

Обновленные рекомендации EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть II¹

**Козловская Н.Л.^{1,2}, Соловьев С.К.³, Асеева Е.А.³, Попкова Т.В.³, Панафикина Т.А.³,
Насонов Е.Л.^{3,4}, Лиля А.М.^{3,5}, Меснянкина А.А.³, Никишина Н.Ю.³**

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

⁴кафедра ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ⁵кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Представлены основные положения обновленных рекомендаций EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита (ВН), подготовленных международной группой ревматологов, нефрологов, морфологов и педиатров. Во второй части статьи обсуждаются дополнительная терапия, мониторинг и прогноз при ВН, вопросы ведения пациентов с терминальной почечной недостаточностью, антифосфолипидным синдромом. Уделено внимание проблеме ВН и беременности, а также тактике ведения пациентов детского возраста с поражением почек.

Ключевые слова: волчаночный нефрит; клинические рекомендации.

Контакты: Сергей Константинович Соловьев; sksoloviev@mail.ru

Для ссылки: Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА и др. Обновленные рекомендации EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть II. Современная ревматология. 2021;15(1): 9–14. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-9-14

The 2019 updated EULAR/ERA-EDTA guidelines for the management of lupus nephritis. Expert comments. Part II

**Kozlovskaya N.L.^{1,2}, Solovyev S.K.³, Aseeva E.A.³, Popkova T.V.³, Panafidina T.A.³,
Nasonov E.L.^{3,4}, Lila A.M.^{3,5}, Mesnyankina A.A.³, Nikishina N.Yu.³**

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia; ²15, Lenskaya St., Moscow 129327, Russia;

³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia;

⁵1/2, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The paper presents the main provisions of the updated 2019 EULAR/ERA-EDTA guidelines for the lupus nephritis (LN) therapy, which have been prepared by an international group of rheumatologists, nephrologists, morphologists, and pediatricians. Part 2 of the article discusses additional therapy, monitoring, and prognosis for LN, and the management of patients with end-stage renal failure and antiphospholipid syndrome. Attention is paid to the problem of LN and pregnancy, as well as to the management of pediatric patients with kidney damage.

¹Первую часть статьи см.: Современная ревматология. 2020;14(4):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-7-15

Keywords: lupus nephritis; clinical practice guidelines.

Contact: Sergei Konstantovich Solovyev; sksoloviev@mail.ru

For reference: Kozlovskaya NL, Solovyev SK, Aseeva EA, et al, The 2019 updated EULAR/ERA-EDTA guidelines for the management of lupus nephritis. Expert comments. Part II. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):9–14. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-9-14

Дополнительная терапия при волчаночном нефрите (ВН)

Всем пациентам с ВН при отсутствии беременности рекомендована блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поскольку она сопровождается антипротеинурическим и антигипертензивным эффектами. Целевым артериальным давлением (АД) является значение 130/80 мм рт. ст. В случае нарушения функции почек необходима коррекция доз блокаторов РААС [1]. Нефропротективная стратегия также исключает необоснованное применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Еще одним важным компонентом стратегии дополнительной терапии является подход к вакцинации. Так, настоятельно рекомендованы вакцинация против гриппа и *Streptococcus pneumoniae*, а существующие данные о вакцинации пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) против *Herpes zoster* свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности живых аттенуированных вакцин. Решение о вакцинации должно приниматься индивидуально, с учетом возраста пациента и выраженности иммуносупрессии. Вакцинация считается более безопасной для пациентов с небольшой степенью иммуносупрессии [2–4].

Терапию статинами следует обсуждать, основываясь на наличии кардиоваскулярных факторов риска. Рекомендован подсчет 10-летнего сердечно-сосудистого риска с использованием Систематической оценки коронарного риска (Systematic Coronary Risk Estimation, SCORE), а также риска инфаркта миокарда и инсульта с помощью калькулятора QRisk3 или других валидированных шкал, при этом следует помнить, что при ВН подобные шкалы могут занижать степень риска, особенно у молодых пациентов с СКВ [5–7].

