



Снопков В.В. ✉, Байко С.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Системная красная волчанка и люпус-нефрит у детей: практические подходы к диагностике и лечению

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Снопков В.В. – обработка литературных источников, написание и окончательное редактирование; Байко С.В. – концепция, написание и окончательное редактирование.

Для цитирования: Снопков В.В., Байко С.В. Системная красная волчанка и люпус-нефрит у детей: практические подходы к диагностике и лечению. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(2):272–290. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.008>

Подана: 16.04.2024

Принята: 27.05.2024

Контакты: vvsnopkov@yandex.ru

Резюме

Системная красная волчанка (СКВ) – это редкое мультисистемное аутоиммунное воспалительное заболевание. Несмотря на потенциальное поражение различных органов и систем, наиболее часто патологические проявления отмечаются со стороны кожи, суставов, центральной нервной системы, клеток крови и почек. Поражение почек при СКВ называется люпус-нефритом и чаще представлено иммунокомплексным гломерулонефритом. Люпус-нефрит является наиболее тяжелой формой СКВ, встречается чаще и протекает тяжелее в детском возрасте, требует раннего агрессивного вмешательства и непрерывной поддерживающей терапии.

Несмотря на значительное улучшение отдаленных последствий заболевания, сохраняется высокая заболеваемость и смертность. Ограничение проведения широкого спектра исследований в детском возрасте затрудняет применение новых лекарственных средств и инновационных схем терапии. Существует необходимость в разработке более специфических фармакологических препаратов для пациентов, которые были бы одинаково эффективны, менее токсичны и имели бы меньше осложнений.

В данном литературном обзоре будут рассмотрены этиология, эпидемиология, клинические проявления, практические подходы к постановке диагноза СКВ и люпус-нефрита, оценке активности и хронизации патологического процесса в почках, а также современные рекомендации по лечению.

Ключевые слова: системная красная волчанка, люпус-нефрит, дети, индекс активности и хронизации, диагностика, иммуносупрессивная терапия

Vladimir V. Snopkov ✉, Sergey V. Baiko
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Children: Practical Approaches to Diagnosis and Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vladimir V. Snopkov – processing of literary sources, writing and final editing; Sergey V. Baiko – conception, writing and final editing.

For citation: Snopkov V., Baiko S. Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Children: Practical Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(2):272–290. <https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.2.008>

Submitted: 16.04.2024

Accepted: 27.05.2024

Contacts: vvsnopkov@yandex.ru

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a rare, multisystem autoimmune inflammatory disease. Despite the potential damage to various organs and systems, the most frequent pathological manifestations are observed in the skin, joints, central nervous system, blood cells and kidneys. Kidney damage in histologically confirmed SLE is called lupus nephritis and is most often represented by immune complex-mediated glomerulonephritis. Lupus nephritis is the most severe form of SLE; it occurs more frequently and progresses more severely in childhood, requiring early aggressive intervention and continuous maintenance therapy.

Despite significant improvement in the disease's long-term outcomes, high morbidity and mortality persist. Limitation of a wide range of studies in childhood makes it difficult to use new drugs and innovative treatment regimens. A need exists for elaborating more patient-specific pharmacologic agents, which would be both equally effective, less toxic, and would have fewer complications.

In this literature review, the etiology, epidemiology, clinical manifestations, practical approaches to diagnosing SLE and lupus nephritis and assessing renal pathological process activity and chronicity, as well as modern treatment recommendations will be considered.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, children, activity and chronicity index, diagnosis, immunosuppressive therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – это редкое мультисистемное аутоиммунное воспалительное заболевание [1]. Несмотря на потенциальное поражение различных органов и систем, наиболее часто патологические проявления отмечаются со стороны кожи, суставов, центральной нервной системы (ЦНС), клеток крови и почек. С учетом многообразия клинических проявлений нередко отмечается задержка с установлением точного диагноза и несвоевременное назначение патогенетической

терапии, что представляет серьезную проблему для дальнейшего прогноза заболевания.

СКВ с дебютом в возрасте младше 18 лет называется ювенильной (юСКВ), составляя 10–20% всех случаев СКВ, и характеризуется более тяжелым течением, высокой активностью, ранним поражением органов и систем, потребностью в более агрессивной иммуносупрессивной терапии по сравнению с СКВ, возникшей после 18 лет (вСКВ) [1–4]. В структуре проявлений юСКВ чаще преобладают гемолитическая анемия, поражения почек и ЦНС [4].

Патологические изменения со стороны почек при СКВ называются волчаночным нефритом (люпус-нефритом (ЛН)) и чаще представлены иммунокомплексным гломерулонефритом. ЛН является наиболее тяжелой формой СКВ, встречается чаще (в 35–55% случаев) и протекает тяжелее в детском возрасте, требует раннего агрессивного вмешательства и непрерывной поддерживающей терапии, определяет прогноз заболевания [1, 5, 6]. Показатели качества жизни в отношении физической активности ниже у детей с юСКВ в сравнении с вСКВ, особенно при сочетании с ЛН [7].

Целью настоящей статьи является обзор актуальной информации по диагностике СКВ, диагностике и лечению люпус-нефрита у детей.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ювенильная СКВ является достаточно редкой патологией с ежегодной заболеваемостью в мире 0,3–0,9 и распространенностью 1,9–25,7 случая на 100 000 детского населения [8]. К особенностям заболеваемости юСКВ относят: редкую встречаемость в возрасте до 5 лет и высокую после 10-летнего возраста с пиком в 12–14 лет, зависимость от пола (доля женского пола ниже при юСКВ, чем при вСКВ: 40–50% против 90%), расы (чаще болеют дети небелой расы), места проживания (чаще у городских жителей) [1, 3, 8–10].

Согласно ретроспективному анализу историй болезни 779 детей с юСКВ, включенных в регистр Исследовательского альянса по детскому артриту и ревматологии (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance – CARRA) за период 2017–2021 гг., преобладали лица женского пола (86,5%), средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял $13,3 \pm 2,9$ года. Расовый состав пациентов регистра был достаточно разнороден: европеоиды – 24,7%, афроамериканцы – 30,2%, латиноамериканцы – 23,1%, другие – 22% [11].

Доля ЛН среди детей с юСКВ варьирует от 35–55% до 80% [3, 5]. По результатам анализа регистра CARRA ЛН выявлялся в течение года в 88%, в течение двух лет – в 93% случаев от момента постановки диагноза юСКВ, что связано с более широким применением биопсии почки при подозрении на ЛН [4].

Развитие терминальной хронической болезни почек (тХБП) при ЛН существенно ухудшает прогноз в отношении выживаемости детей. Так, 5-летняя выживаемость составляла менее 80% после начала заместительной почечной терапии, при этом ведущими причинами летальности выступали сердечно-легочные нарушения и инфекции [12]. В работе Т.С. Hsu и соавт. (2023) оценили долю пациентов, которые не имели почечной патологии на момент диагностики юСКВ и в последующем развили ЛН. Доля таких детей составила 41,7% с подтверждением ЛН через $Me\ 4,3\ (0,8; 12,1)$ года [13]. В этом исследовании также были определены предикторы присоединения ЛН: повышенный средний уровень антител к двухцепочечной ДНК и СОЭ,

низкий средний уровень комплемента крови [13]. По данным E.Y. Chan и соавт. (2024), в 25–60% случаев течение ЛН носит рецидивирующий характер, частота снижения скорости клубочковой фильтрации имеет место у 29,5% пациентов с развитием тХБП у 15% [14].

