ул. Ворошилова 22А; ²115522, Москва, Каширское ш., 34А; ³654041, Новокузнецк, ул. Кутузова, 23

Цель исследования — оценка динамики минеральной плотности кости (МПК) шейки бедра на фоне 4-летней терапии ритуксимабом (РТМ) у женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Под наблюдением находилось 79 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом РА. Все больные были распределены в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: 1-я группа (n=44) получала комбинированную терапию РТМ и метотрексатом (МТ); 2-я группа (n=35) — монотерапию МТ. МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Excell XR-46 (Norland, США).

Результаты. Установлено статистически значимое повышение показателей МПК и T-критерия шейки бедра по сравнению с исходными показателями через 3 года наблюдения в группе больных, получавших РТМ. В группе пациенток, получавших монотерапию МТ, статистически значимого изменения денситометрических показателей шейки бедра не отмечено. Аналогичная положительная динамика МПК наблюдалась через 4 года терапии РТМ и МТ.

Выводы. После 2 курсов терапии отмечена стабилизация показателей МПК шейки бедра у больных РА. После 3 курсов лечения определялась положительная динамика денситометрических показателей, которая сохранялась и к 4-му курсу терапии.

Ключевые слова: женщины в постменопаузе; ревматоидный артрит; остеопороз; минеральная плотность кости; ритуксимаб.

Контакты: Королева Марина Валерьевна; 576078@mail.ru

Для ссылки: Раскина ТА, Королева МВ, Дыдыкина ИС и др. Динамика минеральной плотности кости на фоне 4-летней терапии ритуксимабом у женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2015;9(3):16–20.

Time course of bone mineral density changes during 4-year rituximab therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis

Raskina T.A.¹, Koroleva M.V.¹, Dydykina I.S.², Malysenko O.S.¹, Pintova G.A.³

¹Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

³Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia;

¹22A, Voroshilov St., Kemerovo 650000; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³23, Kutuzov St., Novokuznetsk 654041

Objective: to estimate the time course of bone mineral density (BMD) changes during 4-year rituximab (RTM) therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. Seventy-nine postmenopausal women with a valid diagnosis of RA were followed up. According to the basic therapy option, all the patients were allocated into two groups: 1) 44 patients who received combination therapy with RTM and methotrexate (MT); 2) 35 patients who had MT monotherapy. BMD was estimated by dual-energy X-ray absorptiometry using an Excell XR-46 stationary dual-energy X-ray bone densitometer (Norland, USA).

Results. There was a statistically significant increase in femoral neck BMD and T score as compared to the baseline values in the RTM group after 3 years of follow-up. The MT monotherapy group showed no statistically significant densitometric changes in the femoral neck. The similar positive BMD changes were observed 4 years following RTM and MT therapy.

Conclusion. Following 2 therapy cycles, femoral neck BMD parameters were noted to be stabilized in the patients with RA. After 3 therapy cycles, there was a positive densitometric change that remained by the fourth therapy cycle.

Keywords: postmenopausal women; rheumatoid arthritis; osteoporosis; bone mineral density; rituximab.

Contact: Marina Valerievna Koroleva; 576078@mail.ru

For reference: Raskina TA, Koroleva MV, Dydykina IS, et al. Time course of bone mineral density changes during 4-year rituximab therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):16–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-16-20>

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется не только воспалением синовиальной оболочки суставов, но и разрушением костной ткани. РА занимает одно из ведущих мест в спектре терапевтической патологии, ассоциирующейся с вторичным остеопорозом (ОП) [1]. Околосуставной ОП является одним из наиболее ранних признаков и диагностических критериев РА [2], который обнаруживается уже на 6-й неделе заболевания [3]. Диффузный ОП присоединяется на более поздних этапах развития болезни и характеризуется преимущественным снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Социальное значение ОП определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности и, соответственно, большими материальными затратами в области здравоохранения. Согласно данным Российской ассоциации по остеопорозу, каждая 3-я женщина и каждый 4-й мужчина старше 50 лет в нашей стране страдают ОП. Наибольшую опасность ОП представляет для женщин в постменопаузе – вероятность наступления перелома у пациенток старше 50 лет достигает 53%, что существенно превышает вероятность появления у них болезней сердечно-сосудистой системы или рака молочной железы [1, 4].