Носителям антител к фосфолипидам (АФЛ) с целью первичной профилактики тромбозов рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низких дозах при условии соблюдения баланса между риском тромбообразования и кровотечения [8].

Профилактика остеопороза должна осуществляться как нефармакологическими (физические упражнения, поддержка нормального индекса массы тела), так и фармакологическими методами в зависимости от риска развития переломов.

Мониторинг и прогноз при ВН

Мониторинг пациентов с ВН должен осуществляться в специализированных центрах опытными ревматологами или нефрологами. При каждом визите необходимо проводить оценку осадка мочи, величины протеинурии, показателей функции почек, серологических маркеров и при необходимости, гистологических данных [9, 10]. Нельзя забывать, что в первые 6–12 мес заболевания динамика протеинурии и креатинина сыворотки крови является более чувствительным маркером долгосрочного прогноза, чем гематурия. Общий анализ мочи – информативный метод количественной оценки протеинурии, так как его результат высоко коррелирует с суточной протеинурией [11–13]. Общий

анализ мочи необходимо проводить при каждом визите. Повторное появление гематурии или эритроцитарных цилиндров свидетельствует о первых признаках обострения ВН. Большое значение для оценки активности и риска развития обострения ВН имеют уровни компонентов комплемента С3/С4 в сыворотке крови, антител к двуспиральной ДНК и антител к компоненту комплемента С1 [14–17].

Отсутствие эффекта от проводимой терапии или возникновение рецидива ВН, как правило, требует решения вопроса о биопсии почки, в том числе повторной, с целью дифференциации сохраняющейся гистологической активности воспалительного процесса или ее рецидива от прогрессирования нефропатии (появление необратимых повреждений – нефросклероза). При обострениях ВН гистологическая трансформация обнаруживается в 40–76% случаев, обычно класс II или V трансформируется в классы III–IV [18]. По данным повторных биопсий, которые выполняются после проведения иммуносупрессивной терапии (ИСТ), у 30% пациентов обнаруживается расхождение между полным клиническим ответом и сохраняющейся морфологической активностью нефрита [19]. Значимость повторных биопсий в принятии решения о необходимости продолжения терапии была установлена в проспективном наблюдении за 36 пациентами с ВН, у которых наблюдалась ремиссия на протяжении 12 мес после 3 лет ИСТ. Персистирование гистологической активности оказалось значимым предиктором последующего обострения ВН, ассоциированного с уменьшением интенсивности иммуносупрессии [20].

Комментарии экспертов

Обсуждаемый вариант рекомендаций предлагает обоснованный подход к долгосрочному ведению пациентов с ВН. Необходимо подчеркнуть, что в реальной клинической практике мониторинг пациентов с ВН должен регулярно осуществляться с участием не только опытного ревматолога, но и нефролога, а в ряде случаев – обоими специалистами. Наблюдение в период инициальной терапии и в фазе поддерживающей терапии имеет некоторые отличия. Первичная оценка эффективности индукционной терапии должна проводиться ежемесячно с исследованием протеинурии, осадка мочи, уровня креатинина сыворотки крови и расчетной скорости клубочковой фильтрации, значений АД, а также с анализом ее переносимости. Целесообразно определение биомаркеров активности СКВ (а-ДНК, комплемент, С1q, АФЛ) каждые 3 мес. Решение вопроса о переключении терапии должно приниматься через 3–6 мес после ее начала в случае недостаточной эффективности первоначально избранного режима. В период поддерживающего лечения, если достигнута ремиссия нефрита, следует обращать внимание на коррекцию дополнительной терапии, в первую очередь антигипертензивной, поскольку нормализация АД может потребовать снижения доз антигипертензивных препаратов и уменьшения их количества. Основная цель наблюдения пациента в этот период – закрепление достигнуто-

го эффекта и профилактика обострения, а если оно все-таки произошло, то своевременная его диагностика. В связи с этим особое значение приобретает повторная нефробиопсия, основным показанием к которой является изменение клинической картины нефрита по сравнению с первым эпизодом заболевания. Так, если в дебюте ВН наблюдался нефротический синдром с сохраненной функцией почек и отсутствием артериальной гипертензии (АГ), а в момент обострения имеются все признаки остронефритического синдрома, есть основание предполагать гистологическую трансформацию ВН в более прогностически неблагоприятный класс. Развитие тяжелой АГ с нарушением функции почек при отсутствии явных признаков обострения, в том числе серологических, может быть связано с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), в частности вследствие развития почечной тромботической микроангиопатии (ТМА), генез которой различен. В этом случае также показано проведение биопсии почки, целью которой будет определение прогноза и выбор дальнейшей тактики лечения.

