

ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО
кафедра пропедевтики внутренних болезней
кафедра терапии ФИПО имени проф. А.И. Дядыка

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: АКЦЕНТЫ НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ



зав. кафедрой, д.мед.н. профессор, чл.-корр. НАМНУ

Игнатенко Г. А.



зав. кафедрой, доцент, к.мед.н.

Тарадин Г.Г.



доцент, к.мед.н.

Ракитская И.В.

«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА А.И. ДЯДЫКА»

г. ДОНЕЦК, 25 ФЕВРАЛЯ 2022 Г.

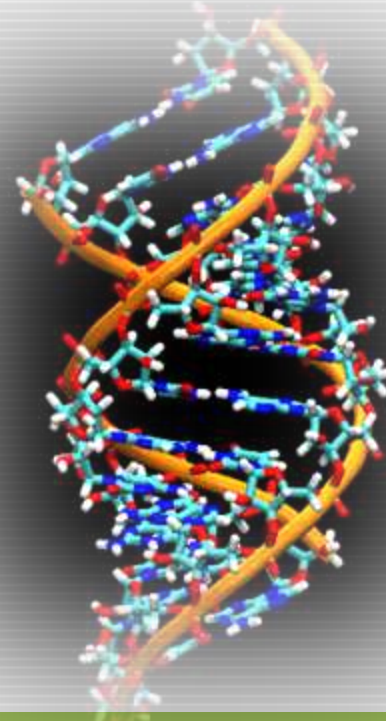
Системная красная волчанка (СКВ) является хроническим аутоиммунным заболеванием, оказывающим существенное влияние на индивидуальное и общественное здоровье и входит в число 20 основных причин смерти женщин в возрасте от 5 до 64 лет.

Хотя этиология заболевания точно не установлена, считается, что его развитие обусловлено сложной комбинацией генетических, гормональных и факторов окружающей среды.

Начиная с 2008 г., исследования с изучением совокупности генов (genome-wide association studies (GWAS)) при СКВ установили множество восприимчивых генов/локусов, в частности *ITGAM*, *PXK* и *TNFSF4*.

Проведенные в последние годы исследования среди населения в целом с комплексной методологией предоставили более точную оценку частоты СКВ и предположили, что СКВ может быть более частым, чем считалось ранее заболеванием.

Смертность от СКВ в структуре 20 официальных причин гибели женщин в США представлена на Рисунке 1.



