

# Нефротический синдром как фактор риска тромботических и тромбоэмболических осложнений

**В.П. Носов, Е.Н. Соловьянова, Л.Ю. Королева**

**ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, Российская Федерация**

**Для цитирования:** Носов В.П., Соловьянова Е.Н., Королева Л.Ю. Нефротический синдром как фактор риска тромботических и тромбоэмболических осложнений. Нефрология и диализ. 2021; 23(3):366-378. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-366-378

## Nephrotic syndrome as a risk factor for thrombotic and thromboembolic complications

**V.P. Nosov, E.N. Solovyaynova, L.Yu. Koroleva**

**Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation**

**For citation:** Nosov V.P., Solovyaynova E.N., Koroleva L.Yu. Nephrotic syndrome as a risk factor for thrombotic and thromboembolic complications. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(3):366-378. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-366-378

**Ключевые слова:** нефротический синдром, венозные тромботические осложнения

### *Резюме*

В обзоре дано представление о многофакторном происхождении тромботических и тромбоэмболических осложнений при нефротическом синдроме (НС). В сумме первичный и вторичный НС в 8 раз повышает риск развития венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений в сравнении с 10-летним общепопуляционным риском. Наиболее часто в клинической практике встречаются венозные тромбозы (глубоких вен нижних конечностей, почечной и/или нижней полой, воротной вены, мезентериальных и интракраниальных вен), в то время как артериальные тромбозы с поражением конечностей или головного мозга наблюдаются гораздо реже. В целом развитие тромбозов значительно чаще отмечается у взрослых больных с НС, частота развития тромбоэмболий составляет у них 25%, тогда как у детей – около 3%.

Факторы риска развития ВТО (венозных тромботических осложнений) у больных НС можно разделить на традиционные (модифицируемые и немодифицируемые) и связанные с НС. К модифицируемым следует отнести госпитализацию, ранее перенесенные ВТО, длительную иммобилизацию (>3 суток), лечебно-диагностические манипуляции (центральные и периферические венозные катетеры), приобретенные тромбофилии (антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия), аутоиммунные гломерулопатии, злокачественные новообразования, ожирение, прием оральных контрацептивов. К немодифицируемым факторам относятся пожилой возраст и наследственные тромбофилии. НС может сочетаться с генетическими маркерами тромбофилии (мутации генов фактора V – Leiden, G1691A), фактора II (G20210A), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI, 4G/4G, 4G/5G), ферментов фолатного цикла – метилен тетрагидрофолатредуктаза, MTHFR), однако количество исследований ограничено, а результаты противоречивы. Это лежит в основе сохраняющейся дискуссии о необходимости скрининга данных маркеров у больных НС.

*Адрес для переписки: Елена Николаевна Соловьянова  
e-mail: elenas-nn@mail.ru*

*Corresponding author: Elena Solovyaynova  
e-mail: elenas-nn@mail.ru*

К факторам риска ВТО, обусловленным НС, относится гипогидратация, острое почечное повреждение, использование диуретиков и глюкокортикостероидов.

Подчеркивается, что подходы к профилактической терапии тромботических и тромбоэмболических осложнений НС достаточно трудны, в основе их лежит оценка баланса «польза-риск»: снижение риска тромботических событий при оценке риска геморрагических осложнений.

### *Abstract*

The multifactorial origin of thrombotic and thromboembolic complications in nephrotic syndrome (NS) is reviewed. In total, the primary and secondary NS increase the risk of developing venous and arterial thromboembolic complications by a factor of 8 in comparison with the 10-year general population risk. The most common are venous thrombosis (deep vein thrombosis, renal vein, vena cava inferior, portal vein, mesenteric and intracranial veins), while arterial thromboses with limb or brain damage are much more rare. In general, the development of thrombosis is much more often observed in adult patients with NS, the incidence of thromboembolism in them is 25%, while in children it is about 3%.

Risk factors for the development of venous thrombotic complication (VTC) in patients with NS can be divided into traditional (modifiable and unmodifiable) and associated with NS. The modified ones include hospitalization, VTC in the past, prolonged immobilization (>3 days), therapeutic and diagnostic manipulations (central and peripheral venous catheters), acquired thrombophilia (antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia), autoimmune glomerulopathy, malign neoplasms, obesity. Unmodified factors include old age and hereditary thrombophilia. NS can be combined with genetic markers of thrombophilia (factor V Leiden (G1691A), factor II (G20210A), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI, 4G/4G, 4G/5G), folate cycle enzymes – methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes mutations). However, the number of studies is limited and the results are conflicting. This underlies the ongoing discussion about the need to screen these markers in patients with NS. Risk factors for VTC associated with NS include hypohydration, acute kidney injury, use of diuretics and glucocorticosteroids. The preventive therapy of thrombotic and thromboembolic complications of NS is rather difficult, it is based on the assessment of the “benefit-risk” balance: a decrease in the risk of thrombotic events in assessing the risk of hemorrhagic complications.

*Key words:* nephrotic syndrome, venous thrombotic complications

Нефротический синдром (НС) определяется как клиничко-лабораторный симптомокомплекс, объединяющий выраженную протеинурию (>3,5 г/24 ч) в сочетании с гипоальбуминемией (<30 г/л), гиперлипидемией и отеками [1, 2, 4]. Нефротической протеинурии обычно соответствует альбуминурия >2,2 г/24 ч или 2200 мг/г креатинина мочи [3]. НС является клиническим проявлением наиболее часто встречаемой гломерулопатии у детей (болезни минимальных изменений) и вторым по частоте показанием к проведению нефробиопсии у взрослых (21,5%) [5]. В 10-20% случаев НС, ассоциированный со стероид-резистентностью или стероид-зависимостью, сопровождается повышенным риском развития инфекционных и тромботических осложнений, дисфункции почек и связанной с ними смертностью [1, 6-11]. Наиболее частыми причинами развития НС у взрослых являются первичные гломерулярные заболевания (мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, болезнь минимальных изменений) и некоторые вторичные гломерулярные заболевания (волчаночный нефрит V класса (мембранозный), амилоидоз, гранулематоз с полиангиитом, синдром Бехчета) [1, 12-14].

### **Тромботические и тромбоэмболические осложнения, ассоциированные с НС**

Ассоциация НС и гиперкоагуляции с повышенным риском венозных тромботических осложнений (ВТО) описана еще в начале 40-х годов XIX века [15].

Тромботические осложнения при НС преимущественно представлены поражением вен – тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей (15-70%) [12, 14, 16], тромбозом почечных вен (25-37%) [14, 17] и/или нижней полой вены, мезентериальных вен, воротной вены [18], церебральным венозным тромбозом [10], в то время как артериальные тромбозы с поражением конечностей или головного мозга наблюдаются гораздо реже [19-21]. ТЭЛА, чаще всего асимптомная, является наиболее частым венозным тромбоэмболическим осложнением (10-30%), вне зависимости от наличия или отсутствия ТГВ или тромбоза почечной вены [12, 14, 22, 23]. Частота ВТО у данной категории пациентов превышает общепопуляционные значения и колеблется от 3 до 44% [13, 16, 24] с ежегодным приростом на 1,02% в течение ближайших 10 лет [20]. Вариабельность частоты данных осложнений обусловлена причиной НС, локализацией тромбоза и методом его диагностики,

а также ретроспективным характером оценки в большинстве исследований, упускающим асимптотные случаи заболевания [8, 13, 25]. Ежегодный прирост риска артериальных тромботических осложнений у пациентов с НС составил 1,48% в год в течение ближайших 10 лет [20].

