

## СПОНДИЛОАРТРИТЫ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Григорьевна Правдюк pravda547@yandex.ru

Социальная значимость спондилоартритов (SpA) крайне велика из-за высокой вероятности ранней инвалидизации и стойкого снижения качества жизни. Последнее десятилетие привнесло важные знания в понимание генетических механизмов, патофизиологических аспектов, а также диагностики и лечения SpA. Аксиальный спондилоартрит (аксSpA) – заболевание, характеризующееся патологическим ответом тканей на иммунные и механические триггеры с преимущественным поражением осевого скелета (позвоночник, крестцово-подвздошные суставы), в структуре которого выделяют анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксSpA. Доказано влияние механического стресса на специфическую локализацию воспаления и повреждения тканей при SpA. Зоны воспаления и эрозий ограничиваются теми участками, которые имеют повышенную восприимчивость и уникальную микроанатомию. Доказано, что существенное влияние на предрасположенность к АС имеет ряд генов, расположенных вне главного комплекса гистосовместимости. Исследования генов и полиморфизмов, не относящихся к HLA-B27, выявили разницу в механизмах патогенеза заболеваний между различными этническими группами и сформировали новое понимание патогенеза и лечения АС. Семейный анамнез АС или переднего увеита полезен для выявления случаев аксSpA, поскольку это связано с носителем генетического маркера HLA-B27. Внимание исследователей привлечено к изучению аутоантител у больных АС, среди которых наибольшее диагностическое значение имеют антитела к CD74. Дисбаланс в микробиоме может выступать в качестве пускового фактора развития SpA. Примерно у 50 % всех пациентов со SpA имеются микроскопические признаки воспаления кишечника. Разработка и использование высокочувствительных методов визуализации в будущем может привести к улучшению подходов классификации аксSpA и повышению точности прогнозов течения заболевания и терапевтических решений. Позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой – чувствительный метод определения синдесмофитов и поражения крестцово-подвздошных сочленений у пациентов с аксSpA.

**Ключевые слова:** спондилоартрит, аксиальный спондилоартрит, механический стресс, HLA-B27, IL23R, ARTS1, витамин D, микробиом кишечника, *Dialister spp.*, анти-CD74 антитела, склеростин, *Ruminococcus gnavus*, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой.

**Для цитирования:** Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Спондилоартриты: некоторые аспекты патогенеза и диагностики. Клиницист 2019;13(3–4):10–4.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-10-14

### SPONDYLOARTHRITIS: ASPECTS OF PATHOGENESIS AND DIAGNOSTICS

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk

Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Spondyloarthritis (SpA) has extremely high social importance due to patient's risk of early disability and a persistent decline in the quality of life. The last decade has brought important knowledge on its genetic mechanisms and pathophysiological aspects, as well as diagnosis and treatment. Axial spondyloarthritis (axSpA) is characterized by a pathological tissue response to immune and mechanical triggers, predominant lesion of the axial skeleton (spine, sacroiliac joints). It is divided into ankylosing spondylitis (AS) and non-radiological axSpA. Mechanical stress is proven to affect specific localization of inflammation and tissue damage in SpA. Areas of inflammation and erosion are limited to those having increased susceptibility and unique microanatomy. It is shown that a number of genes located outside the main histocompatibility complex significantly affect susceptibility to AS. A study of genes and polymorphisms not related to HLA-B27 revealed different pathogenesis mechanisms in various ethnic groups and formed a new understanding of AS pathogenesis and treatment. A family history of AS or anterior uveitis is useful to detect axSpA, as it is associated with the carrier of genetic marker HLA-B27. Researchers are strongly focused on studying AS patients' autoantibodies, where antibodies to CD74 are of the greatest diagnostic value. An imbalanced microbiome can trigger SpA development. Approximately 50 % of all SpA patients have microscopic signs of intestinal inflammation. The development and use of highly sensitive imaging methods in the future will lead to improved approaches for axSpA classification and more precise disease prognosis and therapeutic decisions. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a sensitive method to determine syndesmo-phytes and sacroiliac joints in axSpA patients.