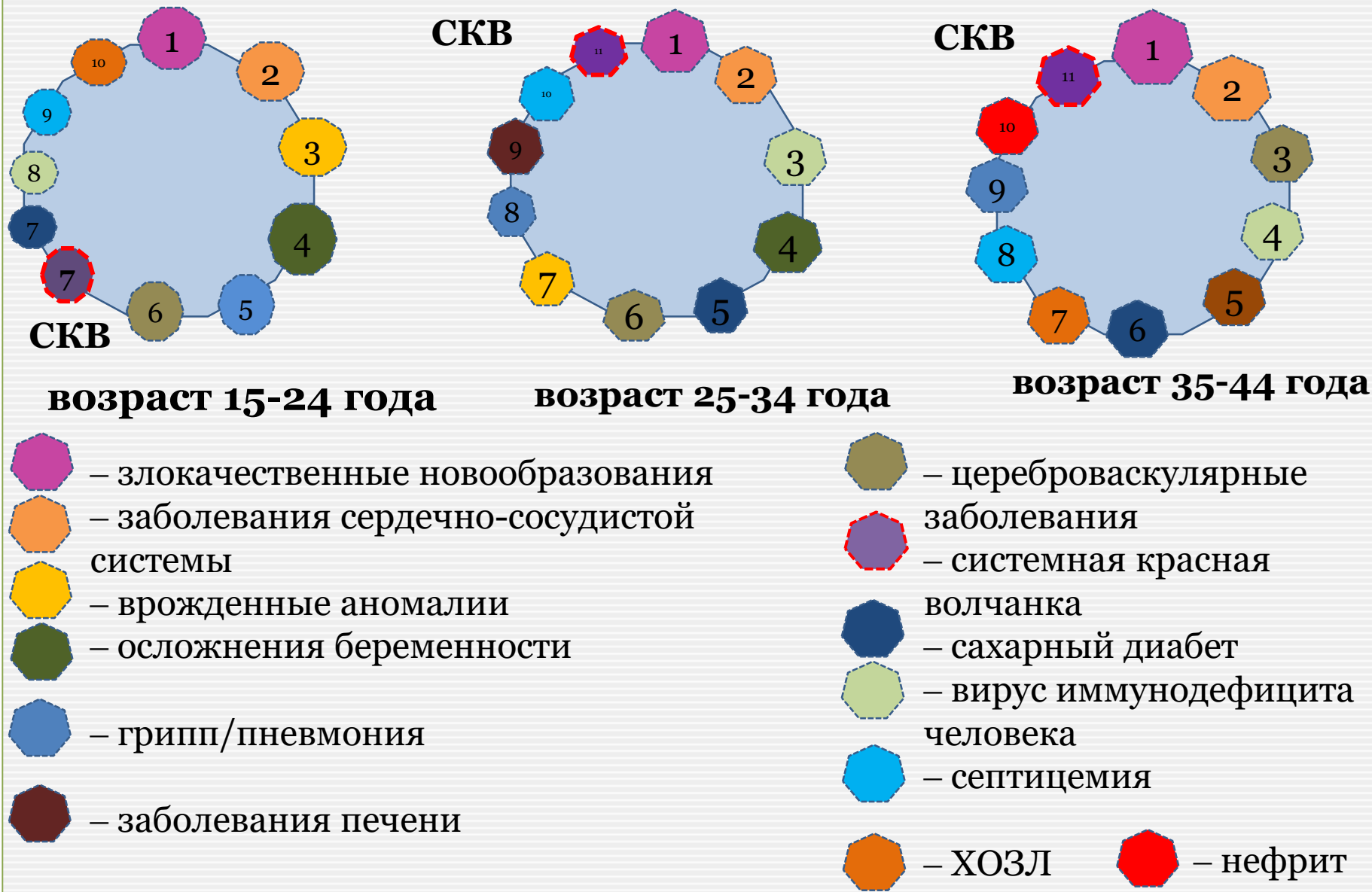


Рисунок 1. Основные причины смерти женщин репродуктивного возраста в зависимости от возраста.

Адаптировано из **Yen EY, Singh RR. 2018 Aug;70(8):1251-1255.**

Диагностические критерии системной красной волчанки

Трудности диагностики СКВ связаны с непредсказуемостью течения заболевания, протекающего с периодами ремиссий и обострений, широтой вовлечения органов и систем, многообразием аутоантител, выявляемых у пациентов с СКВ.

С 1982 г. по текущий период было предложено несколько систем диагностических критериев СКВ, включающих как клинические, так и лабораторные признаки, с возрастающей ролью со временем иммунологических параметров.

Диагностические критерии системной красной волчанки – что изменилось с 1982 года?

Американская коллегия ревматологов (*American College of Rheumatology* (ACR)) в 1982 г. предложила критерии диагностики СКВ. Иммунологическими параметрами диагностики являлись антитела к двухспиральной ДНК и антитела к Sm-ядерному антигену (антигену Смита).

В 1997 г. критерии ACR были дополнены включением антифосфолипидных антител.

В 2012 г. разработана шкала SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), в которой к иммунологическим нарушениям добавлено снижение уровней комплемента (С3, С4 или СН50).

Ключевые положения шкалы SLICC

1. Наличие **не менее четырех критериев**, включая, по крайней мере, один клинический и один иммунологический. Это основная позиция шкалы SLICC – ни клинические критерии, ни положительные серологические тесты сами по себе не подтверждают диагноз СКВ, поскольку, в конечном счете, в развитии заболевания основная роль отводится аутоантителам.

2. «Волчаночный нефрит» выступает в качестве «самостоятельного» критерия (при наличии ANA антител или анти-dsDNA антител).

Критерии EULAR/ACR 2019

Критерии EULAR/ACR 2019 определяют существующую на настоящее время номенклатуру СКВ и оптимизируют подходы по классификации заболевания.