В сумме первичный и вторичный НС в 8 раз повышают риск развития венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений в сравнении с 10-летним общепопуляционным риском, что было показано в ретроспективном анализе данных 298 больных (средний возраст  $42 \pm 18$  лет) [20]. Наличие НС повышало риск развития ТГВ на 72% и ТЭЛА на 39%, максимально у лиц 18-39 лет (7-кратное повышение риска ТГВ) [26]. Церебральный венозный тромбоз наблюдается значительно реже [27]. Danish registry study, в котором были оценены тромботические и тромбоэмболические осложнения у пациентов без и с хронической болезнью почек (ХБП) различного происхождения, продемонстрировало максимальный риск развития ВТО у больных гломерулонефритом с НС (ОР=2,89 (95% ДИ [2,26-3,69]) [10]. S.J. Barbour и соавт. (2012) в когортном исследовании 1313 больных с НС показали, что частота ВТО составила 3,4% (медиана наблюдения – 5 лет), максимальной она была при мембранозной нефропатии и фокально-сегментарном гломерулосклерозе (7,9 и 3%, соответственно), а также при мембрано-пролиферативном гломерулонефрите [13]. Для сравнения, частота ВТО при IgA-нефропатии составила всего 0,4% [13]. В другом когортном исследовании, анализировавшем только мембранозную нефропатию, основанном на Glomerular Disease Collaborative Network и Toronto Glomerulonephritis Registry (898 человек, средняя протеинурия – 7,7 г/л, средняя альбуминемия – 26 г/л), частота случаев ВТО составила 7,2% [28]. Наличие волчаночного нефрита V класса еще больше повышало риск тромботических осложнений – наблюдение за 66 пациентами (средняя длительность – 6,9 лет) показало их развитие у 23%. Это, по-видимому, связано с наличием антифосфолипидного синдрома на фоне СКВ [29]. В недавнем ретроспективном многоцентровом исследовании R.J. Maas и соавт. (2017) выявлено, что у 125 пациентов в возрасте 16 лет и старше с НС вследствие болезни минимальных изменений, частота венозных и артериальных тромбозов составила 9% [30], что подтвердилось данными одного британского центра [31]. Обычно данный вид осложнений, сопровождающий периоды гипоальбуминемии, развивается в течение 1-2 лет от дебюта НС [16, 28], максимальная частота отмечается в первые 3-6 месяцев (9,85%) [20], в дальнейшем она снижается [16, 20]. Однако риск тромбозов может сохраняться на протяжении 5 лет от дебюта НС [10]. Артериальные тромботические осложнения наиболее часто развиваются в течение первых 6 месяцев заболевания (5,52%) [20]. В условиях НС, сопровождающегося

развитием ТГВ или ТЭЛА, наблюдается высокий уровень смертности на 30 сутки, достигавший 6% и 12%, соответственно [32].

### Факторы риска тромботических и тромбоэмболических осложнений при НС

Независимыми факторами риска ВТО являются гипоальбуминемия [12, 13, 17, 25, 28, 33], выраженность протеинурии [12, 13, 20, 34, 35] и соотношение протеинурии к сывороточному альбумину [20], тяжесть НС в дебюте болезни [8, 25], повышенный ионизированный кальций сыворотки крови [36], морфологический вариант гломерулопатии (мембранозная нефропатия и фокально-сегментарный гломерулосклероз) [13, 26], мужской пол (для лиц европейского происхождения) [20] и сопутствующие злокачественные новообразования [13].

До настоящего времени сохраняется неопределенность в оценке порогового уровня гипоальбуминемии, ниже которого значимо возрастает риск ВТО: <25 г/л для большинства исследований [16, 35], или <28 г/л [28] – <29 г/л [25]. Было показано, что при гипоальбуминемии ниже 25 г/л риск ВТО возрастает в 3 раза и их частота составляет 8,5 событий на 1000 пациенто-лет [33]. В когорте 898 пациентов с мембранозной нефропатией снижение сывороточного альбумина ниже 28 г/л ассоциировалось с увеличением риска ВТО в 2,5 раза в сравнении с лицами, имевшими уровень альбумина от 28 г/л и выше [28]. Снижение альбумина сыворотки крови на каждые 10 г/л сопровождалось увеличением риска ВТО в 2,13 раза [20]. В то же время, наблюдалось развитие ВТО даже при уровне альбуминемии 30-39,9 г/л, что указывает на многофакторность данного осложнения [16, 28, 33]. Длительность сохранения гипоальбуминемии (до и свыше 6 месяцев) не влияла на частоту ВТО. Единичные исследования свидетельствуют о большей значимости протеинурии в сравнении с гипоальбуминемией для развития ВТО [20, 37].

Говоря о морфологической форме гломерулопатии, нужно подчеркнуть, что относительный риск развития ВТО был выше при мембранозной нефропатии и фокально-сегментарном гломерулосклерозе, чем при IgA-нефропатии (10,8 и 5,9, соответственно) [13]. Вместе с тем, в другом исследовании риск ВТО при болезни минимальных изменений превышал таковой при мембранозной гломерулопатии [24]. В японской взрослой популяции пациентов НС самые высокие риски развития ВТО наблюдались при люпус-нефрите (ОР=3,64 (95% ДИ [1,58-8,37]) и мембранозной нефропатии (ОР=1,54 (95% ДИ [1,00-2,37]) [38]. При этом остается дискуссионным пороговый уровень гипоальбуминемии при различных морфологических вариантах гломерулопатий, требующий проведения профилактической антикоагулянтной терапии [39]. Интересным является тот

факт, что при мембранозной нефропатии чаще наблюдаются тромбоз почечной вены и ТЭЛА [40, 41], а при фокально-сегментарном гломерулосклерозе и IgM нефропатии чаще развивается церебральный венозный тромбоз [42-44]. В то же время ряд исследователей не подтвердил данной зависимости [16, 20]. Причина столь высокого риска развития ВТО при мембранозной нефропатии остается не вполне ясной, так как в развитии тромбозов не идентифицирована до настоящего времени роль антиподоциттарных антител – к подоциттарному трансмембранному рецептору фосфолипазы A2 M-типа (PLA2R) (50-80% больных) и тромбоспондин-подобному домену 7A (THSD7A) (2-4% пациентов) [45-47]. Сравнительный анализ данных тромбоэластографии выявил уменьшение времени реакции (R), максимальное для мембранозной нефропатии в сравнении с болезнью минимальных изменений и здоровым контролем [48]. Гипоальбуминемия ниже 28 г/л являлась независимым и единственным предиктором ВТО, повышающим риск их развития в 2,5 раза [28]. В целом, гипоальбуминемия может рассматриваться в качестве суррогатного маркера приобретенной тромбофилии у пациентов с НС. Важно знать, что колориметрическое определение альбумина сыворотки крови с помощью бромкрезола зеленого может завышать концентрацию альбумина в сравнении с другими методами [49].

Факторы риска развития ВТО у больных НС можно разделить на традиционные (модифицируемые и немодифицируемые) и связанные с НС. К модифицируемым следует отнести госпитализацию, длительную иммобилизацию (>3 суток), лечебно-диагностические манипуляции (центральные и периферические венозные катетеры), приобретенные тромбофилии (антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия), аутоиммунные гломерулопатии, злокачественные новообразования [1, 12, 13, 50], ожирение [1, 33, 38], прием оральных контрацептивов.

К немодифицируемым факторам относятся пожилой возраст и наследственные тромбофилии. НС может сочетаться с генетическими маркерами тромбофилии – мутации генов фактора V, Leiden (G1691A), фактора II (G20210A), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI, 4G/4G, 4G/5G), фермен-

тов фолатного цикла – метилен тетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), однако количество исследований ограничено, а результаты противоречивы [51, 52]. Это лежит в основе сохраняющейся дискуссии о необходимости скрининга данных маркеров у больных НС. Так, наследственные факторы риска развития ВТО были рассмотрены в ретроспективном обсервационном исследовании 36 пациентов в возрасте 18 лет и старше с первичным НС [16]. Было показано у них более частое, чем в популяции в целом носительство гомозиготных мутаций фактора V Leiden, PAI, MTHFR [16]. Частота генетических маркеров тромбофилии у больных с ВТЭО на фоне НС представлена в таблице 1, при этом у 33% пациентов наблюдались их комбинации [16]. Наличие сочетания 2 и более генетических маркеров тромбофилии являлось независимым фактором риска ВТО (OR=8,92 (95% ДИ [1,001-79,58]) [16].