Развитие ОП и суставной деструкции при хроническом ревматоидном воспалении имеет общие патогенетические механизмы и связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией «провоспалительных» и недостаточным синтезом «антивоспалительных» цитокинов, дисбалансом в системе RANKL/RANK/OPG, приводящим к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции [5, 6].

*Клиническая характеристика больных РА
в зависимости от варианта базисной терапии*

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа |
|----------------------------------|------------|------------|
| Давность заболевания, годы: | | |
| <1 | 0 | 0 |
| 1–4 | 2 (4,5) | 6 (17,1) |
| 5–9 | 10 (22,7) | 9 (25,7) |
| ≥10 | 32 (72,8) | 18 (57,2) |
| Иммунологическая характеристика: | | |
| серопозитивные | 40 (90,9) | 31 (88,6) |
| серонегативные | 4 (9,1) | 4 (11,4) |
| Степень активности: | | |
| 1 | 5 (11,4) | 5 (14,3) |
| 2 | 13 (29,5) | 13 (37,1) |
| 3 | 26 (59,1) | 17 (48,6) |
| Рентгенологическая стадия: | | |
| I | 1 (2,3) | 4 (11,4) |
| II | 16 (36,4) | 12 (34,3) |
| III | 18 (40,9) | 16 (45,7) |
| IV | 9 (20,4) | 3 (8,6) |
| Функциональный класс: | | |
| I | 3 (8,8) | 0 |
| II | 36 (81,8) | 19 (54,4) |
| III | 5 (11,4) | 15 (42,8) |
| IV | 0 | 1 (2,8) |

Примечание. В скобках – процент больных.

Установлено, что ранний период болезни характеризуется высокой скоростью прогрессирования деструкции суставов, в связи с чем для быстрого подавления воспаления рекомендуется назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

До недавнего времени считалось, что антителопродуцирующие В-клетки играют вторичную роль при РА, вырабатывая IgM, IgG, IgA, ревматоидный фактор. Сегодня несомненна способность В-клеток презентировать широкий спектр аутоантигенов, необходимых для полноценной активации Т-лимфоцитов. Обсуждается и эффекторная роль В-клеток в развитии суставной деструкции при РА, которая реализуется за счет синтеза «провоспалительных» цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 1 и лимфотоксина [7].

Прогресс в лечении РА связан с расширением возможностей ранней диагностики РА, позволяющей проводить активную, тщательно контролируемую терапию БПВП, в первую очередь метотрексатом (МТ), начиная с дебюта заболевания, и с разработкой нового класса противовоспалительных средств – ГИБП [8]. Одним из ГИБП является анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток.

Цель исследования – оценить динамику МПК шейки бедра на фоне 4-летней терапии РТМ у женщин в постменопаузе, страдающих РА.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 79 пациенток с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие РА, женский пол, постменопауза, согласие на участие в исследовании, прием МТ в стабильной дозе на протяжении всего периода наблюдения, постоянный прием кальция и витамина D в рекомендованных дозах. **Критерии исключения:** наличие хронических заболеваний, влияющих на метаболизм кости (гиперкортицизм, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, заболевания паращитовидных и щитовидных желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, овариэктомия, алкоголизм, синдром длительной иммобилизации, сахарный диабет, хроническая почечная не-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

достаточность), прием диуретиков, системных глюкокортикоидов (ГК) более 3 мес, отказ от участия в исследовании.

Все больные были распределены в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: 1-я группа (n=44) получала комбинированную терапию МТ (средняя доза – 13,18±0,30 мг/нед) и РТМ (1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом в 14 дней, среднее количество курсов – 3,43±0,13); 2-я группа (n=35) – монотерапию МТ в сопоставимых дозах (средняя доза – 13,57±0,33 мг/нед).

Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в таблице.