В настоящее время это стандарт в диагностике СКВ, а большинство главных положений заимствованы из предыдущих оценочных шкал ACR и SLICC. В соответствии с EULAR/ACR 2019 для диагностики СКВ требуются как клинические, так и иммунологические данные; большинство пациентов с СКВ являются ANA-позитивными.

Aringer M. et al., Arthritis Rheumatol. 2019 Sep;71(9):1400-1412.
doi: 10.1002/art.40930.

Критерии EULAR/ACR 2019

Иммунологические нарушения учтены в шкале EULAR/ACR 2019 в виде отдельных классификационных доменов.

1-ый домен: объединяет случаи заболевания с анти-Sm и анти-dsDNA антителами;

2-ой домен: включает антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые IgA, IgM или IgG; анти- β_2 гликопротеин-I антитела или волчаночный антикоагулянт);

3-ий домен: случаи со сниженным уровнем комплемента.

Критерии EULAR/ACR 2019

Пересмотрен взгляд на ANA: чувствительность положительного теста на ANA-антитела (превышающий эталонный рекомендуемый диапазон) составляет 97%, специфичность – 45%. Это позволило вынести наличие ANA антител в отдельный классификационный критерий.

В рекомендациях EULAR по лечению СКВ требуется оценивать активность по крайней мере по одной из оценочных шкал при каждом посещении больным врача и индексы повреждения один раз в год.

Таблица 1. ACR 1982, ACR 1997, SLICC 2012 и EULAR/ACR 2019 классификационные критерии СКВ

ACR 1982	ACR 1997	SLICC 2012	EULAR/ACR 2019	Балл
			Лихорадка	2
скуловая сыпь	скуловая сыпь	острая или подострая кожная волчанка	острая кожно-слизистая волчанка	6
дискоидная сыпь	дискоидная сыпь	хроническая кожная волчанка	подострая кожная или дискоидная волчанка	4
фотосенсебилизация	фотосенсебилизация			
язвочки в полости рта	язвочки в полости рта	язвочки в полости рта или в полости носа алопеция не оставляющая рубцов	язвочки в полости рта	2
			алопеция не оставляющая рубцов	2
артриты	неэрозивные артриты	синовииты	мышечно-скелетные суставные вовлечения	6
серозит: ▪ плеврит ▪ перикардит	плевриты или перикардиты	серозит: плеврит или перикардит	серозный плевральный или перикардальный выпот	5
			острый перикардит	6
нарушение почечной функции: ▪ персистирующая протеинурия ▪ клеточные цилиндры	нарушение почечной функции: ▪ персистирующая протеинурия ▪ клеточные цилиндры	заболевание почек протеинурия или эритроцитарные цилиндры	ренальная протеинурия > 0,5 г/сутки	4
				8
			по результатам биопсии II или IV класс волчаночного нефрита	10
неврологические нарушения ▪ эпилептиформные припадки ▪ психозы	неврологические нарушения ▪ эпилептиформные припадки ▪ психозы	неврологические нарушения ▪ эпилептиформные припадки ▪ психозы ▪ множественный мононеврит ▪ миелит ▪ периферическая или краниальная нейропатия ▪ острое спутанное состояние	психоневрологические проявления	5
			▪ эпилептиформные припадки	3
			▪ психозы	2
			▪ делирий	

Таблица 1. ACR 1982, ACR 1997, SLICC 2012 и EULAR/ACR 2019 классификационные критерии СКВ (2)

ACR 1982	ACR 1997	SLICC 2012	EULAR/ACR 2019	Балл
гематологические нарушения	гематологические нарушения	гемолитическая анемия		4
гемолитическая анемия	гемолитическая анемия	лейкопения или лимфопения	аутоиммунный гемолиз	3
лейкопения	лейкопения	тромбоцитопения	лейкопения	4
лимфопения	лимфопения		тромбоцитопения	
тромбоцитопения	тромбоцитопения			
иммунологические нарушения	иммунологические нарушения	иммунологические критерии	иммунологические критерии	3
положительные LE-клетки	анти-DNA антитела	анти-DNA антитела анти-Sm антитела	антитела, специфические для СКВ	2
анти-DNA антитела	анти-Sm антитела	антифосфолипидные антитела	анти-dsDNA или анти-Sm	3
анти-Sm антитела	антифосфолипидные антитела	снижение уровней комплемента (C3, C4, CH50)	антифосфолипидные антитела антикардиолипиновые или анти-β2 GPII или волчаночный антикоагулянт	4
ложноположительный тест на сифилис		прямая проба Кумбса при отсутствии гемолитической анемия	уровень комплемента низкий C3 или низкий C4 низкий C3 и низкий C4	
антиядерные антитела	антиядерные антитела	антиядерные антитела		

Рисунок 2. Диагностический подход при подозрении на СКВ и использование критериев классификации в установлении клинического диагноза.