К факторам риска ВТО, обусловленным НС, относятся дегидратация [12, 33], острое почечное повреждение [53], использование диуретиков и глюкокортикостероидов (ГКС) [7, 12]. Так, диуретическая терапия приводит к развитию гемоконцентрации, что может способствовать формированию тромбов у пациентов с исходной гиперкоагуляцией [1].

Эффекты ГКС носят двойственный характер: с одной стороны, их эффективное применение способствует контролю НС и, тем самым, уменьшению риска развития ВТО. С другой стороны, они являются значимым фактором риска развития ТГВ. Так S.A. Johannesdottir и соавт. (2013) показали, что пероральные ГКС увеличивают риск последнего в 3 раза [54]. Напротив, в японском когортном исследовании было показано, что внутривенные ГКС в день поступления значимо повышали риск ВТО, в отличие от изолированного применения пероральных ГКС – OR=2,40 (95% ДИ [1,52-3,80]) vs OR=0,76 (95% ДИ [0,39-1,46]) соответственно [38]. Это, возможно, связано не с путем введения, а с высокой дозой ГКС при внутривенной пульс-терапии тяжелого НС [38].

В недавнем ретроспективном когортном исследовании, основанном на анализе японской госпитальной базы Medical Data Vision, проанализированы факторы риска ВТО у 7473 больных старше 18 лет, госпитализированных с диагнозом НС с апреля 2008 года по октябрь 2017 года [38]. Частота раз-

Таблица 1 | Table 1

Частота генетических маркеров тромбофилии у взрослых пациентов с НС и ВТО [16]

Frequency of thrombophilia genetic markers in adult patients with VTC in NS [16]

Генетические маркеры	Частота при ВТЭО на фоне НС, %		Частота в популяции в целом, %	
	Гомозиготные мутации	Гетерозиготные мутации	Гомозиготные мутации	Гетерозиготные мутации
Фактор II (G20210A)	-	5,6	редко	1-2
Фактор V Leiden (G1691A)	2,8	11,1	0,06-0,25	2-15
PAI (4G/4G, 4G/5G)	30,6	13,9	26	50
MTHFR (A1298C)	19,4	8,3	5	45-55
MTHFR (C677T)	13,9	13,9	5	29

Таблица 2 | Table 2

Значимые факторы риска ВТО у взрослых больных с НС [38]	
VTC significant risk factors in adult patients in NS [38]	
Факторы риска	Относительный риск (95% ДИ)
Перелом нижних конечностей	7,43 (2,43-22,7)
Волчаночный нефрит	3,64 (1,58-8,37)
Сепсис	2,85 (1,37-5,93)
Внутривенные ГКС	2,40 (1,52-3,80)
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	2,01 (1,35-2,99)
Острое почечное повреждение	1,67 (1,07-2,62)
Женский пол	1,39 (1,05-1,85)

вития ВТО составила 3,0% (221 человек), при этом достоверно преобладал ТГВ (89,6%) в сравнении с ТЭЛА (6,3%) и тромбозом почечной вены (5,0%). Значимые факторы риска ВТО у взрослых больных с НС представлены в таблице 2 [38].

Факторы риска более редких артериальных тромботических осложнений при НС практически совпадают с известными кардиоваскулярными – пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, курение, эпизоды артериальных тромботических осложнений в анамнезе, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [27, 37]. В условиях НС сахарный диабет значимо повышает риск артериальных тромботических осложнений (ОР=4,8 (2,4-9,5),  $p < 0,001$ ) [27]. Этот риск, в отличие от ВТО, не был связан с уровнем протеинурии, альбумине-

мии и соотношением протеинурии/к сывороточному альбумину [27]. Эти данные противоречат результатам, полученным J. Gordon-Cappitelli и соавт. (2020), показавшим зависимость между тяжестью НС при мембранозной нефропатии и большими сердечно-сосудистыми событиями [37].

### Потенциальные механизмы развития тромбофилии при НС

Потенциальные механизмы развития тромбофилии при НС связаны с комплексным взаимодействием наследственных и приобретенных факторов риска, хроническим воспалением на фоне гломерулонефрита, развитием дисбаланса между анти- и прокоагулянтными белками, наряду со снижением фибринолитической активности [1, 8, 12, 36, 55] (рис. 1). НС сопровождается потерей антикоагулянтных белков с мочой [1, 8]: дефицит антитромбина III наблюдается у 40-80% пациентов [56], снижение уровня плазминогена, протеинов С и S встречается реже [55]. На этом фоне происходит усиление синтеза в печени протромботических белков (факторы V и VIII, фактор фон Виллебранда, фибриноген,  $\alpha_2$ -макроглобулин) на фоне активации продукции белков острой фазы воспаления. Считается, что гипоальбуминемия в ответ на сохраняющуюся протеинурию стимулирует синтез прокоагулянтов и фибриногена в печени, что способствует



Рис. 1. Потенциальные механизмы развития тромбофилии при НС

Fig. 1. Thrombophilia potential mechanisms in NS

Таблица 3|Table 3

**Диагностика факторов риска ВТО у взрослых пациентов с НС**  
**VTC risk factors assessment in adult patients in NS**

Факторы риска	Описание
Анамнез	Возраст, пол, анамнез курения, предшествующие ВТО, семейный анамнез ВТО, беременность, длительная иммобилизация, операции, катетеризация центральных и периферических вен, сопутствующая медикаментозная терапия, злокачественные новообразования, хронические заболевания легких и сердца, воспалительные заболевания, внутривенное введение ГКС
Лабораторные предикторы ВТО	Общий анализ крови, белок суточной мочи, альбумин сыворотки крови, ионизированный кальций крови
Предикторы гиперкоагуляции	Коагулограмма (фибриноген, АЧТВ, протромбиновое время, МНО, антитромбин III), Д-димер, протеины С и S
Генетические маркеры тромбофилии	Скрининг полиморфизма генов фактора V Leiden, фактора II, PAI и MTHFR
Маркеры приобретенной тромбофилии	Гомоцистеин, маркеры антифосфолипидного синдрома
Маркеры системных заболеваний соединительной ткани, воспалительных заболеваний кишечника, гематологической патологии	Маркеры СКВ, миелопролиферативных заболеваний с мутацией JAK2V617F, пароксизмальной ночной гемоглобинурии с мутацией PIG-A и воспалительных заболеваний кишечника

формированию фибрина, усилению вязкости крови, повышение агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов [22]. Также гипоальбуминемия способствует повышению агрегационной способности тромбоцитов вследствие повышения биодоступности арахидоновой кислоты, усиления формирования тромбосана A2 [9, 55]. Повышение ХС ЛПНП и триглицеридов в крови, наблюдаемое при НС, сопровождается нарушением высвобождения оксида азота и может стимулировать активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [7].

До настоящего времени нет единого мнения, является ли дефицит антитромбина III фактором риска тромбоза у больных НС, несмотря на то, что его дефицит отражает тяжесть заболевания и коррелирует с выраженностью протеинурии и гипоальбуминемии [8, 36, 56]. Повышение содержания антитромбина III предшествует повышению уровня сывороточного альбумина на фоне эффективной терапии НС. Следовательно, антитромбин III может рассматриваться как потенциальный сывороточный маркер эффективности терапии [43].