Группы больных с различными вариантами базисной терапии были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Средний возраст женщин 1-й группы составил 51,0 [46,5; 58,0] год, 2-й группы – 53,8 [47,0; 62,0] года (p=0,41), длительность РА – 15,9 [9,0; 20,5] и 12,29 [8,0; 18,0] года соответственно (p=0,075). У большинства пациенток отмечалась III рентгенологическая стадия (40,9% в 1-й и 45,7% во 2-й группе) и II функциональный класс (81,8 и 54,4% соответственно) РА.

МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Exceell XR-46 (Norland, США; в г/см²) и по Т-критерию (в величинах стандартных отклонений – SD – от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых людей). Результат денситометрии учитывался по наименьшему значению Т-критерия в определенных точках. Показатель МПК оценивали в шейке бедренной кости. Для оценки динамики МПК денситометрию проводили 1 раз в 4 года.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты. Через 12 мес терапии статистически значимых различий уровня МПК и Т-критерия в шейке бедра относительно исходных данных как в 1-й, так и во 2-й группе не получено: в 1-й группе исходная МПК (МПК₀) составила 0,7641±0,017 г/см², через 12 мес (МПК₁) – 0,7753±0,018 г/см² (p=0,42), во 2-й группе МПК₀ достигала 0,7894±0,02 г/см², МПК₁ – 0,7680±0,021 г/см² (p=0,65). При анализе динамики Т-критерия отмечены аналогичные закономерности: в 1-й

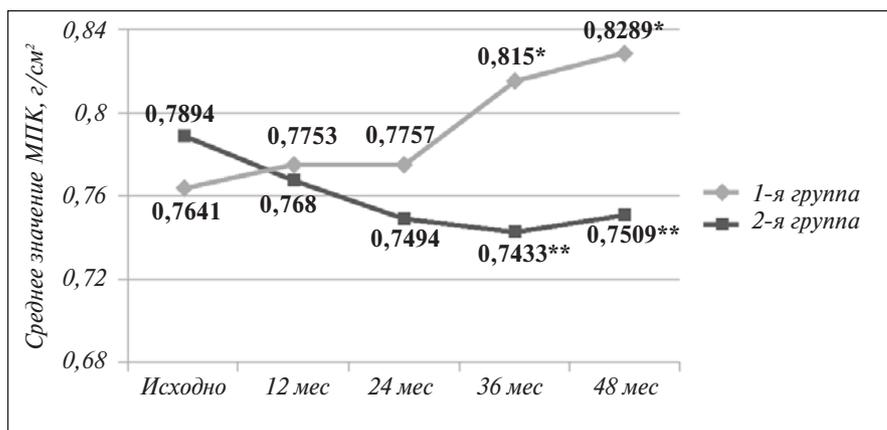


Рис. 1. Динамика МПК шейки бедра у женщин в постменопаузе, страдающих РА, на фоне различных вариантов терапии. Здесь и на рис. 2: * – p<0,05 по сравнению с исходными показателями, ** – p<0,05 по сравнению с показателями 1-й группы

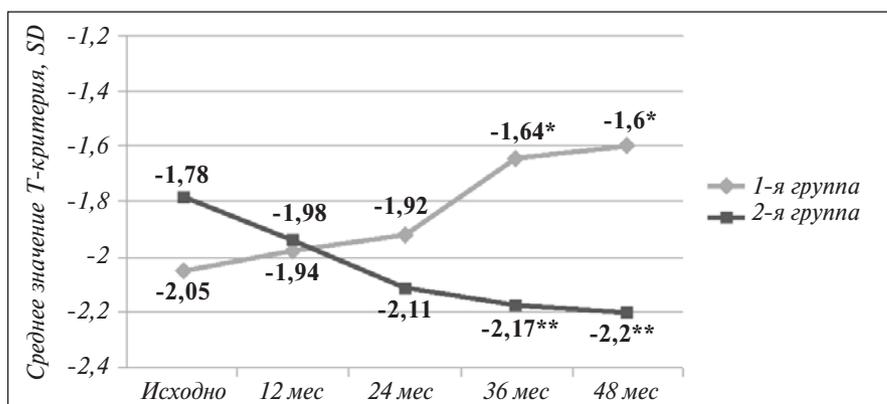


Рис. 2. Динамика Т-критерия шейки бедра у женщин в постменопаузе, страдающих РА, на фоне различных вариантов терапии

группе исходно этот показатель (Т-критерий) равнялся -2,07±0,14 SD, через 12 мес (Т-критерий) – -1,98±0,15 SD (p=0,52), во 2-й группе – соответственно -1,78±0,18 и -1,88±0,18 SD (p=0,75; рис 1, 2).