Особенности основных шкал активности при системной красной волчанке

SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index)

Следует учитывать,

что: причиной пиурии может быть инфекция мочевой системы, алопеция или лейкопения могут быть обусловлены назначенным препаратом.

- позволяет проанализировать активность 24 клинических проявлений в течение 28 дней;
- степень тяжести поражения органов оценивается по шкале от 1 до 8 (диапазон от 0 до 105 баллов);
 - SLEDAI = 0 ремиссия
 - SLEDAI = 1–4 низкая активность
 - SLEDAI = 5–10 умеренная активность
 - SLEDAI > 10 высокая активность
- клинически значимые изменения
 - повышение > 3 баллов – обострение
 - снижение < 3 баллов – улучшение (положительная динамика)
 - ± 3 – персистирующая активность .

Необходимо дифференцировать возникновение инсультов и других нервно-психических проявлений как результат атеросклеротического поражения, метаболических нарушений, побочных эффектов применяемых препаратов от проявлений основного заболевания.

SELENA- SLEDAI

Safety of Estrogens in Lupus
Erythematosus National

Assessment

**Следует
учитывать,**

что: тяжелое обострение может развиваться в результате небольшого увеличения активности заболевания.

Изменения в лечении расцениваются как обострение, даже в случае

Обострения определяются изменением в баллах SLEDAI и/или отдельных проявлений и/или изменением в лечении и/или необходимостью в госпитализации

Минимальное/умеренное обострение:

- изменение оценки по шкале SELENA-SLEDAI на 3 балла и более (но не более чем на 12);
- увеличение дозы преднизолона, но не более 0,5 мг/кг/день;
- добавление НПВП, гидроксихлорохина;

Тяжелое обострение:

- изменение оценки по шкале SELENA-SLEDAI до >12 баллов;
- увеличение дозы преднизолона до >0,5 мг/кг/день;
- добавление к терапии циклофосфамида, азатиоприна, метотрексата, микофенолат-мофетила или биологических препаратов;
- госпитализация.

персистирующей активности заболевания. Нет различий между легкими и умеренными обострениями, так как даже незначительное обострение приводит к нарастающему повреждению органов или систем.

SDI

SLICC/ACR DAMAGE INDEX

Позволяет оценить прирост необратимых повреждений в 12 системах органов.

Оценивает повреждения, вызванные как самим заболеванием так и побочными эффектами принимаемых лекарственных препаратов (глюкокортикоидами или циклофосфамидом)

Оценка повреждения

- SDI 0 нет повреждения
- $SDI \geq 1$ имеются необратимые повреждения
- $SDI \geq 3$ имеются тяжелые повреждения

Клиническая значимость

- любое увеличение SDI является прогностически значимым, связанным с дальнейшим накоплением повреждений и ростом риска смертности.

**Следует
учитывать,
что:**

оцениваются элементы, присутствующие в течение как минимум 6 мес. (с осторожностью трактуются обратимые проявления, например протеинурия, алопеция).

Так как элементы повреждений необратимы, SDI может только увеличиваться со временем. Отдельные элементы шкалы в случае их присутствия у пациента оцениваются в равной степени, независимо от степени ущерба и влияния на его жизнь.

Лечение системной красной волчанки – традиционные препараты, существующие проблемы, инновационные лечебные подходы

Лечение СКВ проводится с применением глюкокортикоидных препаратов и иммуносупрессивных агентов. Иммуносупрессивная терапия способна предотвратить рецидив заболевания более чем у половины пациентов, вместе с тем лечение высокими дозами этих препаратов увеличивает риск тяжелой инфекции и смерти.