### Диагностика факторов риска тромботических и тромбоэмболических осложнений при НС

Наличие наследственных и приобретенных (гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром) маркеров тромбофилии у пациентов с НС является возможным объяснением различий в развитии первичных и повторных ВТО при сходной картине НС [16, 57]. С учетом медяны развития ВТО в 3-6 месяцев от дебюта НС, целесообразно проводить скрининг пациентов высокого риска данного вида осложнений, в особенности при отягощенном семейном анамнезе ВТО у родственников первой линии родства, с целью проведения профилактической антикоагулянтной терапии [16]. Диагностика факторов риска развития ВТО у пациентов НС в возрасте 18 лет и старше представлена в таблице 3.

Лабораторное мониторирование уровня Д-димера следует рассматривать как скрининг развития и рецидива ВТО, а также для индивидуализации антикоагулянтной терапии [16, 36].

### Основные тромботические и тромбоэмболические осложнения при НС

В условиях НС возможно развитие тромбоза магистральных почечных вен вследствие тромбообразования *in situ* или вторичного распространения из нижней полой вены [17, 58]. Тромбоз почечной вены был впервые описан французским врачом Pierre François Olive Rayer (1793-1867), лейб-медиком короля Луи-Филиппа и императора Наполеона III, в начале 40-х годов XIX века [15]. В качестве предрасполагающих к данному тромбозу следует учитывать наличие факторов риска ВТО (антифосфолипидный синдром, злокачественные новообразования, наследственные тромбофилии). В 2/3 случаев наблюдается двустороннее поражение, в одностороннее поражение чаще вовлекается левая почечная вена [58]. Наличие данного вида тромбоза сопровождается увеличением риска развития ВТО и смерти от них. Частота ТЭЛА в случае тромбоза почечной вены составляет 20-40%. Уровень смертности составляет 3,3%, у 20% развивается артериальная гипертензия, 3% нуждаются в заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация почки) [7].

Тромбоз почечной вены, чаще у молодых пациентов с НС, может протекать с возникновением острой боли в латеральных отделах живота, тошноты, рвоты, лихорадки, болезненности при пальпации боковых отделов живота, макрогематурии и развитием острого почечного повреждения при двухстороннем поражении, но при односторонней заинтересованности он протекает подостро с неспецифической симптоматикой (слабость, апатия, генерализованные отеки, боли в боковых или верхних отделах живота) и выявляется только при

углубленном обследовании [7, 16, 58]. Одностороннее поражение более характерно для пациентов более старших возрастных групп (средний возраст – 40 лет) [8, 16]. Асимптомный тромбоз почечной вены сопровождается значимым увеличением риска ТЭЛА [16]. В качестве скринингового метода его выявления используется повышение уровня D-димера [16]. По данным ультразвукового исследования почек происходит увеличение размеров почки и гипоехогенности ее коркового вещества в течение первой недели с последующим уменьшением размера и развитием гиперэхогенности коркового вещества через несколько недель [59]. Доплеровское исследование кровотока в сосудах почек выявляет окклюзию в почечной вене, однако его диагностическая значимость зависит от квалификации врача, массы тела пациента [59]. Селективная почечная венография, выявлявшая как симптомные, так и асимптомные случаи тромбоза почечной вены, в настоящее время проводится крайне редко в связи с инвазивностью и риском развития осложнений (кровотечение, перфорация нижней полой вены) [59]. В связи с этим, используется компьютерная томография (КТ) почек с непрямой КТ-венографией, подтверждающая увеличение почки и замедление выведение контраста пораженной почки, дефекты наполнения во время венозной фазы [59]. Также активно используется магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением [59].

Частота церебрального венозного тромбоза у больных НС остается неясной. Наиболее частым симптомом заболевания является постепенно нарастающая в течение нескольких дней головная боль, сопровождающаяся рвотой, реже наблюдаются очаговая неврологическая симптоматика, судорожный синдром, энцефалопатия с различным уровнем нарушения сознания [44]. Для подтверждения диагноза используются КТ головного мозга в сочетании с КТ-ангиографией [44].

### Профилактическая терапия ВТО при НС

Профилактическая терапия тромботических и тромбозэмболических осложнений основывается на балансе «польза-риск»: снижение риска тромботических событий при оценке риска геморрагических осложнений, связанных с антикоагулянтной терапией. Несмотря на доказанность роли НС в развитии ВТО, до настоящего времени отсутствуют рандомизированные клинические исследования по их первичной профилактике у этой группы пациентов. Опубликованы результаты только 3 ретроспективных исследований (леченные/нелеченные), показавших эффективность, хорошую переносимость и сравнительную безопасность профилактической антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (эноксапарин) [11, 60]/НМГ (эноксапарин или дальтепарин)-варфарин или

варфарин или низкие (эноксапарин 40 МЕ/сутки или дальтепарин  $\leq 5000$  МЕ/сутки)/высокие дозы НМГ (эноксапарин 80МЕ/сутки или дальтепарин  $\geq 7500$  МЕ/сутки) [61] в случае НС, однако в них сравнивались наличие и отсутствие данного типа лечения. В ретроспективном 5-летнем исследовании с участием 143 пациентов с НС (мембранозная нефропатия – 40,6%, болезнь минимальных изменений – 31,4% и фокально-сегментарный гломерулосклероз – 28,0%), в котором в зависимости от уровня гипоальбуминемии использовались эноксапарин в профилактических дозах (20 мг) с последующим переходом на варфарин (МНО – 1,5-2,5) (гипоальбуминемия  $< 20$  г/л) или аспирин 75 мг/сутки (гипоальбуминемия – 20-30 г/л), зафиксировано 2 случая ТЭЛА в течение первой недели лечения, а также 7 случаев желудочно-кишечного кровотечения (5 в случае приема аспирина и 2 – эноксапарина) [11]. Подкожное использование эноксапарина 40 МЕ 1 раз в день более 1 недели у 55 пациентов с НС (мембранозная нефропатия – 29,0%, болезнь минимальных изменений – 27,0%, фокально-сегментарный гломерулосклероз – 23,6% и волчаночный нефрит – 3,6%; медиана сывороточного альбумина – 17 г/л, медиана протеинурии – 9 г/24 ч) до снижения протеинурии ниже 3,0 г/24 ч показало отсутствие случаев ВТО и только 1 эпизод меноррагии [60]. Ретроспективный анализ данных 79 пациентов НС без сопутствующего сахарного диабета (медиана сывороточного альбумина – 15 г/л и 20 г/л для двух участвующих центров, болезнь минимальных изменений – 44,3%, мембранозная нефропатия – 24,1% и фокально-сегментарный гломерулосклероз – 8,9%), проведенный в Дании, показал достоверное отсутствие ВТО в случае профилактической антикоагулянтной терапии в сравнении с ее отсутствием (0 vs 12% соответственно,  $p=0,035$ ). При этом наблюдалось недостоверное увеличение частоты кровотечений, потребовавших трансфузии эритроцитарной массы, в случае приема варфарина на фоне продолжающейся плановой терапии аспирином 75 мг/сутки в связи с сопутствующей патологией (5% vs 0%, соответственно,  $p=0,50$ ) [61].

В связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований с достаточным количеством участников, оптимальные подходы к профилактической антикоагулянтной терапии до настоящего времени не определены в полном объеме [62]. Более того, остается неясным, следует ли использовать данную терапию у пациентов с НС, не связанным с мембранозной нефропатией. В соответствии с рекомендациями KDIGO профилактическая антикоагулянтная терапия НМГ или варфарином показана пациентам в течение всего времени манифестации выраженного НС вследствие идиопатической мембранозной нефропатии (альбумин сыворотки крови  $< 20-25$  г/л) в сочетании с 1 или более факторами риска развития ВТО (протеинурия  $> 10$  г/24 ч, ин-

декс массы тела  $>35$  кг/м<sup>2</sup>, семейный анамнез тромбозомболических осложнений, документированные генетические маркеры тромбофилии, хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA, длительная иммобилизация, недавние ортопедические или абдоминальные оперативные вмешательства (уровень рекомендаций 2C) [63, 64].