По результатам другого ретроспективного исследования, включавшего 92 пациентов китайской национальности (78 (85%) – лица женского пола) со средним возрастом $13,7 \pm 3,3$ года и дебютом ЛН (морфологически подтвержденного) в возрасте младше 18 лет, у 2 (2,2%) пациентов развилась тХБП, у 5 (5,4%) – ХБП 3–4-й стадии, 2 (2,2%) ребенка умерли за период наблюдения [5]. Летальность при юСКВ в 3–6 раз выше, чем при вСКВ [3], и при ЛН с дебютом в детском возрасте составляет до 9% [12].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СКВ

Клинические проявления юСКВ разнообразны, поскольку в процесс может быть вовлечена любая система органов. У многих детей и подростков наблюдаются постепенное повышение температуры тела, потеря веса, повышенная утомляемость и боли в суставах с общим ухудшением состояния в течение недель или месяцев. Поражение основных систем органов обычно происходит в течение первых двух-трех лет после дебюта заболевания. Однако у некоторых пациентов могут наблюдаться острые или даже угрожающие жизни симптомы, связанные с синдромом активации макрофагов, тяжелым заболеванием почек (ЛН), тяжелыми нервно-психическими проявлениями или острым тромбоэмболическим заболеванием [15–17].

Наиболее частые проявления юСКВ [14]:

- гематологические (55–77%) – анемия, лимфопения, лейкопения и/или тромбоцитопения;
- кожно-слизистые (70%) – сыпь на скулах, светочувствительность, язвы полости рта или носа и/или дискоидная сыпь;
- опорно-двигательная система (61–64%) – артрит, артралгия и/или серозит;
- нарушения функции почек (27–59%) – протеинурия, гематурия и/или цилиндрурия – различные морфологические варианты ЛН;
- лихорадка (26–58%).

К лабораторным проявлениям юСКВ относится выявление аутоантител: антинуклеарных антител (ANA), антител к двуспиральной ДНК (anti-dsDNA), антител к ядерному антигену Смита (anti-Sm), а также оценка уровня общей гемолитической активности комплемента (CH50) и его отдельных компонентов (C_3 и C_4) [18, 19]. В большинстве случаев юСКВ обнаруживаются положительные ANA-антитела. Описаны случаи «ANA-отрицательной» СКВ, что нехарактерно для юСКВ и требует тщательного обследования. Аутоантитела anti-dsDNA и anti-Sm могут помочь подтвердить диагноз СКВ, но не всегда наблюдаются при ювенильной форме [18, 19].

Клинические и лабораторные проявления ЛН варьируют от изолированной протеинурии и бессимптомной гематурии, незначительного повышения креатинина в плазме крови до нефротического синдрома, быстро прогрессирующего гломерулонефрита с развитием острого почечного повреждения, артериальной гипертензии и в отдаленном периоде – выхода на тХБП. Нередко поражение почек может носить изолированный характер без каких-либо явных клинических проявлений системного поражения соединительной ткани. Определение антител при ЛН, равно как и при СКВ, является неотъемлемой частью постановки диагноза. Однако, к сожалению,

уровни антител не всегда отражают состояние иммунопатологического процесса и не могут являться маркерами, определяющими отдаленные исходы ЛН [20].

■ ДИАГНОСТИКА

В настоящее время для постановки диагноза СКВ разработаны классификационные критерии, применимые как в практической деятельности, так и в научных исследованиях, клинических испытаниях: Американской коллегии ревматологов в редакции 1997 года (The American College of Rheumatology classification criteria – ACR-1997); группы международных сотрудничающих клиник системной волчанки (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC-2012); совместные критерии Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism – EULAR) и Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR-2019) [21–23]. Критерии SLICC-2012 и EULAR/ACR-2019 обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, тем не менее при диагностике юСКВ предпочтительнее ориентироваться на критерии SLICC-2012 (табл. 1, 2) [24]. Объясняется это наличием обязательного входного критерия в EULAR/ACR – экспрессии ANA, который снижает чувствительность классификатора, поскольку доля ANA-позитивности меняется с возрастом (практически отсутствует у детей <5 лет, возрастает в период 5–13 лет, пик – 14–18 лет), также моногенные варианты, преобладающие у детей <5 лет, обладают ANA-негативностью (табл. 1, 2) [25, 26].

Объективная оценка активности СКВ важна при лечении пациентов, поскольку обеспечивает необходимые условия для достижения ремиссии, позволяет своевременно выявлять рецидивы заболевания и индивидуализировать подход к назначаемой иммуносупрессивной терапии [27]. Согласно рекомендациям SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) пациентам с юСКВ необходимо регулярно проводить оценку степени активности заболевания с применением стандартизированных и валидированных инструментов на детской популяции: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (предпочтительно

Таблица 1
Классификационные критерии системной красной волчанки SLICC-2012 [22]
Table 1
Classification criteria for systemic lupus erythematosus of SLICC-2012 [22]

Критерии SLICC являются кумулятивными и не обязательно должны применяться одновременно. Диагноз СКВ может быть выставлен, если у пациента выявляется 4 клинических и иммунологических критерия, используемых в классификации SLICC, при этом должен быть как минимум 1 клинический и 1 иммунологический критерий. Альтернативно, в соответствии с критериями SLICC, диагноз СКВ может быть выставлен, если у пациента проведена биопсия, по результатам которой имеется специфический для СКВ нефрит, в крови присутствуют ANA, anti-dsDNA антитела	
Критерий	Определение
Клинические критерии	
Острая кожная волчанка	Волчаночная скуловая сыпь (не учитывается, если скуловая дискоидная); буллезная волчанка; вариант токсического эпидермального некролиза СКВ; макулопапулезная сыпь при волчанке; светочувствительная волчаночная сыпь (при отсутствии дерматомиозита); ИЛИ подострая кожная волчанка (неуплотненные псориазоформные и/или кольцевидные полициклические поражения, которые разрешаются без рубцевания, хотя иногда с поствоспалительной диспигментацией или телеангиэктазиями)