Существенная проблема лечения пациентов с СКВ связана с неспособностью ряда препаратов подавлять проявления заболевания, например волчаночного гломерулонефрита, и вместе с тем демонстрировать обнадеживающие результаты для других его симптомов таких как гематологические, кожно-слизистые или суставные поражения.

Непосредственной или опосредованной мишенью современных терапевтических подходов являются В-клетки – «клеточная терапия» СКВ.

Первоначально В-клетки считавшиеся способными только к выработке аутоАТ, впоследствии также признаны эффективными антигенпрезентирующими клетками и продуцирующими цитокины.

Лечение системной красной волчанки (рекомендации EULAR 2019)

минимальная активность

1-ая линия

ГХ

ГК per os или
в/м

рефрактерность

ГХ

ГК per os или
в/м

МТ/АЗА

умеренная активность

1-ая линия

ГХ

ГК per os или в/в

МТ/АЗА

ИК

ММФ

рефрактерность

ГХ

ГК per os или в/в

Белимумаб

тяжелая степень активности

1-ая линия

ГХ

ГК per os или в/в

ММФ

ЦФ пульс-
терапия

рефрактерность

ГХ

ГК per os или в/в

ЦФ пульс-
терапия

Ритуксимаб

цели лечения

Ремиссия:
SLEDAI = 0
ГХ без ГК

Низкая активность заболевания:
SLEDAI ≤ 4
ГХ, преднизолон менее 7,5 мг/сутки

дополнительные рекомендации:

- защита от солнца;
- вакцинация;
- физические упражнения;
- отказ от курения;
- контроль массы тела;
- контроль АД;
- контроль уровней липидов;
- контроль уровня глюкозы.

Назначение антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянтов (у пациентов с положительными антифосфолипидными антителами)

Примечания: ГХ – гидроксихлорохин; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ИК – ингибитор кальциневрина; ММФ – микофенолат мофетил, ЦФ – циклофосфамид

Антималярийные препараты: гидроксихлорохин, хлорохин, мепакрин

Существующие ранее показания для этого класса препаратов, ограничивающиеся лишь кожными и суставными проявлениями, заболевания существенно изменились. Противомаларийные препараты могут снизить смертность у больных СКВ более чем на 50%. Улучшение долгосрочного прогноза опосредовано не только влиянием на активность, но и снижением риска тромбоза, сосудистых заболеваний и накопления повреждений.

Вывод: гидроксихлорохин является основным лекарством при СКВ. В руководствах EULAR/ACR 2019 рекомендуется бессрочная терапия гидроксихлорохином (если нет противопоказаний) для всех пациентов с СКВ, включая пациентов с волчаночным гломерулонефритом и во время беременности.

Основные показания и эффекты:

- дополнительные антитромботический, гиполипидемический, сахароснижающий и противомикробный эффекты;
- глюкокортикоид-сберегающий эффекты;
- **ГИДРОКСИХЛОРОХИН** может быть единственной терапией, необходимой при легком течении СКВ;
- **ХЛОРОХИН** не имеет терапевтических преимуществ перед гидроксихлорохином однако имеет более высокую токсичность;
- **МЕПАКРИН** можно использовать вместо гидроксихлорохина в случаях подтвержденной токсичности на зрение;
- **МЕПАКРИН** можно комбинировать с гидроксихлорохином при СКВ с рефрактерным поражением суставов, кожи, плевры или перикарда.

Вопросы безопасности:

- подтвержденная макулопатия у \approx 2% пациентов при назначении хлорохина и 0,1% пациентов при лечении гидроксихлорохином через 10 лет; глазная токсичность незначительна при назначении мепакрина.
- другие побочные эффекты: желудочная непереносимость, сыпь, гиперпигментация кожи, ногтей и десен, зуд.
- кардиотоксичность, включая удлинение интервала QT, очень редко с гидроксихлорохином
- желтоватое окрашивание кожи (мепакрин)
- гидроксихлорохин и хлорохин безопасны во время беременности и кормление грудью
- мепакрин не рекомендуется во время беременности и период лактации из-за отсутствия данных о безопасности

Глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон)

Токсичность, опосредованная ГК, в значительной степени зависит от дозы и времени воздействия. При длительном их применении представляется более разумным использовать 5 мг/день преднизолона в связи с доказанной способностью к накоплению даже при дозах 5–7,5 мг/сут.