Согласно рекомендациям Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России, показанием для начала профилактической антикоагулянтной терапии являются тяжелый НС, альбумин сыворотки крови ниже 20 г/л, наличие дополнительных факторов риска (тромбозы в анамнезе, иммобилизация, ожирение с индексом массы тела  $>35$  кг/м<sup>2</sup>) [65].

Противопоказаниями к профилактической антикоагулянтной терапии являются некомплаентность пациента или его «хрупкий» статус, геморрагический синдром, тромбоцитопения III, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, геморрагический инсульт, а также генетические нарушения, затрагивающие метаболизм варфарина [63]. Следует помнить о потенциальном риске развития антикоагулянт-зависимой нефропатии, проявляющейся присоединением микро-макрогематурии и развитием острого почечного повреждения на фоне приема антагонистов витамина К или пероральных антикоагулянтов у пациентов с ХБП и без нее [66].

В целях безопасности назначения антикоагулянтов следует оценивать факторы риска геморрагических осложнений по шкалам ATRIA или HAS-BLED. Шкала риска кровотечений (AntiCoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation), предложенная M.C. Fang и соавт. (2011), включает в себя следующие параметры: анемия и ХБП 4-5 (по 3 балла), возраст 75+ (2 балла), АГ, инсульт или кровотечение в анамнезе (по 1 баллу) [67]. Шкала риска больших кровотечений HAS-BLED, разработанная R. Pisters и соавт. (2010), имеет большее число факторов риска: неконтролируемая АГ 2-3 степени, сывороточный креатинин более 200 мкмоль/л, цирроз печени или гипербилирубинемия  $>2$  значений верхней границы нормы (ВГН) или повышение АсАТ/АлАТ  $>3$  ВГН, инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильный МНО, возраст  $>65$  лет, алкоголь, медикаменты, увеличивающие риск кровотечений (антитромбоцитарные препараты и НПВП – все по 1 баллу) [68]. В случае даже умеренного риска (4 балла по шкале ATRIA или 2 балла по шкале HAS-BLED) нужно избегать параллельного назначения дезагрегантов, за исключением прямых показаний к их назначению, например при сопутствующем ОКС [61]. При этом в общей популяции шкала риска кровотечений ATRIA уступала по предсказанию риска кровотечений шкале риска больших кровотечений HAS-BLED [69]. Однако до сих пор нет полной ясности по применению данных шкал у пациентов с НС [39]. Профилактическая антикоагулянтная терапия, по данным ретроспек-

тивного исследования, включавшего 898 больных с мембранозной нефропатией, показала снижение риска ВТО в 4,5 (при гипоальбуминемии  $<30$  г/л) и 13,1 раза (при гипоальбуминемии  $<20$  г/л) для низкого риска кровотечений, и в 5 раз (при гипоальбуминемии  $<20$  г/л) для промежуточного риска кровотечений. Высокий риск кровотечений, даже при гипоальбуминемии ниже 20 г/л, не давал никаких преимуществ профилактической антикоагулянтной терапии [70].

Для решения вопроса о необходимости проведения профилактической антикоагулянтной терапии первичного мембранозного гломерулонефрита конференцией KDIGO по спорным вопросам диагностики и терапии гломерулярных заболеваний, состоявшейся 17-19 ноября 2017 года, рекомендован онлайн-калькулятор, использующий шкалу кровотечений ATRIA, расположенный на странице North Carolina School of Medicine (<https://www.med.unc.edu/gntools/index.html>) [47, 71]. С целью профилактики ВТО используется антагонист витамина К (варфарин), в качестве его альтернативы применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактических дозах. Применение последних оправдано в связи тем, что дефицит антитромбина III вследствие его потери с мочой может быть причиной гепаринорезистентности на фоне использования нефракционированного гепарина (НФГ) у пациентов с НС [18]. НМГ требуют коррекции дозы при клиренсе креатинина меньше 30 мл/мин. НМГ и варфарин в качестве профилактической антикоагулянтной терапии не сравнивались с друг с другом ни в одном клиническом исследовании [39]. Стартовая доза варфарина у пациента с ХБП не должна превышать 5 мг в сутки с целевым уровнем МНО – 2,0-3,0. Первый контроль МНО должен быть проведен после приема первых двух доз препарата, с дальнейшим определением 3 раза в неделю в течение первого месяца, а затем 1 раз в 2 недели [72], что связано с колебаниями связывания варфарина с белками крови на фоне меняющегося уровня альбуминемии. Длительность терапии варфарином должна быть адаптирована к конкретному пациенту с индивидуальным учетом факторов риска тромботических осложнений и продолжаться, по меньшей мере, все то время, пока сохраняется гипоальбуминемия  $<30$  г/л [39]. Профилактическое применение прямых оральных антикоагулянтов описано только у 3 пациентов с НС. Использование ривароксабана в качестве профилактики у 1 пациента с НС вследствие волчаночного нефрита не смогло предотвратить развития новых инфарктов селезенки [73], в то же время отсутствовали какие-либо тромботические осложнения на фоне 8-недельной и 3-месячной терапии аписабаном у 2 пациентов с мембранозной нефропатией и болезнью минимальных изменений [74]. При этом остается невыясненным влияние гипоальбуминемии на эффективность ксабанов, в фар-

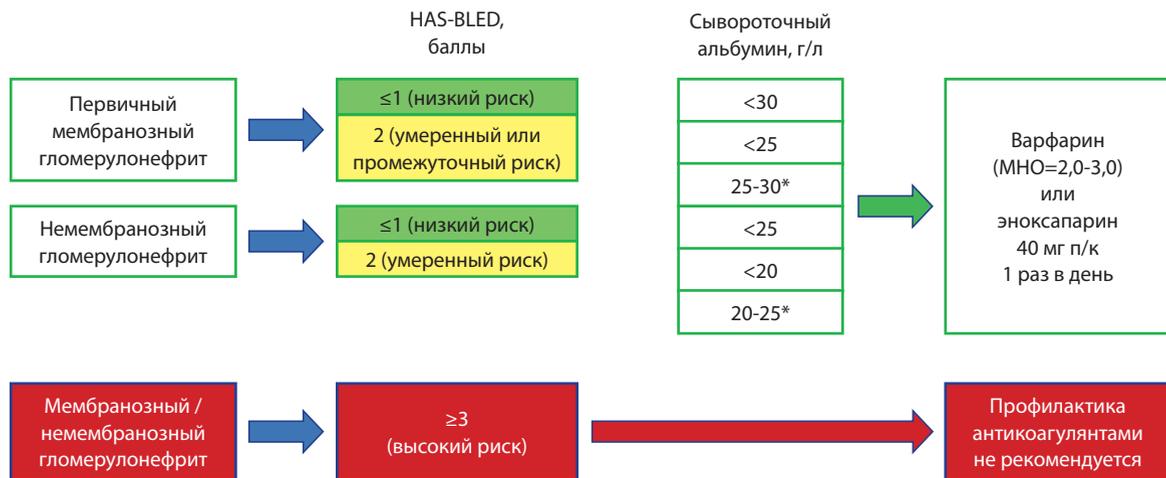


Рис. 2. Схема профилактической антикоагулянтной терапии НС (Адаптировано из [39])

\* –  $\geq 1$  дополнительного фактора риска (протеинурия  $>10$  г/24 ч, индекс массы тела  $>35$  кг/м<sup>2</sup>, семейный анамнез тромбозных осложнений, документированные генетические маркеры тромбофилии, хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA, длительная иммобилизация, недавние ортопедические или абдоминальные оперативные вмешательства)

Fig. 2. Scheme of NS prophylactic anticoagulant therapy (Adapted from [39])

\* –  $\geq 1$  additional risk factor (proteinuria  $>10$  g/24 h, body mass index  $>35$  kg/m<sup>2</sup>, family history of thromboembolic complications, documented genetic markers of thrombophilia, NYHA III-IV, prolonged immobilization)

макокинетики которых важное место занимает связывание с белками крови (ривароксабан – 92-95% / апиксабан – 92-94% > эдоксабан – 55%). В целом, данный класс препаратов следует принимать во внимание при непереносимости, неэффективности или отказе от использования варфарина или НМГ, однако эффективность и безопасность их профилактического использования при НС нуждается в дальнейшем изучении [74].