Окончание таблицы 1

Хроническая кожная волчанка	Классическая дискоидная сыпь; локализованная (над шеей); генерализованная (выше и ниже шеи); гипертрофическая (бородавчатая) волчанка; волчаночный панникулит (глубокий); волчанка слизистой оболочки; опухолевидная красная волчанка; волчанка обморожения; ИЛИ наложение дискоидной волчанки / красного плоского лишая
Нерубцовая алопеция	Диффузное истончение или ломкость волос с видимыми обломками (при отсутствии других причин, таких как очаговая алопеция, прием лекарств, дефицит железа и андрогенная алопеция)
Язвы в полости рта или носа	Нёба, щек, языка ИЛИ язвы в носу (при отсутствии других причин, таких как васкулит, синдром Бехчета, инфекция (герпес-вирусная инфекция), воспалительное заболевание кишечника, реактивный артрит и кислая пища)
Заболевания суставов	Синовиит, поражающий 2 сустава или более, характеризующийся отеком или выпотом, ИЛИ Болезненность в 2 или более суставах и утренняя скованность не менее 30 минут
Серозит	Типичный плеврит продолжительностью более 1 дня, плевральный выпот или шум трения плевры, ИЛИ Типичная боль в перикарде (боль в положении лежа, уменьшающаяся при позе сидя) в течение более 1 дня, выпот в перикарде, шум трения перикарда или перикардит по данным электрокардиографии при отсутствии других причин, таких как инфекция, уремия и синдром Дресслера
Поражение почек	Соотношение белок/креатинин в моче (или белок в суточной моче), что соответствует потере 0,5 г/сут, ИЛИ Эритроцитарные цилиндры
Поражение ЦНС	Судороги; психоз; множественный мононеврит (при отсутствии других известных причин, например, первичного васкулита); миелит; периферическая или краниальная нейропатия (при отсутствии других известных причин, таких как первичный васкулит, инфекция и сахарный диабет); ИЛИ острое спутанное состояние (при отсутствии других причин, включая токсические/метаболические, уремию, лекарственные препараты)
Гемолитическая анемия	Гемолитическая анемия
Лейкопения или лимфопения	Лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$ хотя бы однократно) (при отсутствии других известных причин, таких как синдром Фелти, прием лекарств и портальная гипертензия) Лимфопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$ хотя бы однократно) (при отсутствии других известных причин, таких как прием глюкокортикоидов, лекарств и инфекция)
Тромбоцитопения	Тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) хотя бы один раз при отсутствии других известных причин, таких как прием лекарств, портальная гипертензия и тромбоцитопеническая пурпура
Иммунологические критерии	
ANA	Уровень ANA выше лабораторного референтного диапазона
Anti-dsDNA	Уровень anti-dsDNA антител выше лабораторного референтного диапазона (или более чем в 2 раза превышает референтный диапазон при тестировании с помощью ELISA)
Anti-Sm	Наличие антител к ядерному антигену Sm
Антифосфолипидные антитела	Положительный результат на антифосфолипидные антитела, определяемый любым из следующих факторов: положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт; ложноположительный результат теста на быстрый плазменный реагин; средний или высокий уровень антител к кардиолипину (IgA, IgG или IgM); или положительный результат теста на анти-бета-2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)
Низкий уровень комплемента	Низкий C3; низкий C4; ИЛИ низкий уровень CH50
Прямая проба Кумбса	Положительная прямая проба Кумбса при отсутствии гемолитической анемии

Таблица 2
Критерии классификации системной красной волчанки EULAR/ACR-2019 [23]
Table 2
Classification criteria for systemic lupus erythematosus of EULAR/ACR-2019 [23]

Входной критерий, необходимый для классифицирования СКВ	
Критерии включения: – ANA при титре $\geq 1:80$ на клетках HEp-2 или при эквивалентном положительном тесте. – В случае отсутствия ANA-антител не классифицируйте его как СКВ	
Для классификации СКВ необходим как минимум 1 клинический критерий. Дополнительные аддитивные (клинические или иммунологические) критерии учитываются при подсчете общего балла	
Дополнительные критерии: – Не учитывайте критерий, если существует более вероятное объяснение, чем СКВ. – Наличие клинического критерия ≥ 1 достаточно. – Критерии не обязательно должны возникать одновременно. – Внутри каждого домена (например, слизисто-кожных белков, белков комплемента) в общий балл засчитывается только критерий с самым высоким весом, если присутствует более 1. – Дополнительные критерии в том же домене учитываться не будут	
Клинические домены и критерии	Баллы
Температурный	
Лихорадка	2
Гематологический	
Лейкопения	3
Тромбоцитопения	4
Аутоиммунный гемолиз	4
Нейропсихиатрический	
Делирий	2
Психоз	3
Судороги	5
Слизисто-кожный	
Нерубцовая алопеция	2
Язвы в полости рта	2
Подострая кожная или дискоидная волчанка	4
Острая кожная волчанка	6
Серозит	
Плевральный или перикардиальный выпот	5
Острый перикардит	6
Опорно-двигательный аппарат	
Вовлеченность суставов	6
Почки	
Протеинурия $>0,5$ г/сут	4
Биопсия почки: люпус-нефрит II или V класса	8
Биопсия почки: люпус-нефрит III или IV класса	10
Иммунологические домены и критерии	
Антифосфолипидные антитела	
Антитела к кардиолипину или антитела к бета-2GP1 или волчаночный антикоагулянт	2
Белки комплемента	
Низкий уровень C3 или низкий уровень C4	3
Низкий уровень C3 и низкий уровень C4	4
СКВ-специфические антитела	
Anti-dsDNA антитела или анти-Смит антитела	6
Для классификации СКВ требуется общая сумма баллов ≥ 10 и ≥ 1 клинического критерия	

модификации SLEDAI-2K) или педиатрического индекса British Isles Lupus Assessment Group (pBILAG-2004) [28].

Инструмент SLEDAI – это сумма баллов по 24 параметрам (20 клиническим и 4 лабораторным), которые могут оцениваться в пределах от 1 до 8 в зависимости от значимости того или иного признака, максимальное количество баллов – 105 [29]. Модификация SLEDAI-2K (доступен интернет-калькулятор: https://qxmd.com/calculate/calculator_335/sledai-2k#) позволяет учесть возникновение, рецидив или персистирующую активность, связанную с наличием высыпаний, язв на слизистых оболочках, а также алопецию и протеинурию, тогда как оригинальный индекс SLEDAI учитывает только вновь возникшие признаки или их рецидивы [19]. Активность СКВ выставляется согласно значению индекса: отсутствие активности (0), низкая активность (1–5), средняя (6–10), высокая (11–19), очень высокая (>20 баллов). Имеются недостатки в виде нечувствительности индекса при клиническом улучшении признаков (снижении интенсивности высыпаний, уменьшении количества вовлеченных суставов и т. п.). Обострение СКВ при увеличении значения индекса SLEDAI-2K между двумя визитами на 3–12 баллов следует рассматривать как умеренное, при увеличении более чем на 12 баллов – как выраженное [19].

Индекс BILAG-2004 – это инструмент для полуколичественной оценки 97 проявлений СКВ (клинических и лабораторных) в 9 системах органов по отдельности с использованием буквенных символов, соответствующих степени выраженности клинических проявлений (например, А – тяжелая степень активности; D – неактивное заболевание) [30]. Подсчет в BILAG складывается из оценки ряда потенциальных клинических проявлений в каждой системе органов (наличие или отсутствие за предыдущий месяц): отсутствие – 0, улучшение – 1, без изменений – 2, ухудшение признака – 3 и появление нового признака – 4 [27]. Несмотря на возможность эффективно определять активность заболевания, повсеместное использование индекса ограничивается трудоемкостью расчета.

Применимы и другие инструменты оценки активности заболевания: PGA (Physician's Global Assessment, то же, что и MD-Global), SRI-4 (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index), BICLA (Based Combined Lupus Assessment), а также модификации SLEDAI-2KG (с учетом доз глюкокортикоидов), Responder Index 50 (для регистрации частичного улучшения). Представляет интерес новая модификация индекса BILAG-2004 – EASY-BILAG [31]. А.А. Шумилова и соавт. адаптировали EASY-BILAG для русскоговорящих специалистов. Новый индекс сочетает в себе полную точность BILAG-2004 с упрощенным дизайном и цветовой кодировкой, что должно помочь клиницистам быстро и эффективно оценивать активность СКВ в практической деятельности [27].