Успех лечения пациентов с СКВ, включая тяжелые формы, такие как волчаночный гломерулонефрит, с применением более низких доз перорального преднизолона доказан клиническими исследованиями.

Выводы: пульс-терапия метилпреднизолона в сочетании с ранним назначением иммуносупрессивных препаратов, не ограничиваясь пациентами с тяжелым течением заболевания, и

применение гидроксихлорохина могут способствовать быстрому и длительному контролю активности волчанки, со снижением не только побочных эффектов, связанных с применением ГК, но и сердечно-сосудистых и глобальных повреждений.

Основные показания и эффекты:

- начальная и поддерживающая терапия воспалительных проявления СКВ;
- пульс-терапия метилпреднизолоном 125–500 мг/сут в течение 3 дней показана для быстрой индукции ремиссии при умеренно-тяжелых обострениях;
- преднизолон в дозировке >30 мг/день повышает токсичность без значительных дополнительных терапевтических эффектов;
- преднизолон в дозировке ≤ 5 мг/день применяется для поддерживающей терапии;
- конечной целью лечения считается прекращение приема ГК.

Вопросы безопасности:

- токсичное воздействие при кратковременном применении: ожирение, стрии, гипертония, гирсутизм, акне, инфекции;
- токсичное воздействие при средне- и долгосрочном применении: остеонекроз, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, катаракта, инфекции;
- длительное применение дозировок > 5-7,5 мг/день увеличивает нарастание повреждений (дозо-зависимая токсичность);
- пульс-терапия до 500 мг/день в течение 3 дней не вызывает накопление повреждений или значительные побочные эффекты;
- безопасны при беременности в низких дозах. Высокие дозы могут вызывать побочные эффекты, такие как преэклампсия, гестационный диабет и инфекции.

Иммунодепрессанты (1)

Метотрексат

Основные показания

- мышечно-скелетные, кожные проявления заболевания, серозиты;
- мягкий ГК-сберегающий эффект.

Вопросы безопасности

- нежелательные явления со стороны печени, желудочно-кишечного тракта и гематологические проявления (снижаются при совместном приеме с фолиевой кислотой);
- избегать назначения у пожилых пациентов и/или в случае снижения скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин;
- противопоказан при беременности и лактации.

Азатиоприн

Основные показания

- широкий спектр проявлений, включая конституциональные, гематологические, васкулиты и неврологические заболевания;
- поддержание ответа после индукции с применением циклофосфида;
- мягкий стероид-сберегающий эффект.

Вопросы безопасности

- печень, желудочно-кишечные и гематологические нежелательные явления;
- возможные лекарственные взаимодействия (избегать одновременного применения с аллопуринолом);
- безопасен для использования во время беременности и лактации (доза ≥ 2 мг/кг/день)

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус, воклоспорин)

Используются в сочетании с микофенолатом в отдельных случаях волчаночного гломерулонефрита. Препараты третьей линии (когда другие варианты недоступны или непереносимы) при рефрактерных кожных и гематологических проявлениях заболевания.

Вопросы безопасности

Метаболические (гипертензия, дислипидемия, гипергликемия), почечные (повышение уровня креатинина в сыворотке, гиперкалиемия) и желудочно-кишечные расстройства, гиперплазия десен, тремор. Безопасен для использования во время беременности (рекомендуется постоянно использовать фолиевую кислоту)

Иммунодепрессанты (2)

Микофенолат-мофетил

Основные показания

- терапия первой линии волчаночного гломерулонефрита;
- эффективен при широком спектре проявлений, включая среднетяжелые и тяжелые гематологические проявления заболевания;
- поддержание ответа после индукции ремиссии достигнутой циклофосфамидом.