Аналогичные соотношения сохранялись и через 24 мес лечения. Однако в 1-й группе определялась тенденция к стабилизации показателей МПК: МПК₀ – 0,7641±0,017 г/см², через 24 мес (МПК₂) – 0,7757±0,018 г/см² (p=0,36), Т-критерий₀ – -2,07±0,14 SD, через 24 мес (Т-критерий₂) – -1,95±0,14 SD (p=0,18); во 2-й группе абсолютные значения МПК шейки бедра снизились, хотя и не достигли уровня статистической значимости: МПК₀ – 0,7894±0,02 г/см², МПК₂ – -0,7494±0,019 г/см² (p=0,39), Т-критерий₀ – -1,78±0,18 SD, Т-критерий₂ – -2,11±0,17 SD (p=0,09).

Через 36 мес наблюдения отмечена положительная динамика показателей МПК и Т-критерия шейки бедра по сравнению с исходными данными у женщин 1-й группы: МПК₀ – 0,7641±0,017 г/см², через 36 мес (МПК₃) – 0,8150±0,020 г/см² (p=0,033), Т-критерий₀ – -2,07±0,14 SD, через 36 мес (Т-критерий₃) – -1,64±0,17 SD (p=0,022). Во 2-й группе (монотерапия МТ) имело место снижение абсолютных значений указанных показателей, не достигшее, однако, уровня статистической значимости.

При сравнительном анализе денситометрических показателей в двух группах больных РА через 36 мес терапии установлено, что в группе, получавшей РТМ, МПК и Т-критерий оказались статистически значимо выше соответствующих показателей, чем в группе монотерапии МТ ($p=0,034$ и $p=0,009$ соответственно). Данные результаты позволяют предположить, что для накопления положительного эффекта продолжительность терапии РТМ должна составлять не менее 36 мес.

При оценке МПК через 48 мес лечения в 1-й группе сохранялось статистически значимое увеличение МПК и Т-критерия относительно исходных данных: МПК₀ – $0,7641 \pm 0,017$ г/см², через 48 мес (МПК₄) – $0,8289 \pm 0,022$ г/см² ($p=0,045$), Т-критерий₀ – $-2,07 \pm 0,14$ SD, через 48 мес (Т-критерий₄) – $-1,60 \pm 0,17$ SD ($p=0,048$). В отличие от больных с комбинированной терапией РТМ + МТ в группе пациентов с монотерапией МТ отмечалось снижение абсолютных значений денситометрических показателей относительно исходных данных, не достигавшее уровня статистической значимости: МПК₀ – $0,7894 \pm 0,02$ г/см², МПК₄ – $0,7509 \pm 0,027$ г/см² ($p=0,20$), Т-критерий₀ – $-1,78 \pm 0,18$ SD, Т-критерий₄ – $-2,20 \pm 0,24$ SD ($p=0,13$).

При сравнительном анализе МПК и Т-критерия в двух группах больных РА установлено, что через 48 мес терапии в группе больных, получавших РТМ, изучаемые показатели были статистически значимо выше соответствующих показателей в группе монотерапии МТ ($p=0,013$ и $p=0,015$ соответственно).

Обсуждение. В данной работе установлено снижение МПК шейки бедра у всех женщин в постменопаузе с диагнозом РА, что согласуется с многочисленными клиническими данными о негативном влиянии РА на системное ремоделирование костной ткани [4, 9].