Под обострениями – «вспышками» – СКВ в настоящее время понимается поддающееся измерению повышение активности заболевания в одной или нескольких системах органов, сопровождающееся появлением новых или ухудшением уже имеющих клинических признаков и симптомов и/или лабораторных параметров. В ряде исследований была показана связь обострений с хроническим и необратимым повреждением систем органов у взрослого населения, для ювенильной СКВ необходимы дальнейшие исследования [32, 33]. Мониторинг обострений в педиатрической практике осуществляется с применением двух алгоритмов. Для индекса SLEDAI: $0,5 \times \Delta \text{SLEDAI} + 0,45 \times \Delta (\text{Б} / \text{Кр}) + 0,5 \times \Delta \text{MD-global} + 0,02 \times \Delta \text{СОЭ}$. Для индекса BILAG:

$0,4 \times \Delta\text{BILAG} + 0,65 \times \Delta(\text{Б} / \text{Кр}) + 0,5 \times \Delta\text{MD-global} + 0,02 \times \Delta\text{СОЭ}$, где Б / Кр – соотношение белка к креатинину, MD-Global – оценка с помощью инструмента Physician's Global Assessment (PGA). Для индекса SLEDAI результаты $<0,6$; $0,6-3$; $3-6,4$; $\geq 6,4$ соответствуют отсутствию обострения, легкому, среднему и тяжелому обострению. Для индекса BILAG результаты $<2,2$; $2,2-3,7$; $3,7-7,4$; $\geq 7,4$ – отсутствию, легкому, среднему и тяжелому обострению соответственно.

Наиболее современными рекомендациями по диагностике ЛН являются обновленные рекомендации Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024 года [34]. Согласно рекомендациям, алгоритм диагностики ЛН рекомендовано проводить при наличии признаков СКВ, регулярном наблюдении, а также при возникновении обострений (рис. 1).

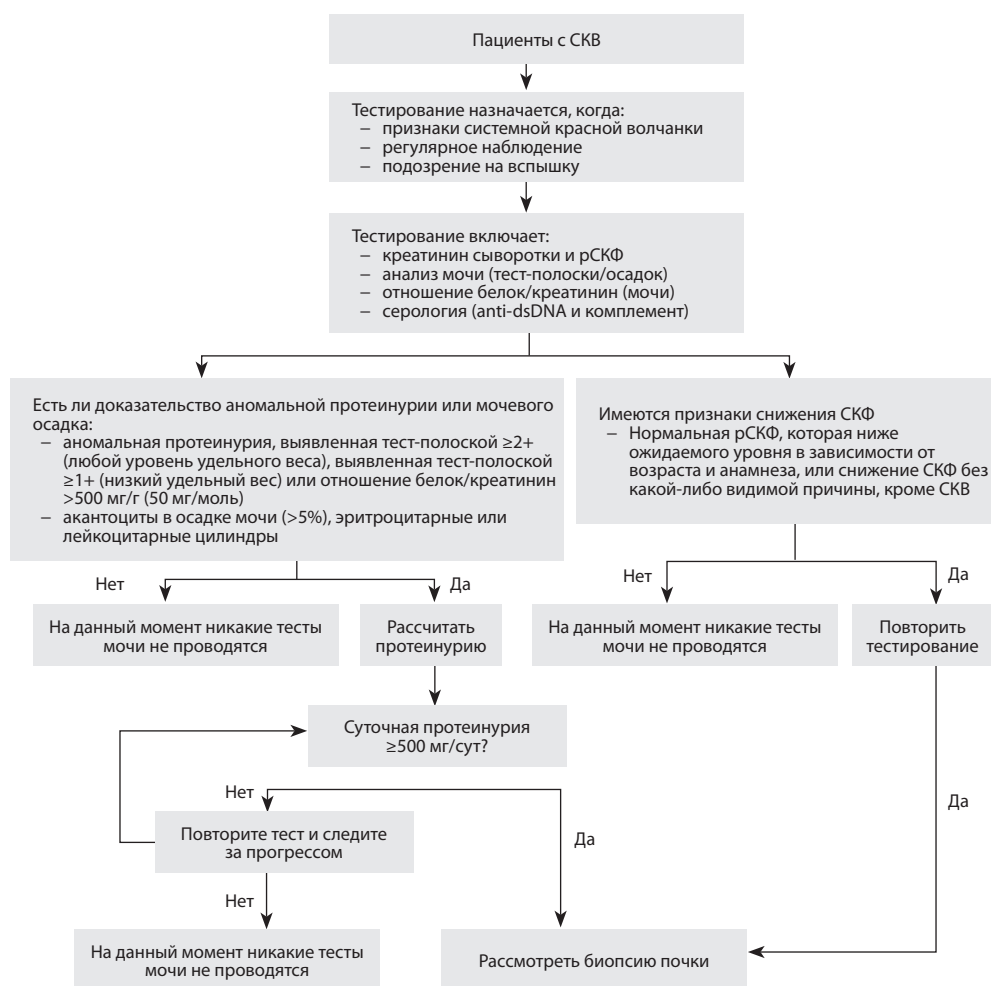


Рис. 1. Диагностика поражения почек при СКВ [34]

Fig. 1. Diagnosis of kidney involvement in SLE [34]

Примечания: anti-dsDNA – антитела к двуспиральной ДНК; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Как и в рекомендациях SHARE, пороговым значением протеинурии выбрано 0,5 г/сут [34, 35]. При наличии такого уровня протеинурии или выше рекомендовано рассмотреть вопрос о проведении биопсии почек. Почечная биопсия также может быть рассмотрена при существенном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое не может быть объяснено какой-либо причиной, кроме СКВ.

Для постановки диагноза ЛН, а также определения дальнейшей терапевтической тактики и прогноза заболевания необходимо проведение морфологического исследования. В настоящее время действует классификация рекомендаций Международного общества нефрологов и Общества патологии почек (International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society – ISN/RPS) от 2018 года. Оригинальная версия, представленная в 2003 году, по-прежнему часто используется в клинической практике, тем не менее версия 2018 года является наиболее актуальной [36]. Активность и хронизация процесса в почках оценивается также согласно рекомендациям ISN/RPS [36]. Биопсия почки, включающая, как правило, не менее 10 клубочков, должна быть оценена специалистом по патологии почек, имеющим опыт работы с ЛН (табл. 3, 4) [35, 36].

■ ЛЕЧЕНИЕ

Основные цели терапии СКВ – снижение активности процесса, достижение ремиссии у пациента и повышение качества жизни. В 2017 году международная комиссия экспертов, которые являются участниками проекта SHARE, опубликовала рекомендации по диагностике и лечению юСКВ, включая общие рекомендации по волчанке, отдельно рекомендации для ЛН, а также антифосфолипидного синдрома [28, 35, 37]. Мотивом для создания рекомендаций послужила существовавшая проблема разнородности практических рекомендаций, используемых при ведении пациентов с юСКВ, и отсутствие исследований с хорошей доказательной базой в этой области. Всего для лечения юСКВ разработано 5 общих рекомендаций, 20 – для ЛН

Таблица 3
Морфологическая классификация люпус-нефрита [20]
Table 3
Morphological classification of lupus nephritis [20]

Морфологический класс	Морфологические изменения	Клинические проявления	Уровень протеинурии (г/сут)
Класс I	Минимальные изменения	Бессимптомное течение / нефритический синдром	<0,5
Класс II	Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	Бессимптомное течение / нефритический синдром	<0,5
Класс III	Фокальный пролиферативный гломерулонефрит (вовлечено менее 50% клубочков)	Нефритический синдром	>0,5
Класс IV	Диффузный пролиферативный гломерулонефрит (вовлечено более 50% клубочков)	Нефритический синдром ± НС	>0,5
Класс V	Мембранозная нефропатия	НС	<1,0
Класс VI	Диффузный склерозирующий нефрит	тХБП	–

Таблица 4
Показатели активности и хронизации люпус-нефрита, включенные в отчет о биопсии почки [36]
Table 4
Lupus nephritis activity and chronicity items included in kidney biopsy report [36]