Ведение пациентов с ВН и терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН)

Несмотря на значительное снижение риска развития ТХПН в последние годы, у некоторых пациентов с ВН могут развиваться необратимые изменения почек, что, в свою очередь, увеличивает риск летального исхода. У больных, находящихся на различных видах заместительной почечной терапии (ЗПТ), ВН обычно имеет более мягкое течение и со стороны почек, и со стороны экстраренальных проявлений, обострения редки, но все-таки возможны. В сравнительных ретроспективных исследованиях продемонстрирована сопоставимая выживаемость больных, получающих гемо- и перитонеальный диализ (как варианты ЗПТ). Однако наилучшую выживаемость обеспечивает трансплантация почки, ассоциированная со значительным снижением смертности у больных ВН [21, 22]. Пересадку почки следует считать предпочтительным методом ЗПТ при ВН. Трансплантация возможна при отсутствии признаков клинической активности внепочечных проявлений, а в идеале — и серологических, по крайней мере в течение 6 мес. Наиболее благоприятный прогноз имеет так называемая упреждающая (преэмптивная) трансплантация, которую проводят до начала диализной терапии. 10-летняя выживаемость при применении этой стратегии составляет 94%, тогда как при перитонеальном диализе и гемодиализе — 76 и 42% соответственно. Однако в настоящее время преэмптивная трансплантация выполняется только малому числу пациентов. Наличии изолированной серологической активности не является поводом для откладывания процедуры пересадки почки, так как ее проведение в данной ситуации безопасно. Рецидивы ВН в трансплантированной почке крайне редки, что объясняется объемом иммуносупрессии в послеоперационном периоде, но у пациентов с пересаженной почкой следует учитывать повышенный риск развития оппортунистических инфекций на фоне выраженной иммуносупрессии.

Комментарии экспертов

Развитие ТХПН при ВН является результатом взаимодействия многих факторов, включая демографические, этнические и социальные, гистопатологические, клинико-лабораторные, иммунологические, а также связанные с лечением и

наличием и характером обострений. Очевидно, что почечный прогноз наиболее неблагоприятен у пациентов с IV классом ВН по данным нефробиопсии. Этот класс ВН сочетается с диффузным интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев большой протяженности, высоким индексом хронизации и признаками ТМА, что клинически может проявляться нефротическим синдромом с активным мочевым осадком, АГ и прогрессирующим нарастанием уровня креатинина сыворотки крови уже в дебюте заболевания. Большое значение имеют факторы, связанные с лечением: несвоевременное начало и неадекватный выбор препаратов, малая эффективность инициального режима, резистентность к терапии и низкая комплаентность пациента. На прогрессирование ХБП отрицательное влияние оказывают обострения ВН: их частота и характер (протеинурические или особенно нефритические) могут существенно ускорять развитие ТХПН. Выявление у пациента поздних стадий ХБП (С3б–С5) требует усиления взаимодействия ревматолога с нефрологом в связи с необходимостью изменения тактики ведения больного и решения вопроса о выборе метода ЗПТ (диализные методы либо трансплантация).