Современные клинические рекомендации по антикоагулянтной профилактике ВТО при НС не учитывают наличие генетических и приобретенных маркеров тромбофилии, опираясь только на уровень сывороточного альбумина и суточной протеинурии [63]. Ниже представлены алгоритмы профилактической антикоагулянтной терапии, один из которых предложен австралийскими нефрологами R. Lin и соавт. (2019) [39] (рис. 2), другой – американскими специалистами J. Radhakrishnan и соавт. (2020) [75] (рис. 3).

Решение о профилактической антикоагулянтной терапии НС должно основываться на морфологическом варианте нефропатии, оценке риска кровотечения и уровне сывороточного альбумина [39, 75].

Использование статинов у больных с НС достоверно снижало риск ВТО, что было показано в ретроспективном одноцентровом когортном исследовании M. Resh и соавт. (2011) [76].

Роль аспирина в профилактике тромботических осложнений НС остается неясной. У 46% пациентов с мембранозной нефропатией развивались ВТО, несмотря на прием антитромбоцитарных препаратов [28]. Показанием к его использованию следует счи-

тать профилактику артериальных тромботических осложнений у больных с мембранозной нефропатией, сывороточным альбумином ниже 32 г/л и сопутствующим очень высоким сердечно-сосудистым риском [77].

## Терапия ВТО при НС

Решающим в лечении ВТО при НС является эффективная терапия НС. Современные клинические рекомендации по лечению НС, совместно разработанные Японской рабочей группой по изучению нефротического синдрома и Японским обществом нефрологов, опубликованные в 2014 году, не содержат информации об особенностях терапии ГКС у пациентов с уже развившимися тромботическими осложнениями [2]. Принимая во внимание ассоциацию ВТО со стероид-резистентностью и стероид-зависимостью, целесообразно использование комбинированной терапии (ингибиторы кальциневрина, ритуксимаб или ЛПНП-аферез), позволяющей уменьшить дозу преднизолона и сократить сроки достижения ремиссии [2]. Наличие тромботических осложнений требует терапии НМГ в терапевтических дозах и варфарином [63].

До настоящего времени остается неясным, эффективнее ли НМГ в сравнении с НФГ у больных с НС и ВТО и какова их оптимальная доза, поскольку сравнительных исследований не проводилось. Наличие венозного тромбоза любой локализации на фоне НС требует лечебных доз НМГ с целью профилактики дальнейшего усиления тромбообразования и профилактики ВТО [78], с последующим

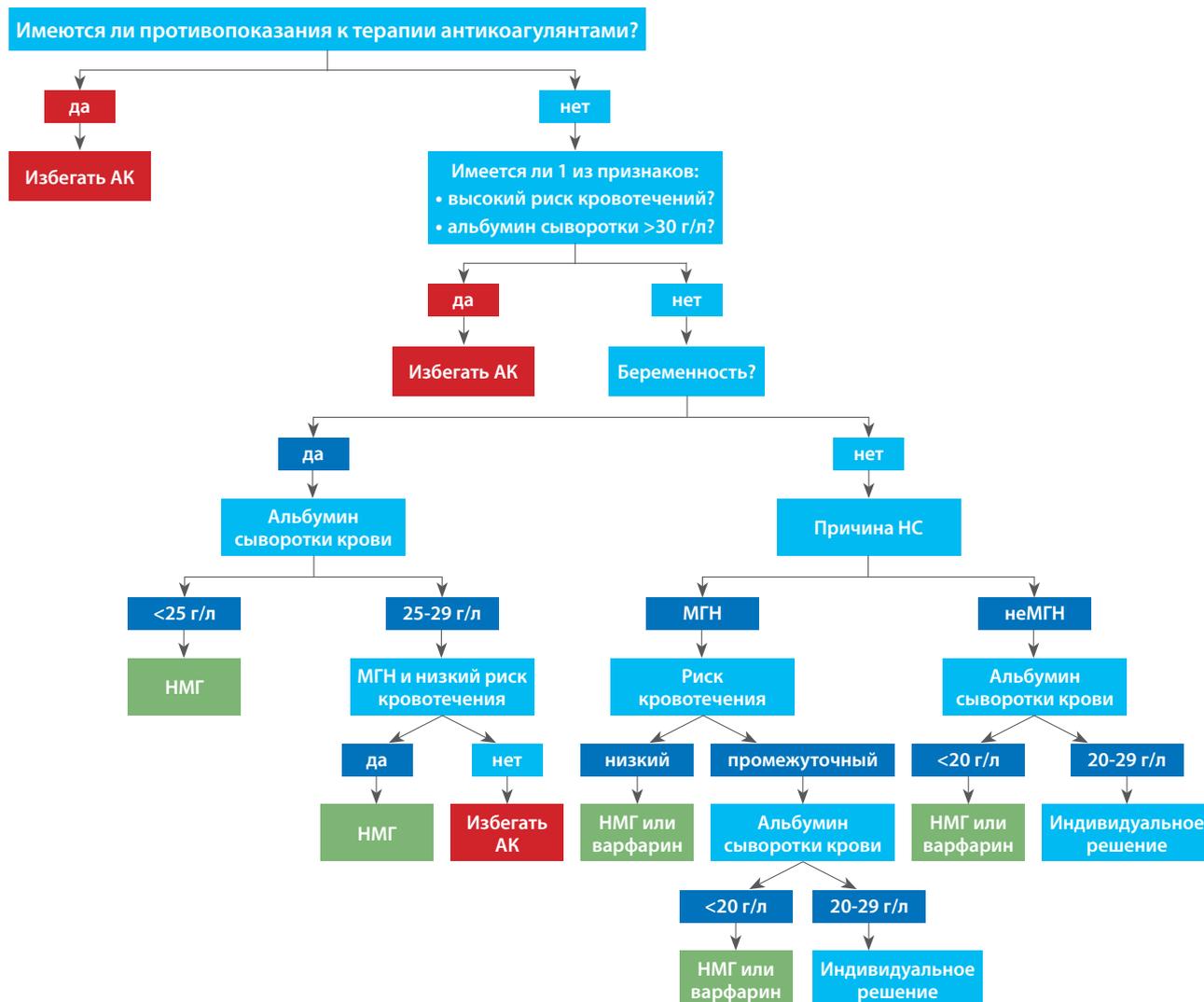


Рис. 3. Схема профилактической антикоагулянтной терапии НС (Адаптировано из [75])

АК – антикоагулянт; МГН – мембранозный гломерулонефрит; не МГН – немембранозный гломерулонефрит; НМГ – низкомолекулярный гепарин

Fig. 3. NS prophylactic anticoagulant therapy (Adapted from [75])

MGN – membranous glomerulonephritis; not MGN – non-membranous glomerulonephritis; LMWH – low molecular weight heparin

переходом на варфарин и проведением лабораторного контроля МНО, описанного выше (целевой уровень МНО-2,0-3,0) [42]. В случае длительной терапии НМГ при невозможности назначения варфарина целесообразно периодическое исследование активности анти-Ха [79]. Длительность терапии варфарином составляет 6-12 месяцев и определяется разрешением НС, присутствием других факторов риска тромботических осложнений [80].