**Key words:** spondylitis, axial spondylitis, mechanical stress, HLA-B27, IL23R, ARTS1, vitamin D, intestinal microbiome, Dialister spp., anti-CD74 antibodies, sclerostin, Ruminococcus gnavus, magnetic resonance imaging, 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

**For citation:** Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Spondyloarthritis: aspects of pathogenesis and diagnostics. *Klinitsist = The Clinician* 2019; 13(3–4):10–4. (In Russ.).

## Введение

Последнее десятилетие привнесло важные знания в понимание генетических, патофизиологических механизмов, а также диагностики и лечения спондилоартритов (СПА) – группы заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориазический артрит, реактивный артрит (РеА), артриты, ассоциированные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, – язвенный колит и болезнь Крона, а также недифференцированный СПА. Особое внимание уделено изучению аксиального СПА (аксСПА), характеризующегося преимущественным поражением осевого скелета (позвоночник, крестцово-подвздошные суставы), в структуре которого, в свою очередь, выделяют АС и нерентгенологический аксСПА [1]. По современным представлениям, аксСПА – заболевание, проявляющееся патологическим ответом тканей на иммунные и механические триггеры [2].

## Влияние механического стресса на воспалительный процесс при спондилоартрите

В развитии специфической локализации воспаления и повреждения тканей при СПА доказано влияние механического стресса. Зоны воспаления и эрозий ограничиваются теми участками, которые имеют повышенную восприимчивость и уникальную микроанатомию. Любопытно, что механический стресс инициирует активность стромальных клеток. Хемокины (CCL1 (от англ. CL chemokine ligand) и CCL2) высвобождаются мезенхимальными клетками после механического стресса и вызывают хемотаксис моноцитов, часть из которых дифференцируется в остеобласты, что приводит к резорбции костной ткани и формированию эрозий. Установлено, что блокада рецептора CCL2 способствует регрессу клинических проявлений артрита [2, 3].

## Роль генетической предрасположенности в развитии СПА

В ряде исследований показано, что семейный анамнез АС или переднего увеита полезен для выявления случаев аксСПА, поскольку это связано с носительством генетического маркера HLA-B27. Пациентов с хронической болью в спине (ХБС), подозреваемых на наличие аксСПА из когорты SPACE ( $n = 438$ ) и когорты DESIR ( $n = 647$ ), опрашивали о наличии СПА у родственников 1-й или 2-й линии родства. Была оценена связь между семейным анамнезом, наличием HLA-B27, сакроилиитом при визуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ) или рентгенография),

диагностикой аксСПА и критериями Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) у пациентов с ХБС. Семейный анамнез РеА, воспалительных заболеваний кишечника или псориаза не способствует выявлению аксСПА у пациентов с ХБС. Эти данные свидетельствуют о том, что широко используемое в ASAS определение «семейный анамнез» СПА требует пересмотра [4].

Известно, что АС связан с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости HLA-B27, расположенного на коротком плече хромосомы 6p. HLA-B27 обнаруживается не менее чем у 90 % больных АС, но его клиническая роль неоднозначна. Вклад HLA-B27 в наследуемость АС составляет всего ~20 % [5]. В связи с прогрессом в исследованиях ассоциаций всего генома (GWAS) и других технологий в последние годы были идентифицированы гены *ne-HLA-B27* и даже *ne-HLA*. В настоящее время доказано, что существенное влияние на предрасположенность к АС имеет ряд генов, расположенных вне главного комплекса гистосовместимости, а особо значимое влияние выявлено у генов *IL23R* и *ARTS1* (endoplasmic reticulum aminopeptidase-1) [6]. Исследование генов и полиморфизмов, не относящихся к HLA-B27, выявило разницу в механизмах патогенеза заболеваний между различными этническими группами и сформировало новое понимание патогенеза и лечения АС.

## Дефицит витамина D и анкилозирующий спондилит

Результаты метаанализа показали, что дефицит витамина D может быть связан с развитием АС. Выводы о протекторной роли витамина D основаны на данных о положительной корреляции между сывороточным уровнем концентрации 25(OH)D и тяжестью заболевания [7]. Однако имеются данные об отрицательной корреляции между уровнем витамина D и активностью заболевания (BASDAI), скоростью оседания эритроцитов и уровнем С-реактивного белка. В обзоре 8 исследований типа «случай–контроль» средний уровень 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub> составлял  $22,8 \pm 14,1$  нг/мл у 555 пациентов с АС в сравнении с  $26,6 \pm 12,5$  нг/мл у 557 здоровых людей [8].