Вопросы безопасности

- желудочно-кишечные, гематологические (лейкопения развивается реже, чем при применении азатиоприна), инфекционные (особенно при применении в дозе 3 г/сут или при высоких дозах ГК) нежелательные явления;
- противопоказан при беременности и лактации

Циклофосфамид (в/в; низкая доза: 500 мг раз в две недели 4 раза; высокие дозы: 0,75–1 г/м² в месяц 6–7 раз)

Основные показания

- терапия первой линии волчаночного нефрита и тяжелых или рефрактерных проявлений, включая почечные, нейропсихические, гематологические проявления заболевания, васкулиты;
- в большинстве случаев предпочтительна низкая доза; высокая доза может быть показана при особенно тяжелом течении заболевания.

Вопросы безопасности

- гематологические, инфекционные и мочевые (цистит) нежелательные явления (особенно при применении высоких доз);
- гонадная токсичность (возрастная и дозозависимая) при использовании высоких доз;
- противопоказан при беременности (можно использовать во втором/третьем триместре в отдельных случаях) и в период лактации.

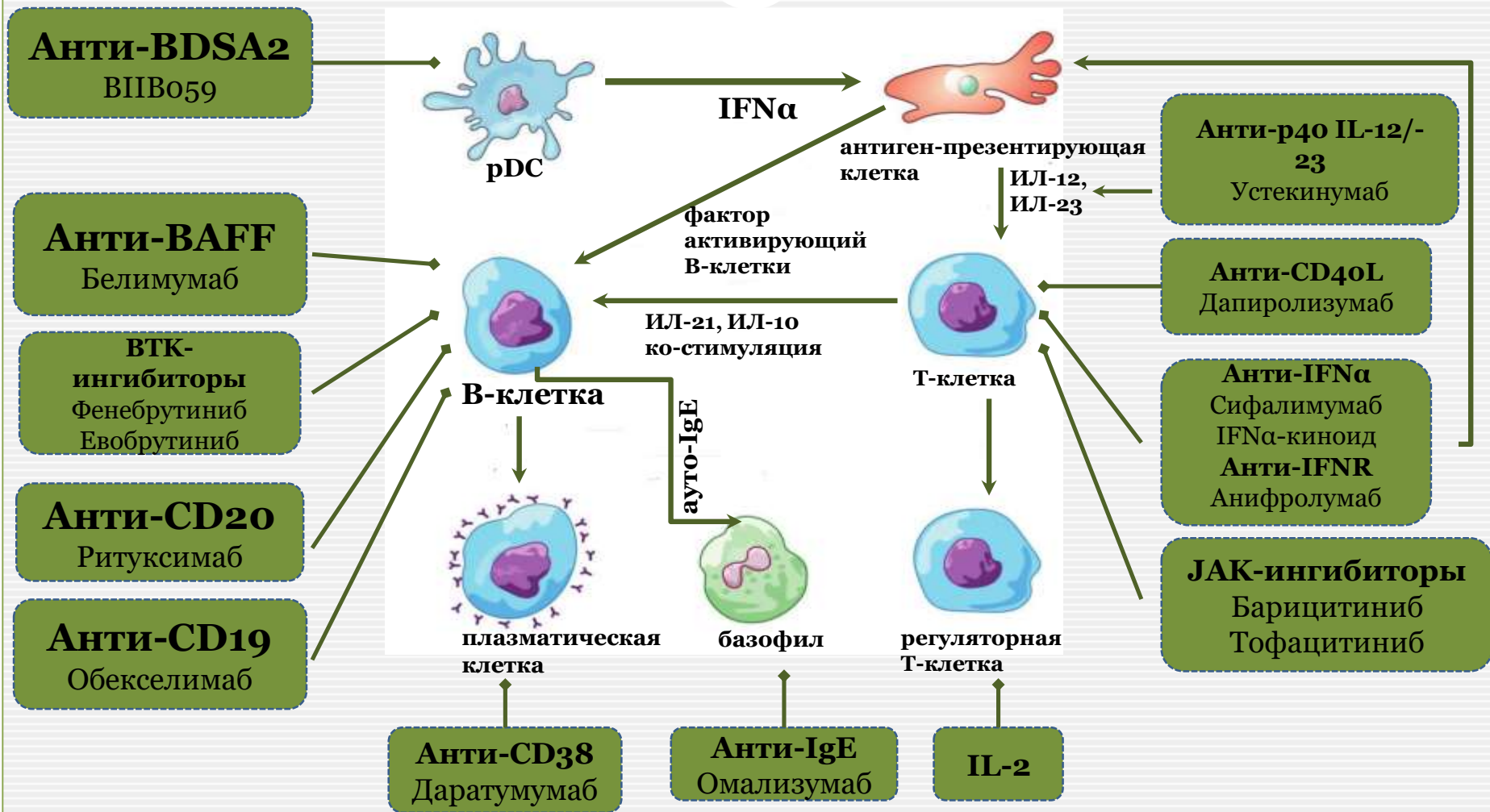
Волчаночный гломерулонефрит

В EULAR/ACR 2019 рекомендуются низкие дозы циклофосфамида внутривенно (болюсы 500 мг, каждые две недели, всего шесть раз) или микофенолат (целевая доза мофетила 2-3 г/день в течение 6 месяцев) в качестве индукционной терапии первой линии активного пролиферативного волчаночного гломерулонефрита.

В последнее время ингибиторы кальциневрина, особенно такролимус и воклоспорин, все чаще становятся частью многоцелевых схем лечения волчаночного нефрита.

Пациенты, у которых отмечается устойчивое снижение протеинурии со стабилизацией или улучшением скорости клубочковой фильтрации, могут быть переведены на поддерживающую терапию либо микофенолатом (особенно, если тот же препарат применялся для индукции или при более тяжелых формах нефрита), либо азатиоприном.

Рисунок 3. Лечение, нацеленное на мишени, применяемое у пациентов с системной красной волчанкой или изучаемое в клинических исследованиях



Клеточная терапия, направленная на волчаночные В-клетки

Белимумаб представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на фактор активации В-клеток (BAFF), который регулирует их выживание. В двух исследованиях III фазы (BLISS-52 и BLISS-72) у пациентов, получавших белимумаб в дополнение к стандартной терапии, наблюдаемый индекс ответа на лечение при СКВ был выше по сравнению с плацебо. Пациенты с активным волчаночным нефритом были исключены из этих исследований. Следует отметить, что добавление белимумаба привело к значительному сокращению тяжелых обострений, снижению кумулятивного воздействия ГК, уменьшению накопления необратимых повреждений органов и улучшению качества жизни.