К настоящему времени получены данные о влиянии на МПК различных БПВП, применяемых для лечения РА. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано отсутствие отрицательного влияния малых доз МТ, применяемых у пациентов для лечения РА, на риск развития ОП и частоту малотравматических переломов [10]. Терапия ингибитором ФНО α инфликсимабом вызывает сниже-

ние концентрации растворимого RANKL («прорезорбтивный» цитокин) и нормализацию концентрации остеопротегерина («антирезорбтивный» медиатор), тем самым положительно влияя на МПК [8, 11]. Существуют единичные исследования влияния РТМ на костное ремоделирование. В исследованиях REFLEX и IMAGE [12, 13] продемонстрирована способность комбинированной терапии РТМ и МТ замедлять прогрессирование суставной деструкции при РА. M.J. Voutans и соавт. [14] считают, что уменьшение числа синовиальных предшественников остеокластов и экспрессии RANKL, а также увеличение показателя OPG/RANKL в сыворотке объясняет протективный эффект РТМ в отношении прогрессирования суставной деструкции при РА. G. Wheeler и соавт. [15], изучавшие роль В-клеток в формировании кости и ее резорбции при воспалении у пациентов с РА, наблюдали на фоне терапии РТМ снижение клинической активности заболевания и замедление костного ремоделирования.

Активный воспалительный процесс – очевидная причина не только суставной деструкции, мышечной слабости, ведущих к функциональным нарушениям, но и снижения МПК и как следствие – переломов костей. РТМ вызывает деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов, дифференцировку и синтез провоспалительных цитокинов, среди которых центральное место в развитии синовиального воспаления, прогрессирующей костной деструкции и системных проявлений при РА занимают ФНО α , ИЛ6 и ИЛ1 β [8].

В настоящей работе отмечена тенденция к стабилизации показателей МПК после 2 курсов терапии РТМ, что, вероятно, связано со снижением активности заболевания на фоне комбинированной терапии РТМ и МТ. Положительное влияние терапии РТМ на МПК шейки бедра достоверно определяется после 3 курсов и сохраняется к 4-му курсу.

Таким образом, терапия РТМ, приводящая к деплеции В-клеток, у пациентов с РА обеспечивает уменьшение воспалительной активности и замедление деструкции, но ее влияние на системное костное ремоделирование требует дальнейшего изучения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):13–7. [Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):13–7. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1454>
2. Каратеев ДЕ, Раденска-Лоповок СГ, Насонова ВА. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинико-морфологические сопоставления. Терапевтический архив. 2003;(5):12–20. [Karateev DE, Radenska-Lopovok SG, Nasonova VA. Synovium in early rheumatoid arthritis: clinical and morphological comparisons. *Terapevticheskii arkhiv*. 2003;(5):12–20. (In Russ.)].
3. РаскинаТА, Летаева МВ. Минеральная плотность костной ткани у мужчин при различных клинических вариантах ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):21–4. [RaskinaTA, Letaeva MV. Bone mineral density in males with different clinical types of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):21–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-598>
4. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа;2011. 270 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie*. Klinicheskie rekomendatsii [Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media;2011. 270 p.]
5. Goldring SR. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(Suppl 1):S12. DOI 10.1186/ar1518
6. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med*. 2006 Jan;12(1):17–25. Epub 2005 Dec 13.
7. Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;1(прил):3–22. [Nasonov EL. The use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*.

- 2009;1(suppl):3–22. (In Russ.).
8. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС;2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS;2012. 344 p.]
9. Kanis JA, Johanson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893–9. Epub 2004 Jan 27.
10. Григорьева НВ. Метотрексат и костная ткань. *Новости медицины и фармации.* 2009;19(293). [Grigor'eva NV. Methotrexate and bone. *Novosti meditsiny i farmatsii.* 2009;19(293). (In Russ.).]
11. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor (B ligand in serum of rheumatoid arthritis and their normalization after antitumor necrosis factor a treatment. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul;46(7):1744–53.
12. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary effectiveness and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793–806.
13. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):39–46. doi: 10.1136/ard.2010.137703. Epub 2010 Oct 11.
14. Boumans MJ, Thurlings RM, Yeo L, et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):108–13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200198. Epub 2011 Nov 8.
15. Wheeler G, Hogan VE, Teng YK, et al. Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2011 Dec;22(12):3067–72. doi: 10.1007/s00198-011-1607-0. Epub 2011 Apr 6.

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.