## Роль аутоантител и индукторов активации остеобластов в развитии анкилозирующего спондилита

В последнее время внимание исследователей привлечено к изучению аутоантител у больных АС, среди которых наибольшее диагностическое значение имеют антитела к CD74. Анти-CD74-антитела (направленные

против пептида инвариантной цепи, ассоциированной с HLA класса II (CLIP)), могут играть роль в диагностике аксСпА. Чувствительность анти-CD74-антител у пациентов с длительностью заболевания до 1 года составляет 97 %, при большей длительности отмечается снижение до 69–85 % [9]. В популяции с низкой распространенностью HLA-B27 IgG4-антитела к CD74 в сочетании с носительством HLA-B27 показали более высокую диагностическую ценность, чем изолированное носительство HLA-B27. Хотя анти-CD74-IgA повышены у пациентов с ранним аксСпА, это повышение не является достаточно специфичным у пациентов в возрасте до 45 лет с болью в спине (в течение  $\geq 3$  мес, но  $\leq 2$  лет) [10].

Низкие уровни склеростина (ингибитора сигнальных молекул Wnt, негативного регулятора функции остеобластов, подавляющего формирование костной ткани) в сыворотке у пациентов с АС ассоциированы с образованием новых синдесмофитов. У пациентов с АС экспрессия склеростина остеоцитами нарушена, что свидетельствует о специфическом изменении функции остеоцитов при этом заболевании [11]. Высокий уровень ДКК-1 (ингибитор сигнальных молекул Wnt, индуцирующих активацию остеобластов и формирование костной ткани) в сыворотках больных АС имеет положительное значение, так как препятствует формированию новых синдесмофитов [12].

#### Дисбаланс в микробиоме как пусковой фактор развития спондилоартрита и фактор поддержания активности заболевания

Дисбаланс в микробиоме может выступать в качестве пускового фактора развития СпА. R. E. Hammer и соавт. провели исследование на трансгенных линиях мышей, позитивных по HLA-B27 [13]. Оказалось, что у особей, находившихся в среде, свободной от бактериальных инфекций, не развивалось воспаление кишечника и суставов, в то время как у других, находящихся в контакте с окружающей средой, формировалась классическая картина СпА с поражением кишечника, периферическим артритом, сакроилиитом, увеитом и псориазом. Эти результаты подтверждают идею о том, что воспаления кишечника и суставов тесно связаны между собой и что комменсальная кишечная флора играет важную роль в патогенезе их воспаления, связанного с HLA-B27. Микробиом кишечника, включая *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae* и *Bacteroidaceae*, отличается у пациентов с АС по сравнению с таковым у здоровых лиц [14]. Некоторые ученые предполагают, что *Klebsiella pneumoniae* косвенно влияет на развитие АС посредством взаимодействия с HLA-B27 [15]. Примерно у 50 % всех пациентов со СпА имеются микроскопические признаки воспаления кишечника. На основании гистоморфологических характеристик можно выделить 2 типа воспаления: острое, напоминающее инфекционный энтероколит,

и хроническое, которое напоминает раннюю стадию болезни Крона [16]. Показано, что ремиссия СпА связана с исчезновением воспаления кишечника и наоборот. Интересно, что численность *Dialister spp.* положительно коррелирует с показателем активности болезни. Это открытие было также подтверждено высокой контаминацией *Dialister spp.*, наблюдаемой при биопсии подвздошной и толстой кишки у пациентов со СпА. Для сравнения микробного состава в биоптатах подвздошной и ободочной кишки был использован анализ генов с помощью секвенирования рибосомной РНК 16S у 27 пациентов с СпА (14 с микроскопическим воспалением кишечника, 13 – без воспаления) и у 15 здоровых лиц. Полученные результаты демонстрируют существенное различие в составе микробиоты кишечника у пациентов со СпА, у которых есть микроскопическое воспаление кишечника. Кроме того, *Dialister spp.* может являться потенциальным маркером активности заболевания у пациентов со СпА [17].