Компоненты индекса активности	Счет	Расчет показателя активности	
		Степень поражения	Баллы
– Эндокапиллярный цитоз	0–3	Отсутствует Присутствует в <25% Присутствует в <25%–50% Присутствует в >50%	0
– Нейтрофилы и/или кариорексис	0–3		1
– Фибриноидный некроз	(0–3) ×2		2
– Гиалиновые отложения и (проволочные петли и/или гиалиновые тромбы)	0–3		3
– Клеточные/фиброклеточные полулуния	(0–3) ×2		
– Интерстициальное воспаление (интерстициальные лейкоциты)	0–3		
	Итого: 0–24		
Элементы, включенные в показатель хронизации NIH	Счет	Расчет показателя хронизации	
		Степень поражения	Баллы
– Тотальный гломерулосклероз (глобальный + сегментарный)	0–3	Присутствует в <10% Присутствует в 10%–25%	0 1
– Фиброзные полулуния	0–3	Присутствует в 25%–50% Присутствует в >50%	2
– Интерстициальный фиброз	0–3		3
– Атрофия канальцев	0–3		
	Итого: 0–24		
Другие гистологические находки, не включенные в показатели активности или хронизации			
Сглаживание ножек подоцитов (люпус-подоцитопатия). Коллапсирующая волчаночная гломерулопатия. Поражение сосудов (атеросклероз, невоспалительные отложения иммунных комплексов в сосудах, тромботическая микроангиопатия, невоспалительный некротизирующий васкулит, истинный почечный васкулит)			

и 8 – для антифосфолипидного синдрома у детей [19]. В терапии юСКВ применяются различные группы препаратов: гидроксихлорохин, глюкокортикоиды (ГК), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус, воклоспорин), аналоги микофеноловой кислоты (АМФК), азатиоприн, препараты моноклональных антител (ритуксимаб, белимумаб).

В настоящее время лечение юСКВ, в частности ЛН, включает 2 этапа: индукционную и поддерживающую терапию. Цель индукции – обеспечить быстрое купирование воспаления, а поддерживающей терапии – достичь ремиссии заболевания без обострений и рецидивов с максимальным сохранением функции органов и систем. Согласно рекомендациям KDIGO-2024 иммуносупрессивная терапия ЛН у детей должна проводиться по схемам, аналогичным тем, которые применяются у взрослых, но необходимо учитывать возрастные особенности, затрагивающие такие моменты, как: коррекция дозы препаратов, влияние на рост и фертильность, психосоциальные факторы (например, ГК способствуют органному повреждению при СКВ, циклофосфан ассоциирован с токсическим влиянием на яичники, микофенолата мофетил противопоказан молодым девушкам из-за тератогенного эффекта на плод) [34].

Препаратом первой линии в лечении юСКВ и ЛН рекомендуются гидроксихлорохин или эквивалентные ему противомаларийные препараты с учетом противопоказаний к их назначению [34]. Начальная доза гидроксихлорохина должна составлять

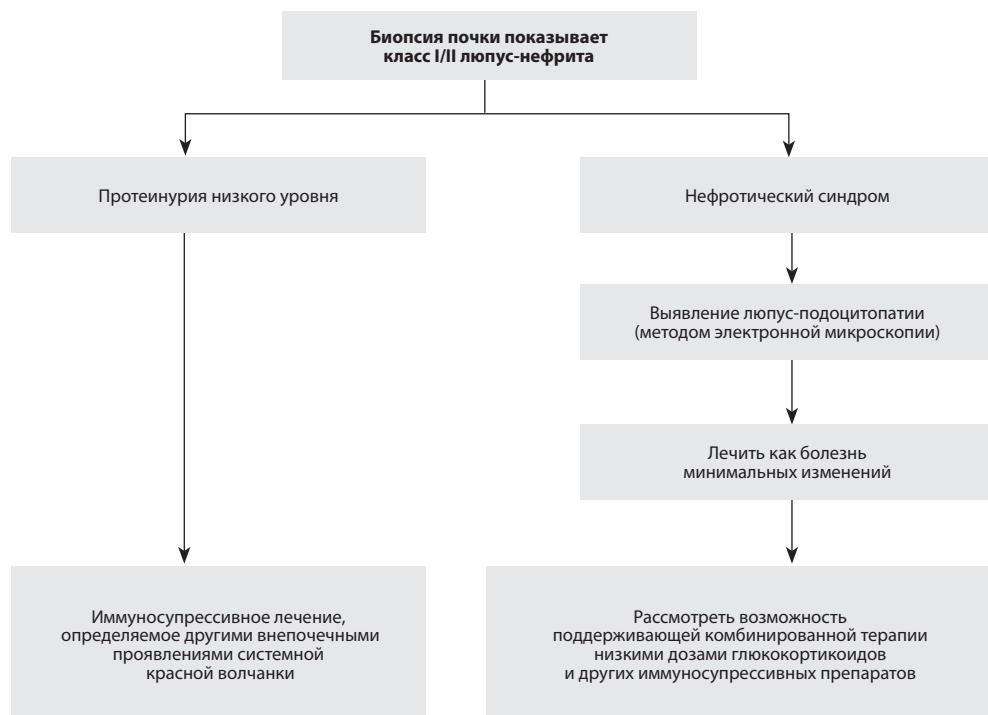


Рис. 2. Иммуносупрессивная терапия пациентов с люпус-нефритом I или II класса [34]
Fig. 2. Immunosuppressive therapy in patients with lupus nephritis Class I or Class II [34]

5 мг/кг/сут, поскольку дозы менее 2–3 мг/кг/сут не обеспечивают достаточный уровень препарата в крови и ассоциированы с более высокой частотой рецидивов. У пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² дозу необходимо снизить на 25%, поскольку при длительном применении и накоплении препарата в лизосомах могут проявляться кардиотоксические эффекты в виде развития кардиомиопатии или нарушения проводимости.

В отношении ЛН I и II класса рекомендации SHARE и KDIGO-2024 сходятся во мнении, что терапия ЛН должна быть направлена на разрешение прежде всего внепочечных проявлений юСКВ. Согласно рекомендациям SHARE допустимо применение низких доз ГК при ЛН I класса: <0,5 мг/кг/сут, а при ЛН II класса стартовую дозу преднизолона 0,25–0,5 мг/кг/сут (max – 30 мг/сут) необходимо постепенно снижать в течение 3–6 месяцев [28]. KDIGO-2024 рекомендует при наличии нефротического синдрома обратиться к соответствующим рекомендациям терапии болезни минимальных изменений, опубликованным в KDIGO-2021 (рис. 2) [34, 38].

В настоящее время также доступны разработанные Международной ассоциацией детских нефрологов (International Pediatric Nephrology Association – IPNA) рекомендации по диагностике и лечению стероид-чувствительного и стероид-резистентного нефротического синдрома у детей, опубликованные в 2020 и 2023 гг. соответственно [39, 40].