На основе экспериментальных данных, подчеркивающих роль BAFF в формировании внутрипочечных лимфоидных структур, а также ретроспективного анализа исследований BLISS-52/76, предполагающих возможные антипротеинурические эффекты белимумаба, его применение было изучено у пациентов с активным волчаночным гломерулонефритом.

Согласно пресс-релизу, белимумаб в сочетании со стандартной терапией (циклофосфамид или микофенолат, а затем азатиоприн или микофенолат соответственно) превосходил стандартную терапию в отдельности по достижению первичной конечной точки. Публикация этих результатов поможет определить показания к применению белимумаба при волчаночном гломерулонефрите.

Furie R. et al., Arthritis Rheum. **2011** Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.

Navarra SV. Et al., Lancet. **2011** Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.

Dooley MA. Et al., Lupus. **2013** Jan;22(1):63-72. doi: 10.1177/0961203312465781.

Ритуксимаб

Ритуксимаб – моноклональное анти-CD20-антитело, вызывающее истощение В-клеток. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях не смог продемонстрировать свое превосходство над стандартным лечением СКВ и волчаночного гломерулонефрита, возможно, в результате мощной фоновой терапии и недостатков дизайна исследования.

Тем не менее, обсервационные исследования подтверждают эффективность препарата при наличии затруднений в лечении волчанки традиционными лекарственными препаратами, в том числе при тяжелой суставной, гематологической, кожной, почечной и психоневрологической патологии.

Ответ на проводимую терапия ритуксимабом наблюдается приблизительно у 65–80% пациентов через 3–9 мес, с особенно высокими показателями ремиссии (61 %) при иммунной цитопении. Рецидивы фиксируются довольно часто (25–40%), но у 80% пациентов они успешно поддаются лечению.

Merrill JT. et al., Arthritis Rheum. **2010** Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233.

Rovin BH. Et al., Arthritis Rheum. **2012** Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359.

Quelhas da Costa R. et al., JAMA Dermatol. **2018** Dec 1;154(12):1432-1440. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3793.

**Благодарим
за внимание!**