Антифосфолипидный синдром (АФС) и ВН

Нефропатия, ассоциированная с АФС (АФС-Н), представляет собой редкий, но значимый тип поражения сосудов почек, обусловленный активным влиянием АФЛ. Сегодня АФС-Н рассматривается как вариант ТМА — своеобразного клинико-морфологического синдрома, характеризующего особый тип поражения сосудов микроциркуляторного русла почек. Как клинические, так и гистологические признаки ТМА неспецифичны и одинаковы при широком спектре заболеваний, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), типичный гемолитико-уремический синдром (ГУС), комплемент-опосредованную ТМА, синонимом которой является термин «атипичный гемолитико-уремический синдром», злокачественную АГ [23–25]. В настоящее время не существует контролируемых клинических исследований, посвященных лечению АФС-Н. Подход к терапии этого варианта поражения почек скорее эмпирический. Обязательно назначение гидроксихлорохина (ГКХ) в сочетании с антитромбоцитарными препаратами или антикоагулянтами (при наличии критериев АФС). Отсрочить прогрессирование заболевания можно с помощью блокады РААС [26].

Комментарии экспертов

Следует помнить, что АФС-Н является важным фактором прогрессирования ВН. Ее наличие ассоциировано с клинически резистентной к терапии АГ и сохраняющимся «необъяснимым», на первый взгляд, нарушением функции почек при минимальном мочевом синдроме или даже его отсутствии у пациентов с СКВ. В подобных случаях показано безотлагательное выполнение нефробиопсии для верификации возможной ТМА и, если этого не было сделано ранее, добавление к терапии прямых антикоагулянтов, несмотря на отсутствие артериальных или венозных тромбозов. Необходимо подчеркнуть, что ТМА при СКВ не обязательно связана с АФЛ и может быть следствием комплемент-опосредованной патологии или выработки аутоантител к металлопротеиназе ADAMTS13, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда, т.е. фактически представлять собой атипичный ГУС или ТТП.

ВН и беременность

Тактика и стратегия ведения пациентов с СКВ и АФС отражена в рекомендациях EULAR (European League Against Rheumatism) 2017 г. [25]. При отсутствии новой доказательной базы положения 2012 г., относящиеся к ведению беременности при ВН, остались неизменными. Необходимо контролировать общий анализ мочи с определением в разовой порции, соотношение альбумина к креатинину, которое в идеале должно быть <500 мг/г. Пациенткам с ВН во время беременности противопоказаны блокаторы РААС: в I триместре из-за их тератогенных свойств, а в III триместре из-за опасности вызвать острое повреждение почек у плода. Совместимыми с беременностью препаратами являются глюкокортикоиды, азатиоприн, ингибиторы кальциневрина и ГКХ, которые необходимо применять в безопасных дозах на протяжении всего периода гестации и лактации [27–30]. Отмена микофенолата мофетила за 6 мес до зачатия и более позволяет оценить переносимость и эффективность альтернативных методов иммуносупрессии [31]. Тяжелые гестационные обострения ВН, не поддающиеся терапии разрешенными препаратами с удовлетворительным профилем безопасности, требуют обсуждения тактики ведения беременной междисциплинарной командой, включающей ревматолога, нефролога и акушера-гинеколога. Вопросы прерывания беременности и/или применения эмбриотоксичных препаратов могут обсуждаться после оценки баланса между риском для плода и пользой для матери [32, 33].

Комментарии экспертов

Хотя ВН не является абсолютным противопоказанием для беременности, женщины с этим заболеванием должны быть информированы о ее возможном неблагоприятном исходе. Беременность следует планировать лишь при достижении ремиссии заболевания, продолжающейся не менее 6 мес, а по некоторым данным, не менее 1 года. Перед планированием беременности желательна прегравидарная подготовка – полное клинико-лабораторное обследование для исключения активно-

сти СКВ и ВН, в частности, поскольку отсутствие такой подготовки практически исключает благоприятный исход беременности. Если обострение ВН развилось в I триместре гестации, то показаны прерывание беременности и лечение нефрита в соответствии с рекомендациями. При развитии обострения в более поздние сроки беременности возможно назначение разрешенных препаратов на срок, позволяющий обеспечить рождение жизнеспособного ребенка, с коррекцией терапии после родоразрешения. Для профилактики преэклампсии, риск развития которой очень высок, особенно при сочетании ВН с АФЛ, с момента зачатия рекомендуется назначение прямых антикоагулянтов, а с 12-й недели гестации – препаратов, содержащих АСК. При АГ препаратом выбора является дозепит, также возможно использование блокаторов кальциевых каналов (нифедипин) и бета-блокаторов.