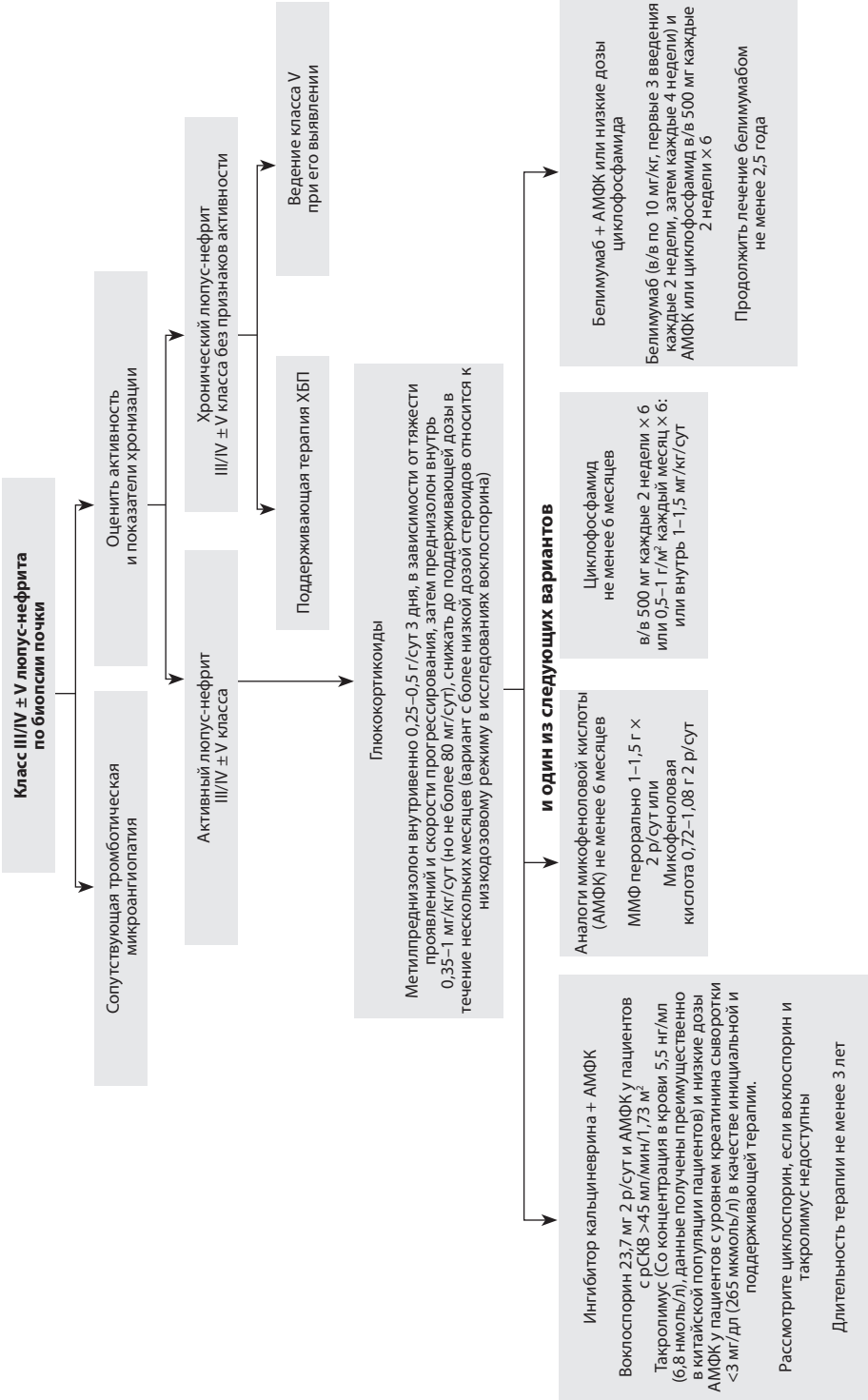


Рис. 3. Иммуносупрессивная терапия пациентов с волчаночным нефритом класса III/IV ± V [41]
Fig. 3. Immunosuppressive therapy in patients with lupus nephritis of Class III/IV ± V [41]

Индукционная терапия активного пролиферативного ($\pm$ мембранозного) ЛН (класс III/IV $\pm$ V) включает ГК в сочетании с одним из следующих препаратов:

- АМФК; или
- низкие дозы циклофосфамида внутривенно; или
- белимумаб в сочетании с АМФК или низкими дозами циклофосфамида внутривенно; или
- АМФК и ингибиторы кальциневрина, если функция почек серьезно не нарушена (рис. 3) [27].

ЛН III/IV класса представляет собой тяжелый патологический процесс, требующий раннего назначения агрессивной иммуносупрессивной терапии с целью уменьшения повреждения и сохранения числа действующих нефронов [27]. ГК остаются неотъемлемым компонентом индукционной терапии, поскольку обладают выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Обычно проводится пульс-терапия метилпреднизолоном (3 ежедневные инфузии в дозе 250–1000 мг) у пациентов со снижением функции почек, протеинурией нефротического уровня, с большим количеством полулуний и/или поражением сосудов по результатам биопсии почки [1]. Недавние клинические испытания указывают на общую тенденцию к применению пульс-терапии ГК с последующим переходом на их пероральный прием [42]. Сочетание ГК с другими иммуносупрессантами ассоциировано с более низкой частотой рецидивов, улучшением долгосрочной почечной выживаемости, минимизацией побочных эффектов ГК (табл. 5) [27].

Индукционная терапия ЛН III/IV класса проводится в течение 3–6 месяцев, в зависимости от схемы лечения. К концу этого периода полный клинический и лабораторный ответ достигается только у 10–40% пациентов согласно предложенным параметрам (табл. 6). Для детей в возрасте до 18 лет полный ответ определяется как снижение протеинурии $<0,5$ г/1,73 м²/сут или $<0,3$ г/м²/сут (табл. 6) [34].

Таблица 5
Примеры схем приема глюкокортикоидов при люпус-нефрите [34]
Table 5

Examples of glucocorticoid regimens in lupus nephritis [34]

Метилпреднизолон (внутривенная пульс-терапия)	Схема высоких доз	Схема умеренных доз	Схема сниженных доз
	Ноль или 0,25–0,5 г/сут до 3 дней. В качестве первоначального лечения	0,25–0,5 г/сут до 3 дней часто. Включено в качестве первоначального лечения	0,25–0,5 г/сут до 3 дней обычно. Включено в качестве первоначального лечения
Пероральный преднизолон			
Неделя 0–2	0,8–1,0 мг/кг (max 80)	0,6–0,7 мг/кг (max 50)	0,5–0,6 мг/кг (max 40)
3–4-я неделя	0,6–0,7 мг/кг	0,5–0,6 мг/кг	0,3–0,4 мг/кг
5–6-я неделя	30 мг	20 мг	15 мг
7–8-я неделя	25 мг	15 мг	10 мг
9–10-я неделя	20 мг	12,5 мг	7,5 мг
11–12-я неделя	15 мг	10 мг	5 мг
13–14-я неделя	12,5 мг	7,5 мг	2,5 мг
15–16-я неделя	10 мг	7,5 мг	2,5 мг
17–18-я неделя	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
19–20-я неделя	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
21–24-я неделя	5 мг	<5 мг	2,5 мг
Неделя >25	<5 мг	<5 мг	$<2,5$ мг

Таблица 6
Критерии ответа на иммуносупрессивную терапию люпус-нефрита [34]
Table 6
Response criteria for immunosuppressive therapy in lupus nephritis [34]

Критерий	Определение
Полный ответ	– Снижение протеинурии Б/Кр <0,5 г/г (50 мг/ммоль) суточной порции мочи. – Стабилизация или улучшение функции почек (±10–15% от исходного уровня). – В течение 6–12 месяцев после начала терапии, но может занять более 12 месяцев
Первичная эффективность, почечный ответ	– Б/Кр ≤0,7 г/г (70 мг/ммоль). – рСКФ не ниже 20% от уровня до лечения или ≥60 мл/мин/1,73 м². – В случае неудачи в лечении спасательная терапия не применяется
Частичный ответ	– Снижение протеинурии по крайней мере на 50% и до <3 г/г (300 мг/ммоль), измеренной с помощью Б/Кр суточной порции мочи. – Стабилизация или улучшение функции почек (рСКФ ±10–15% от исходного уровня). – В течение 6–12 месяцев после начала терапии
Нет ответа почек	Отсутствие частичного или полного ответа в течение 6–12 месяцев после начала лечения

Примерно у 20% детей достигается полная гистологическая ремиссия, определяемая как нулевой индекс активности при повторной биопсии почки [43].