При СпА, ассоциированном с воспалительными заболеваниями кишечника, отмечено существенное (в 3 раза) преобладание *Ruminococcus gnavus*, которое, по-видимому, может служить маркером активности заболевания. Разница в составе микробиоты была также обнаружена между HLA-B27(+) и HLA-B27(–) братьев и сестер, что может свидетельствовать о влиянии генетического фона на состав кишечной микробиоты [18].

#### Методы визуализации в диагностике спондилоартрита

Магнитно-резонансная томография – «золотой стандарт» диагностики поражения аксиального скелета. Однако в настоящее время отмечается гипердиагностика аксСпА на основании изменений в крестцово-подвздошных сочленениях (КПС), обусловленная недооценкой процессов естественного реактивного воспалительного ответа, который развивается у бегунов, беременных женщин и у пациентов с «механической» болью в спине. Значительная часть здоровых и не имеющих воспалительных симптомов людей могут иметь МРТ-признаки сакроилиита, которые являются весьма убедительными, но не отражают изменения при аксСпА. Так, в исследовании J. J. de Winter и соавт. показано, что у 1/4 здоровых лиц с бессимптомным течением и более 50 % женщин с послеродовой болью в спине без аксСпА может быть диагностирован сакроилиит при МРТ. В соответствии с Канадским методом счета, предложенным The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (счет SPARCC), оценивают 6 последовательных коронарных срезов (от 4 до 9, считая «сзади») синовиальной (нижнедорсальной) части КПС. Оценивают все изменения (в режиме STIR) подвздошной кости и крестца, характеризующиеся сигналом повышенной интенсивности. Изменения сигнала от полости сустава и связок не учитывают. Каждый сустав разделяют на 4 квадранта (одну условную линию проводят

вдоль суставной щели, другую – перпендикулярно ей, посередине); сигнал от каждого квадранта оценивают как повышенный (1 балл) или нормальный (0 баллов). Таким образом, величина изменений, наблюдающихся в 2 суставах на 1 срезе, может достигать 8 баллов [19]. Высокие показатели SPARCC ( $\geq 5$  баллов) редко встречаются у здоровых людей, пациентов с хронической болью в спине без аксСпА или бегунов. Глубокие (обширные) поражения КПС специфичны для аксиального СпА (повышение МРТ-сигнала на расстоянии не менее 1 см от края сустава), а поражение КПС у здоровых может располагаться в нижних отделах подвздошной кости [20]. МРТ в Т1-ВИ превосходит рентгенографию в выявлении структурного поражения КПС у пациентов с аксСпА, однако уступает только в отношении диагностики остеосклеротических изменений (чувствительность 30 % против 70 % соответственно) [21].

Возможное влияние возраста на возникновение структурных повреждений КПС было изучено в ретроспективном немецком исследовании с участием 450 пациентов. Показано, что склероз, остеофиты и жировая метаплазия диагностируются при МРТ илеосакральных сочленений у людей без СпА, в то время как эрозии практически не наблюдаются. Интересно, что степень жировой метаплазии явно увеличивается с возрастом,

присутствуя более чем у 75 % пациентов старше 75 лет [22].

Разработка и использование высокочувствительных методов визуализации в будущем может привести к улучшению подходов к классификации аксСпА и повышению точности прогнозов течения заболевания и терапевтических решений.

Позитронно-эмиссионная томография с 18-фтор-дезоксиглюкозой – чувствительный метод определения синдесмофитов и поражения КПС у пациентов с аксСпА. Очаги формирования синдесмофитов определяются за 2 года до рентгеноположительных изменений. Метод может использоваться в оценке активности проводимой терапии уже через 12 нед лечения [23].