Тактика ведения ВН в педиатрии

Поражение почек при СКВ у пациентов детского возраста наблюдается чаще, чем у взрослых. Нередко заболевание манифестирует симптомами нефрита. «Почечные» обострения СКВ развиваются более чем у 50% пациентов [34, 35]. После появления в 2012 г. рекомендаций EULAR/ERA–EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) Американская и Европейская группы по СКВ и ВН опубликовали рекомендации по тактике ведения ВН у детей. Оба варианта рекомендаций в большей степени экстраполируют данные взрослых пациентов на детскую популяцию [36, 37]. Несмотря на отличия в течении заболевания у детей, соответствующие положения из рекомендаций 2012 г., касающиеся диагностики, терапии (дозы препаратов у детей) и мониторинга, должны осуществляться на основании тех же принципов, что и у взрослых. Для подростков рекомендована программа перехода во взрослую клиническую практику, предусматривающая наблюдение профильными специалистами с целью обеспечения приверженности терапии и оптимального прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tselios K, Koumaras C, Urowitz MB, et al. Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? A critical appraisal. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):521-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.007. Epub 2013 Aug 15.
2. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216. Epub 2010 Dec 3.
3. Белов БС, Соловьев СК, Тарасова ГМ, Асеева ЕА. Вакцинация у больных системной красной волчанкой: результаты и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):373-9. [Belov BS, Solov'ev SK, Tarasova GM, Aseeva EA. Vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: results and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):373-9. (In Russ.)].
4. Тарасова ГМ, Белов БС, Буханова ДВ и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):433-8. [Tarasova GM, Belov BS, Bukhanova DV, et al. Study of the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):433-8. (In Russ.)].
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.
6. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН и др. Факторы риска сердечно-сосудистых нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):10-4. [Popkova TV, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, et al. Risk factors for cardiovascular disorders and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(4):10-4. (In Russ.)].
7. Попкова ТВ, Панафинина ТА, Новикова ДС и др. Значение маркеров воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):646-53. [Popkova TV, Panafindina TA, Novikova DS, et al. The significance of inflammatory markers in the development of atherosclerosis and its complications in systemic lupus erythe-