Эффективность прямых оральных антикоагулянтов в лечении тромботических осложнений при НС остается противоречивой и малоизученной [39]. Ряд авторов показали их неэффективность при ТГВ (ривароксабан) [81], развитие тромбоза почечной вены (ривароксабан) [82] и других ВТО (апиксабан) [83], потребовавших перевода на стандартную антикоагулянтную терапию. В то же время, была показана

эффективность ривароксабана в лечении ВТО [84], эдоксабана – в терапии тромбоза почечной вены [85], дабигатрана – в лечении каротидной тромбоэмболии при мембранозной гломерулопатии [86] при неэффективности варфарина у пациентов с НС. Однако суждение об эффективности и неэффективности данного класса препаратов базируется лишь на описании единичных случаев [39]. Представлено только одно рандомизированное клиническое исследование, сравнившее терапевтическую эффективность НМГ и ривароксабана у 16 пациентов с ВТО на фоне НС (болезнь минимальных изменений – 43,8%, мембранозная нефропатия – 25,0%, фокально-сегментарный гломерулосклероз – 12,5% и люпус-нефрит – 6,25%). Ривароксабан не уступал НМГ по эффективности и безопасности у данной группы пациентов [87]. Прямые оральные анти-

коагулянты можно было бы рассматривать в качестве альтернативы варфарину и НМГ в случае неэффективности и/или непереносимости последних или отказа от их применения при допустимой для их применения функции почек (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [39, 47]. Тромболитическая терапия использовалась при остром двустороннем тромбозе почечных вен, вовлечении нижней полой вены, но ее применение сопряжено с повышенным риском фатальных кровотечений [80]. В случае отсутствия эффекта от консервативной терапии используется хирургическая тромбоэктомия и чрескожная механическая тромбоэктомия [7, 80].

В случае развития тяжелой почечной недостаточности на фоне тромбоза почечной вены показано проведение заместительной почечной терапии (диализ) [7].

### Заключение

Тромботические и тромбоэмболические осложнения при НС имеют мультифакторное происхождение, их развитие определяется не только выраженностью гипоальбуминемии и протеинурии, но и параметрами гемостаза (дефицит антитромбина III), наследственными и приобретенными факторами тромбофилии, что требует их дальнейшего изучения и учета в определении тактики и длительности профилактики и терапии.

*Никто из авторов не имеет конфликта интересов.*

*None of the authors have interest conflicts.*

### Список литературы

1. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 816с.
2. Nephrology. Clinical guidelines. Under. ed. E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoy.- M.: GEOTAR-Media, 2016; 816 p.
3. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2014;20 (3):342-370.
4. Stoycheff N, Stevens LA, Schmid CH, et al. Nephrotic syndrome in diabetic kidney disease: an evaluation and update of the definition. Am J Kidney Dis. 2009;54(5):840-849.
5. AYousef A, AlSabow A, AlHelal B, et al. Glomerulonephritis histopathological pattern change. BMC Nephrol. 2020;21(1):186.
6. Qureshi M, Alabi F, Christian F, Romero C. The forgotten urinalysis: an integral part of unmasking thrombophilia. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2019;9(1):40-44.
7. Practical hemostasis and thrombosis / edited by NS. Key, M. Makris, D. Lillicrap. – 3rd ed. – Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc., 2017:477 p.
8. Kerlin BA, Ayoub R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome – associated thromboembolic disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(3):513-520.
9. Al Azzawi HF, Obi OC, Safi J, et al. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. Int J Crit Illn Inj Sci. 2016;6(2):85-88.
10. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. J Thromb Haemost 2014;12(9):1449-1454.
11. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M, et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(3):478-483.
12. Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. Терапевтический архив. 2020; 92 (6): 105-116.
13. Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L. Thromboembolic complications of nephrotic syndrome. Therapeutic archive. 2020;92(6):105-116.
14. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. Kidney Int. 2012; 81(2):190-195.
15. Glascock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. J Am Soc Nephrol. 2007;18(8):2221-2225.
16. Rayer P. Traité des maladies des reins et des altérations de la sécrétion urinaire. Paris: J.-B. Bailliére, 1839-1841.
17. Ismail G, Obrişcă B, Jurubiță R, et al. Inherited risk factors of thromboembolic events in patients with primary nephrotic syndrome. Medicina (Kaunas). 2020;56(5):242. doi: 10.3390/medicina56050242.
18. Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Тромбоз почечных вен. Клиническая нефрология. 2012;1:4-9.
19. Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. Renal vein thrombosis. Clin Nephrol. 2012;1:4-9.
20. Wang YC, Chuang FR, Lee WC, et al. Low-molecular-weight heparin successfully used to treat a nephrotic patient complicated by superior mesenteric vein thrombosis and portal vein thrombosis. Med Princ Pract. 2011;20(2):196-199.
21. Fabal IH, McClelland P, Hay CRM, Bell GM. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. Postgrad Med J. 1994;70(830):905-909.
22. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. Circulation 2008;117(2):224-230.
23. Pallari R, Sunggeun L, Baumstein D, Mendoza RC, Chaudhari A. Stroke in a young woman as a presenting manifestation of membranous nephropathy. Am J Ther. 2016;23(3):e950-954.
24. Mirrahimov AE, Ali AM, Barbaryan A, Prueksaritanond S, Hussain N. Primary nephrotic syndrome in adults as a risk factor for pulmonary embolism: an up-to-date review of the literature. Int J Nephrol. 2014;2014:916760.
25. Khanna A. Undiagnosed and unsuspected nephrotic

syndrome in a young adult presenting as submassive pulmonary embolism. *Chest*. 2016;149(4):A506.

24. Rankin AJ, McQuarrie EP, Fox JG, Geddes CC, MacKinnon B, Scottish Renal Biopsy R. Venous thromboembolism in primary nephrotic syndrome – is the risk high enough to justify prophylactic anticoagulation? *Nephron*. 2017;135(1):39-45.

25. Li S-J, Guo J-Z, Zuo K, et al. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome – a prospective study. *Thromb Res*. 2012;130(3):501-505.

26. Kayali F, Najjar R, Aswad F, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med*. 2008;121(3):226-230.

27. Bakhtanar K, Mahmoodi B. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation*. 2008;117(2):224-30.

28. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(1):43-51.

29. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(10):1771-1778.

30. Maas RJ, Deegens JK, Beukhof JR, et al. The clinical course of minimal change nephrotic syndrome with onset in adulthood or late adolescence: A case series. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):637-646.

31. Fenton A, Smith SW, Hewins P. Adult minimal-change disease: observational data from a UK centre on patient characteristics, therapies, and outcomes. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):207.

32. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(7):651-658.

33. Gyamlani G, Molnar MZ, Lu JL, et al. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(1):157-164.

34. Yang Y, Lv J, Zhou F, et al. Risk factors of pulmonary thrombosis/embolism in nephrotic syndrome. *Am J Med Sci*. 2014;348(5):394-398.

35. Kumar S, Chapagain A, Nitsch D, et al. Proteinuria and hypoalbuminemia are risk factors for thromboembolic events in patients with idiopathic membranous nephropathy: an observational study. *BMC Nephrol* 2012;13(1):107.

36. Ismail G, Mirvescu G, Ditoiu AV, et al. Risk factors for predicting venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: focus on hemostasis-related parameters. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(4):787-792.

37. Gordon-Cappitelli J, Choi MJ. Prophylactic anticoagulation in adult patients with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(1):123-125.