### Заключение

Таким образом, анализ научных достижений, проведенных за последние годы в отношении понимания патофизиологических механизмов СпА, демонстрирует многокомпонентный каскад взаимодействий генетических и эпигенетических факторов, реализующихся через широкий спектр клинических проявлений различных фенотипов СпА, а использование высокочувствительных методов визуализации является важным шагом в преодолении поздней диагностики СпА и контроле над проводимой терапией в каждом конкретном случае.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(4):375–80. DOI: 10.1097/bor.0b013e32833ac5cc.
- Cambré I., Gaublumme D., Burssens A. et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat Commun* 2018;9(1):4613. DOI: 10.1038/s41467-018-06933-4.
- Klein-Nulend J., Bacabac R.G., Mullender M.G. Mechanobiology of bone tissue. *Pathol Biol* 2005;53(10):576–80. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.12.005.
- Ez-Zaitouni Z., Hilkens A., Gossec L. et al. Is the current ASAS expert definition of a positive family history useful in identifying axial spondyloarthritis? Results from the SPACE and DESIR cohorts. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):118. DOI: 10.1186/s13075-017-1335-8.
- Breban M., Said-Nahal R., Hugot J.P., Miceli-Richard C. Familial and genetic aspects of spondyloarthropathy. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(3):575–94. DOI: 10.1016/s0889-857x(03)00029-2.
- Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC). Burton P.R., Clayton D.G., Cardon L.R. et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39(11):1329–37. DOI: 10.1038/ng.2007.17.
- Cai G., Wang L., Fan D. et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015;438:316–22. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.040.
- Pokhai G.G., Bandagi S., Abrudescu A. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: does deficiency correspond to disease activity? *Rev Bras Reumatol* 2014;54(4):330–4. DOI: 10.1016/j.rbr.2014.03.027.
- Ziade N.R., Mallak I., Merheb G. et al. Added value of anti-CD74 autoantibodies in axial spondyloarthritis in a population with low HLA-B27 prevalence. *Front Immunol* 2019;10:574. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00574.
- De Winter J.J., van de Sande M.G., Baerlecken N. et al. Anti-CD74 antibodies have no diagnostic value in early axial spondyloarthritis: data from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):38. DOI: 10.1186/s13075-018-1535-x.
- Sakellariou G.T., Iliopoulos A., Konsta M. et al. Serum levels of Dkk-1, sclerostin and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and their association with smoking, and clinical, inflammatory and radiographic parameters. *Joint Bone Spine* 2017;84(3):309–15. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.05.008.
- Heiland G.R., Appel H., Poddubnyy D. et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):572–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200216.
- Hammer R.E., Maika S.D., Richardson J.A. et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990;63(5):1099–112. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90512-D.
- Costello M.E., Ciccio F., Willner D. et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(3):686–91. DOI: 10.1002/art.38967.

15. Gomez-Simmonds A., Uhlemann A.C. Clinical implications of genomic adaptation and evolution of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Dis* 2017;215(Suppl. 1):18–27. DOI: 10.1093/infdis/jiw378.
16. Jacques P., Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol* 2008;1(5):364–71. DOI: 10.1038/mi.2008.24.
17. Tito R.Y., Cypers H., Joossens M. Brief Report: *Dialistera* a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):114–21. DOI: 10.1002/art.39802.
18. Breban M., Tap J., Leboime A. et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1614–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211064.
19. Бочкова А.Г., Левшакова А.В. Критерии достоверного диагноза сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии (рекомендации ASAS/OMERACT и собственные данные). *Современная ревматология* 2010;4(1):12–7. DOI: 10.14412/1996-7012-2010-580. [Bochkova A.G., Levshakova A.V. MRI criteria for a reliable sacroiliitis diagnosis (ASAS/OMERACT recommendations and own data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2010;4(1):12–7. (In Russ.)].
20. De Winter J., de Hooge M., van de Sande M. et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(7):1042–8. DOI: 10.1002/art.40475.
21. Diekhoff T., Hermann K.G., Greese J. et al. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1502–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210640.
22. Ziegeler K., Eshkal H., Schorr C. et al. Age- and sex-dependent frequency of fat metaplasia and other structural changes of the sacroiliac joints in patients without axial spondyloarthritis: a retrospective, cross-sectional MRI study. *J Rheumatol* 2018;45(7):915–21. DOI: 10.3899/jrheum.170904.
23. Toussiroit E., Caoduro C., Ungureanu C. et al. 18F-fluoride PET/CT assessment in patients fulfilling the clinical arm of the ASAS criteria for axial spondyloarthritis. A comparative study with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4):588.

**ORCID авторов/ORCID of authors**Н.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>Н.Г. Правдюк/N.G. Pravdyuk: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 20.12.2019. Принята к публикации: 26.12.2019.

Article submitted: 20.12.2019. Accepted for publication: 26.12.2019.