- matusus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(6):646-53. (In Russ.).
8. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct;78(10):1296-304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213. Epub 2019 May 15.
9. Arora S, Nika A, Trupin L, et al. Does systemic lupus erythematosus care provided in a lupus clinic result in higher quality of care than that provided in a general rheumatology clinic? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Dec;70(12):1771-77. doi: 10.1002/acr.23569. Epub 2018 Nov 10.
10. Асеева ЕА, Соловьев СК, Попкова ТВ и др. Ведение пациентов с системной красной волчанкой в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):191-6.
- [Aseeva EA, Solov'ev SK, Popkova TV, et al. Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):191-6. (In Russ.).]
11. Medina-Rosas J, Yap KS, Anderson M, et al. Utility of urinary Protein-Creatinine ratio and protein content in a 24-hour urine collection in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Sep;68(9):1310-9. doi: 10.1002/acr.22828. Epub 2016 Jul 29.
12. Medina-Rosas J, Gladman DD, Su J, et al. Utility of untimed single urine protein/creatinine ratio as a substitute for 24-h proteinuria for assessment of proteinuria in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2015 Oct 24;17:296. doi: 10.1186/s13075-015-0808-x.
13. Choi IA, Park JK, Lee EY, et al. Random spot urine protein to creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis in Koreans. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2013; 31(4):584-8. Epub 2013 May 27.
14. Mahmoud GA, Zayed HS, Ghoniem SA. Renal outcomes among Egyptian lupus nephritis patients: a retrospective analysis of 135 cases from a single centre. *Lupus*. 2015 Mar;24(3):331-8. doi: 10.1177/0961203314567751. Epub 2015 Jan 20.
15. Hajji M, Harzallah A, Kaaroud H, et al. Factors associated with relapse of lupus nephritis: a single center study of 249 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. Nov-Dec 2017;28(6):1349-55. doi: 10.4103/1319-2442.220863.
16. Bock M, Heijnen I, Trendelenburg M. Anti-C1q antibodies as a follow-up marker in SLE patients. *PLoS One*. 2015 Apr 16;10(4):e0123572. doi: 10.1371/journal.pone.0123572. eCollection 2015.
17. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, et al. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus*. 2011 Oct;20(12):1267-74. doi: 10.1177/0961203311411597. Epub 2011 Aug 3.
18. Pagni F, Galimberti S, Goffredo P, et al. The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: an international multicentre study in a large cohort of patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Dec;28(12):3014-23. doi: 10.1093/ndt/gft272. Epub 2013 Aug 24.
19. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Aug 1;32(8):1338-44. doi: 10.1093/ndt/gfv296.
20. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):788-94. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.021. Epub 2018 Jul 23.
21. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
22. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing Guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5.
23. Song D, Wu L, Wang F, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 15;15(1):R12. doi: 10.1186/ar4142.
24. Park MH, Caselman N, Ulmer S, et al. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv*. 2018 Aug 28;2(16):2090-94. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019596.
25. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Раденска-Лоповок СГ и др. Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка: какое заболевание является причиной повреждения органов? *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):225-31. [Chel'dieva FA, Reshetnyak TM, Radenska-Lopovok SG, et al. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: what disease causes organ damage? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):225-31. (In Russ.).]
26. Yue C, Li G, Wen Y, et al. Early renin-angiotensin system blockade improved short-term and long-term renal outcomes in systemic lupus erythematosus patients with Antiphospholipid-associated nephropathy. *J Rheumatol*. 2018 May;45(5):655-62. doi: 10.3899/jrheum.170561. Epub 2018 Feb 15.
27. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. Epub 2016 Jul 25.
28. Кошелева НМ, Матянова ЕВ, Федорова ЕВ, Клименченко НИ. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):180-5. [Kosheleva NM, Mat'yanova EV, Fedorova EV, Klimenchenko NI. Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part I. Maternal outcomes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):180-5. (In Russ.).]
29. Koh JH, Ko HS, Kwok SK, et al. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Feb;24(2):210-7. doi: 10.1177/0961203314555352. Epub 2014 Oct 10.
30. Koh JH, Ko HS, Lee J, et al. Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea. *Lupus*. 2015 Jun;24(7):764-72. doi: 10.1177/0961203315572715. Epub 2015 Feb 23.
31. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, et al. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis Conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):1070-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes425. Epub 2013 Feb 4.
32. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ, редакторы. *Нефрология. Клинические рекомендации*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 816 с. [Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL, editors. *Nefrologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Nephrology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 816 p.].
33. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение нефрита при системной красной волчанке» [National guidelines «Diagnosis and treatment of nephritis in systemic lupus erythematosus»]. <http://nonr.ru/wpcontent/uploads/2013/11>
34. Elmougy A, Sarhan A, Hammad A, et al. Lupus nephritis in Egyptian children: a 16-year experience. *J Nephrol*. 2015 Oct;28(5):557-62. doi: 10.1007/s40620-014-0157-x. Epub 2014 Dec 10.
35. Fiorot FJ, Islabao AG, Pereira RM, et al. Disease presentation of 1312 childhood-onset systemic lupus erythematosus: influence of ethnicity. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct;38(10):2857-63. doi: 10.1007/s10067-019-04631-0. Epub 2019 Jun 13.
36. Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1965-73.

doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898.

Epub 2017 Sep 6.

37. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al.

Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythe-

matosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Mar;64(3):375-83. doi: 10.1002/acr.21558.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.07.2020/15.09.2020/23.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы № 0514-2019-0013 «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (AAAA-A19-119021190145-2).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The article has been prepared under science topic № 0514-2019-0013 «Multimodal approaches to choosing innovative therapy for systemic connective tissue diseases» (AAAA-A19-119021190145-2).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Козловская Н.Л. <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Панафидина Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>