38. Shinkawa K, Yoshida S, Seki T, Yanagita M, Kawakami K. Risk factors of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 1-8. doi:10.1093/ndt/gfaa134 (<https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa134>)

39. Lin R, McDonald G, Jolly T, Batten A, Chacko B. A systematic review of prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep*. 2019;5(4):435-447.

40. Zhang LJ, Zhang Z, Li SJ, et al. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology*. 2014;273(3):897-906.

41. Harza M, Ismail G, Mitroi G, et al. Histological diagnosis and risk of renal vein thrombosis and other thrombotic complications in primitive nephrotic syndrome. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(3):555-560.

42. Inaki H, Neshige S, Hara N, et al. Cerebral venous thrombosis as a complication of nephrotic syndrome – a case report and literature review. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014;54(6):495-501.

43. Nakayama T, Mitsuno R, Torimitsu T, et al. Difficulty in managing nephrotic syndrome-associated cerebral venous thrombosis. *CEN Case Rep*. 2021;10(1):132-138.

44. Downie E, Diep J, Sungala N, Wong J. IgM nephropathy complicated by cerebral venous sinus thrombosis: a case study. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1):390. doi:10.1186/s12882-020-02048-5 (<https://doi.org/10.1186/s12882-020-02048-5>)

45. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int*. 2016;89(5):1111-1118.

46. Zou PM, Li H, Cai JF, et al. A cohort study of incidences and risk factors for thromboembolic events in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Chin Med Sci J*. 2018;33(2):91-99.

47. Floege J, Barbour SJ, Catram DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(2):268-280.

48. Huang MJ, Wei RB, Wang ZC, et al. Mechanisms of hypercoagulability in nephrotic syndrome associated with membranous nephropathy as assessed by thromboelastography. *Thromb Res*. 2015;136(3):663-668.

49. Garcia Moreira V, Beridze Vaktangova N, Martinez Gago MD, et al. Overestimation of albumin measured by bromocresol green vs bromocresol purple method: Influence of acute-phase globulins. *Lab Med*. 2018;49(4):355-361.

50. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *Oncology* 2017;22(2):199-207.

51. Sabin M, Ozkurt S, Degirmenci NA, et al. Assessment of genetic risk factors for thromboembolic complications in adults with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2013;79(6):454-462.

52. Beyan C. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2013;80(4):311.

53. Menon S. Acute kidney injury in nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2019;6:428.

54. Johannesdottir SA, Horváth-Pubó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):743-52.

55. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(10):956-958.

56. Li S-J, Tu YM, Zhou CS, et al. Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(2):212-217.

57. Stevens SM, Woller SC, Bauer K, et al. Guidance for the

evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):154-164.

58. *Mazhar HR, Aeddula NR*. Renal vein thrombosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

59. *Yang GF, Schoepf UJ, Zhu H, et al*. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome: imaging spectrum. *Acta Radiol*. 2012;53(10):1186-1194.

60. *Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, et al*. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron*. 1995;69(1):20-28.

61. *Keldal S, Nykjær KM, Gregersen JW, Birn H*. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. *BMC Nephrol*. 2019; 20(1):139. doi:10.1186/s12882-019-1336-8 (<https://doi.org/10.1186/s12882-019-1336-8>).

62. *Pincus KJ, Hynicka LM*. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother*. 2013;47(5):725-734.

63. *Cattran DC, Feehally J, Cook HT, et al*. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012; Suppl 2: 139-274.

64. *Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al*. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(3):403-441.

65. *Смирнов А.В., Доброуравов В.А., Сиповский В.Г. и др.* Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу болезни минимальных изменений у взрослых. *Нефрология*. 2014;18(4):68-92.

*Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Sipovsky V.G. et al*. Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prognosis of the disease of minimal changes in adults. *Nephrology*. 2014;18(4):68-92.

66. *Kalaitzidis RG, Duni A, Liapis G, et al*. Anticoagulant-related nephropathy: a case report and review of the literature of an increasingly recognized entity. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(8):1401-1407.

67. *Fang MC, Go AS, Chang Y, et al*. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401.

68. *Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al*. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100.

69. *Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M*. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Respir J*. 2015;45(1):201-210.

70. *Lee T, Biddle AK, Lionaki S, et al*. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2014;85(6):1412-1420.

71. *Nachman P, Reich HN*. Prophylactic anticoagulation in patients with membranous nephropathy: A decision analysis. University of North Carolina School of Medicine website. <https://www.med.unc.edu/gntools/index.html>. Accessed February 01, 2021.

72. *Reinecke H, Engelbertz C, Schabitz WR*. Preventing

stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke*. 2013;44(10):2935-2941.

73. *Basu A, Jain S, Patel D, et al*. Failure of anticoagulation in a case of nephrotic syndrome with recurrent thromboembolism. *Chest*. 2015;148(4):983A.

74. *Sexton DJ, de Freitas DG, Little MA, et al*. Direct-acting oral anticoagulants as prophylaxis against thromboembolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep*. 2018;3(4):784-793.

75. *Radbakrishnan J, Glascock RJ, Rovin BH, Lam AQ*. Hypercoagulability in nephrotic syndrome. UptoDate2020. [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=NEPH%2F121272&topicKey=NEPH%2F3043&search=nephrotic%20syndrome,%20thrombosis&rank=1~150&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=NEPH%2F121272&topicKey=NEPH%2F3043&search=nephrotic%20syndrome,%20thrombosis&rank=1~150&source=see_link). Accessed February 01, 2021.

76. *Resh M, Mahmoodi BK, Navis GJ, et al*. Statin use in patients with nephrotic syndrome is associated with a lower risk of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2011;127(5): 395-399.

77. *Hofstra JM, Wetzels JFM*. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int*. 2016;89(5):981-983.

78. *Wagoner RD, Stanson AW, Holley KE, et al*. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome: incidence and significance. *Kidney Int*. 1983;23(2):368-374.

79. *Wei MY, Ward SM*. The anti-factor Xa range for low molecular weight heparin thromboprophylaxis. *Hematol Rep*. 2015;7(4):5844.

80. *Ghaby P, Iliopoulos J, Ahmad M*. Acute bilateral renal vein thrombosis diagnosis and management: a case report. *J Surg Case Rep*. 2020; 2020(8):rjaa238. [39]

81. *Li Y, Chen Y, Qi X, et al*. Poor response to rivaroxaban in nephrotic syndrome with acute deep vein thrombosis: A case report. *Medicine*. 2019;98(31):e16585.

82. *Han T, Han C, The Z*. Warfarin vs new oral anticoagulant in primary adult nephrotic syndrome associated venous thromboembolism. *Nephrol*. 2017;22(Suppl 3):64.

83. *Reynolds ML, Nachman PH, Mooberry MJ, Crona DJ, Derebail VK*. Recurrent venous thromboembolism in primary membranous nephropathy despite direct Xa inhibitor therapy. *J Nephrol*. 2019;32(4):669-672.

84. *Dupree LH, Reddy P*. Use of rivaroxaban in a patient with history of nephrotic syndrome and hypercoagulability. *Ann Pharmacother*. 2014;48(12):1655-1658.

85. *Shimada Y, Nagaba Y, Nagaba H, et al*. Edoxaban was effective for treating renal vein thrombosis in a patient with nephrotic syndrome. *Intern Med*. 2017;56(17):2307-2310.

86. *Sasaki Y, Raita Y, Uehara G, Higa Y, Miyasato H*. Carotid thromboembolism associated with nephrotic syndrome treated with dabigatran. *Case Rep Nephrol Urol*. 2014;4(1):42-52.

87. *Zhang L, Zhang H, Zhang J, et al*. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome and low AT-III: A pilot study. *Exp Ther Med*. 2018;15(1):739-744.

Дата получения статьи: 06.03.2021

Дата принятия к печати: 14.07.2021

Submitted: 06.03.2021

Accepted: 14.07.2021