Эволюция в современной поддерживающей терапии заключается в отказе от длительного или пожизненного приема циклофосамида. В настоящее время результаты исследований показали значительное снижение побочных эффектов, улучшение



Рис. 4. Поддерживающая терапия пациентов с люпус-нефритом класса III/IV ± V [35]
Fig. 4. Maintenance therapy in patients with lupus nephritis of Class III/IV ± V [35]

состояния почек и результатов лечения у пациентов, получавших ММФ или азатиоприн, в сравнении с группой, принимавшей циклофосфамид [44]. Снижение интенсивности поддерживающей терапии обеспечивает постоянное подавление иммунопатологических процессов и позволяет предотвращать обострения и избегать дальнейшего повреждения почек или других органов (рис. 4) [34, 35].

Во время поддерживающей терапии дозу ГК следует снизить до минимально возможной, за исключением случаев, когда требуется лечение внепочечных проявлений юСКВ. Вопрос о прекращении приема ГК может быть рассмотрен после того, как полный клинический ответ будет сохраняться у пациентов в течение ≈ 12 месяцев, тогда как продолжительность периода индукции и поддерживающей терапии ЛН в сумме будет составлять ≈ 36 месяцев [34].

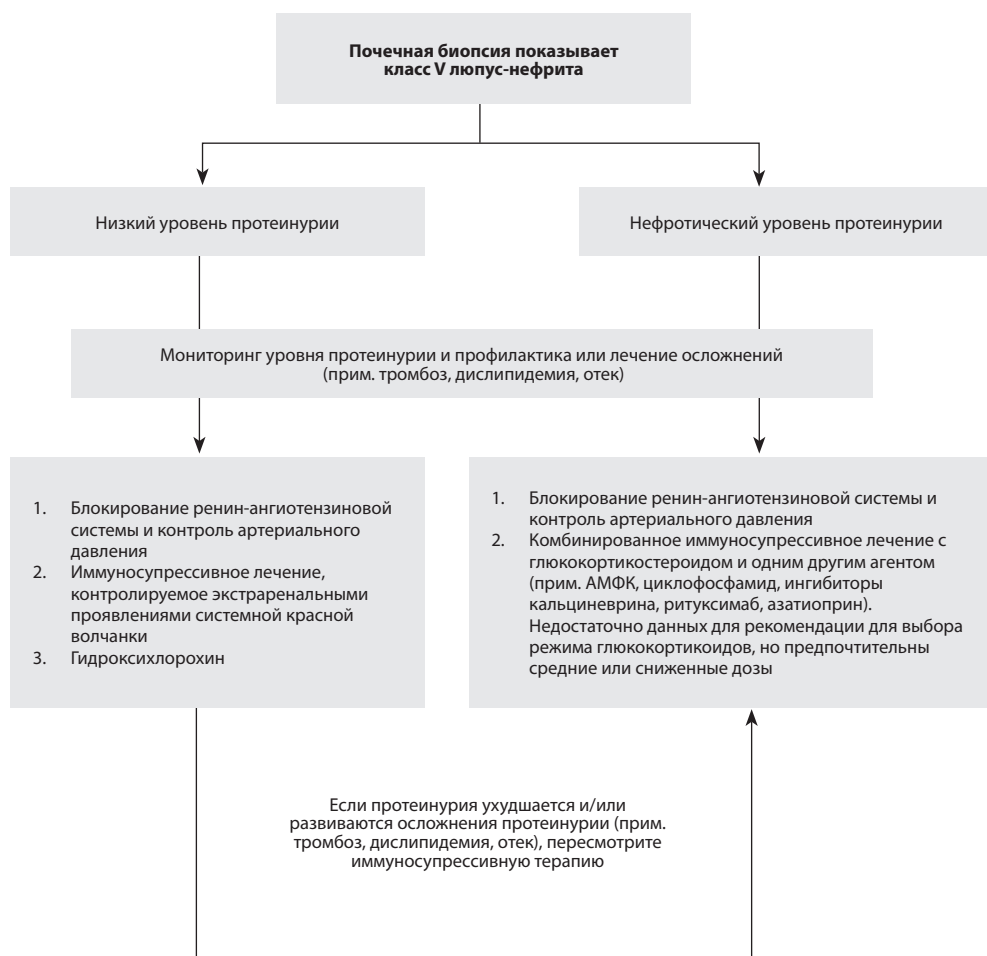


Рис. 5. Ведение пациентов с чистым люпус-нефритом класса V [34]

Fig. 5. Management of patients with pure Class V lupus nephritis [34]

Доля ЛН класса V составляет 5–10% от всех случаев. Лечение ЛН при отсутствии гистологических изменений зависит от степени протеинурии. Данные об отдаленных исходах показывают, что у 10–30% пациентов с ЛН класса V прогрессирует ХБП вплоть до терминальной стадии, а риск прогрессирования ХБП связан с тяжестью протеинурии. В отличие от первичной мембранозной нефропатии, тяжелая протеинурия при ЛН класса V обычно спонтанно не разрешается. Массивная протеинурия и развитие нефротического синдрома ассоциированы с повышенным риском присоединения инфекционных, сердечно-сосудистых и тромботических осложнений [45]. В дополнение к общепринятым методам снижения белка в моче (назначение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и тщательный контроль артериальной гипертензии) микофенолата мофетил является препаратом выбора для лечения пациентов с ЛН класса V и нефротическим уровнем белка в моче (рис. 5).

Проблема некомплаентности пациентов по соблюдению режима приема иммуносупрессантов является актуальной на современном этапе и может встречаться у 50–60% детей с ЛН. Отсутствие приверженности лечению ассоциируется с сохранением более высокой активности заболевания и ухудшением почечных исходов [1, 25]. Рекомендуется измерять концентрацию препаратов в крови, чтобы своевременно выявлять отказ или пропуски в приеме иммуносупрессантов [28]. После исключения неадекватного дозирования и при отсутствии эффекта от лечения возможно проведение повторной биопсии почек для обнаружения хронического течения ЛН или другой патологии (например, тромботической микроангиопатии). У пациентов, рефрактерных к лечению, возможны варианты применения ритуксимаба или других биологических агентов и расширения курса внутривенного введения циклофосфамида [34].

Частые рецидивы на фоне обострений ЛН и юСКВ являются важным предиктором ухудшения отдаленной почечной выживаемости. Неспособность достичь полной ремиссии также увеличивает риск последующего рецидива, поэтому после достижения полной или частичной ремиссии рецидив следует лечить по той же схеме индукционной терапии, которая использовалась для достижения первоначального ответа, либо альтернативной рекомендованной терапией [24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка значительного числа новых препаратов для лечения СКВ, в частности ЛН, позволила добиться снижения частоты осложнений, связанных с длительной иммуносупрессивной терапией, однако из-за невозможности применения всех инновационных агентов у детей оптимальным путем улучшения результатов остается комбинирование схем эффективных лекарственных средств на основе принципов доказательной медицины. Своевременно проведенная биопсия почки с уточнением морфологического варианта ЛН позволяет выбрать оптимальную схему иммуносупрессивной терапии, что в последующем приводит к улучшению отдаленных исходов заболевания и сохранению высокого качества жизни ребенка. Для достижения таких целей необходимо также регулярно оценивать комплаентность пациентов и работать над ее улучшением, привлекая к этой работе родителей ребенка и психологов. Сохраняется постоянная потребность во внедрении уже разработанных схем и препаратов с доказанной эффективностью в практическое здравоохранение не только у взрослых, но и у детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pennesi M., Benvenuto S. Lupus Nephritis in Children: Novel Perspectives. *Medicina*. 2023;59(10):1841. Available at: <https://doi.org/10.3390/medicina59101841>
2. Tarr T., Dérfalvi B., Györi N., et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(8):796–803. doi: 10.1177/0961203314563817.
3. Smith E.M.D., Lythgoe H., Midgley A., Beresford M.W., Hedrich C.M. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol*. 2019;209:108274. doi: 10.1016/j.clim.2019.108274.
4. Alexander T., Hedrich C.M. Systemic lupus erythematosus – Are children miniature adults? *Clin Immunol*. 2022;234:108907. doi: 10.1016/j.clim.2021.108907.
5. Vazzana K.M., Daga A., Goilav B., et al. Principles of pediatric lupus nephritis in a prospective contemporary multi-center cohort. *Lupus*. 2021;30(10):1660–1670. doi: 10.1177/09612033211028658.
6. Ardoin S.P., Daly R.P., Merzoug L., et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance and Lupus Foundation of America. Research priorities in childhood-onset lupus: results of a multidisciplinary prioritization exercise. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):32. doi: 10.1186/s12969-019-0327-4.
7. Groot N., Shaikhani D., Teng Y.K.O., et al. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):290–301. doi: 10.1002/art.40697.
8. Kamphuis S., Silverman E.D. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):538–546. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121.
9. Hiraki L.T., Benseler S.M., Tyrrell P.N., Harvey E., Hebert D., Silverman E.D. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2539–2546. doi: 10.3899/jrheum.081141.
10. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):847–858. doi: 10.1053/berh.2002.00259.
11. Smitherman E.A., Chahine R.A., Beukelman T., et al. Childhood-Onset Lupus Nephritis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry: Short-Term Kidney Status and Variation in Care. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(7):1553–1562. doi: 10.1002/acr.25002.
12. Hiraki L.T., Lu B., Alexander S.R., et al. End-stage renal disease due to lupus nephritis among children in the US, 1995–2006. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1988–1997. doi: 10.1002/art.30350.
13. Hsu T.C., Yang Y.H., Wang L.C., et al. Risk factors for subsequent lupus nephritis in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):28. doi: 10.1186/s12969-023-00806-x.
14. Chan E.Y., Lai F.F., Ma A.L., Chan T.M. Managing Lupus Nephritis in Children and Adolescents. *Paediatr Drugs*. 2024;26(2):145–161. doi: 10.1007/s40272-023-00609-3.
15. Chan E.Y., Yap D.Y., Wong W.T., et al. Long-Term Outcomes of Children and Adolescents With Biopsy-Proven Childhood-Onset Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep*. 2022;8(1):141–150. doi: 10.1016/j.ekir.2022.10.014.
16. Oni L., Wright R.D., Marks S., et al. Kidney outcomes for children with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(6):1377–1385. doi: 10.1007/s00467-020-04686-1.
17. Lopes S.R.M., Gormezano N.W.S., Gomes R.C., et al. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus*. 2017;26(9):996–1001. doi: 10.1177/0961203317690616.
18. Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate. Jun 24, 2022. Web site: <https://www.uptodate.com/contents/childhood-onset-systemic-lupus-erythematosus-sle-clinical-manifestations-and-diagnosis> (accessed May 05, 2024).
19. Aseeva E., Soloviev S., Popkova T., et al. Management of patients with systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):191–196.
20. Morozov S., Koval N., Stolyarevich E. et al. Lupus nephritis as an urgent problem of pediatric nephrology. a clinical example of class i lupus nephritis in a child with nephrotic syndrome. *Practical Medicine*. 2022;20(2):13–19.
21. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
22. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–2686. doi: 10.1002/art.34473.
23. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400–1412. doi: 10.1002/art.40930.
24. Trindade V.C., Carneiro-Sampaio M., Bonfa E., Silva C.A. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*. 2021;23(4):331–347. doi: 10.1007/s40272-021-00457-z.
25. Lerkvaleekul B., Chobchai P., Rattanasiri S., Vilaiyuk S. Evaluating performance of the 2019 EULAR/ACR, 2012 SLICC, and 1997 ACR criteria for classifying adult-onset and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1093213. doi: 10.3389/fmed.2022.1093213.
26. Kaleda M., Nikishina I. Systemic lupus erythematosus with juvenile onset: current status of the problem (literature review). *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):95–102. doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-95-102.
27. Shumilova A., Cheldieva F., Nurbayeva K., Lisitsyna T., Carter L., Vital E., Reshetnyak T. Adaptation of the Russian version of the activity index of systemic lupus erythematosus EASY-BILAG. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):107–111. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-107-111.
28. Groot N., de Graeff N., Avcin T., et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1788–1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960.
29. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288–91.
30. Hay E.M., Bacon P.A., Gordon C., et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1993;86(7):447–458.
31. Carter L.M., Gordon C., Yee C.S., et al. Easy-BILAG: a new tool for simplified recording of SLE disease activity using BILAG-2004 index. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(10):4006–4015. doi: 10.1093/rheumatology/keab883.
32. Conti F., Ceccarelli F., Perricone C., et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort [published correction appears in *Lupus*. 2017 Aug;26(9):1012]. *Lupus*. 2016;25(7):719–726. doi: 10.1177/0961203315627199.
33. Ugarte-Gil M.F., Acevedo-Vásquez E., Alarcón G.S., et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1019–1023. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204620.

34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024;105(1S):1–69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002.
35. Groot N., de Graeff N., Marks S.D., et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1965–1973. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898.
36. Bajema I.M., Wilhelmus S., Alpers C.E., et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789–796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023.
37. Groot N., de Graeff N., Marks S.D., et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1637–1641. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211001.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):1–276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
39. Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S., et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1529–1561. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.
40. Trautmann A., Boyer O., Hodson E., et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):877–919. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3.
41. KDIGO 2024 Lupus nephritis guideline top 10 takeaways for clinicians. *Lupus Nephritis (LN). KDIGO Global Science. Local Change.* Jan 10, 2024. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline-Top-10-Takeaways-for-Clinicians.pdf> (accessed May 01, 2024).
42. Dall'Era M., Solomons N., Federico R., Truman M. Comparison of standard of care treatment with a low steroid and mycophenolate mofetil regimen for lupus nephritis in the ALMS and AURA studies. *Lupus.* 2019;28(5):591–596. doi: 10.1177/0961203319842924.
43. Liu Z., Zhang H., Liu Z., et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162:18–26. doi: 10.7326/M14-1030.
44. Contreras G., Pardo V., Leclercq B., et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004;350:971–980. doi: 10.1056/NEJMoa031855.
45. Mok C.C., Ying K.Y., Yim C.W., et al. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus.* 2009;18:1091–1095. doi: 10.1177/0961203309106602.