

Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома

Л.А. Боброва¹, Н.Л. Козловская^{2,3}¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены сведения о тромботических осложнениях нефротического синдрома (НС). Рассмотрены вопросы патогенеза гиперкоагуляционных нарушений, ведущих к тромбозам венозного и артериального сосудистого русла. Обсуждается дисбаланс между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами вследствие потери с мочой естественных антикоагулянтов, чему способствует нарушение избирательной проницаемости клубочкового фильтра, приводящее к утечке высокомолекулярных белков, по крайней мере размером с альбумин, депрессии фибринолиза, избыточного синтеза печенью факторов плазменного звена гемокоагуляции и активации тромбоцитов. Приводятся новые данные о роли в процессах тромбообразования при НС эндотелиальных микрочастиц с высокой протромбогенной активностью, попадающих в системную циркуляцию из поврежденных клеток эндотелия капилляров клубочка, что может превратить локально-почечную гиперкоагуляцию, сопровождающую процесс иммунного воспаления в почке, в генерализованную и способствовать таким образом развитию тромбозов. Рассмотрены наиболее частые и прогностически неблагоприятные варианты артериальных и венозных тромбозов, описаны их основные, общие факторы риска, а также индивидуальные, отличающиеся у разных пациентов. Обсуждаются показания и режим профилактической антикоагулянтной терапии и продолжительность лечения тромбозов при НС. Подчеркивается, что принятие решения о том, когда и как проводить антикоагулянтную терапию пациенту с НС, представляет собой сложную задачу для врачей.

Ключевые слова: нефротический синдром, тромбоэмболизм, венозный тромбоз, артериальный тромбоз.

Для цитирования: Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 105–116. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667

Thromboembolic complications in nephrotic syndrome

Л.А. Bobrova¹, N.L. Kozlovskaya^{2,3}¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;³Yeramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

This review devoted to the nephrotic syndrome (NS) subsequent thrombotic outcomes. The pathogenesis of hypercoagulation disorders that cause venous and arterial vascular system thrombosis are studied. Discussed procoagulant and anticoagulant mechanisms imbalance due to the anticoagulants natural urinal loss, affected by disfunction of the glomerular filter selective permeability, leading to high molecular weight liver-derived proteins (at least of the albumin size) leakage, fibrinolysis depression, excessive liver synthesis of plasma clotting cascade factors and platelet activation. Presented new data on the thrombogenesis at NS concerning the role of endothelial microparticles with high prothrombotic activity that go from damaged glomerulus endothelial capillary cells into the systemic circulation, which can turn the local renal hypercoagulation (concomitant to the kidney immune inflammation process) into the generalized, working towards the thrombosis development. The most frequent adverse variants of arterial and venous thromboses are studied, specified their basic and general risk factors, as well as individual, varying in different patients. Indications and prophylactic anticoagulant therapy regimen and thrombosis treatment duration in patients with NS are discussed. It also stressed that the decision on time and method of anticoagulant therapy for a NS patients is still a challenge for healthcare providers.

Keywords: nephrotic syndrome, thromboembolism, venous thrombosis, arterial thrombosis.

For citation: Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 105–116. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667

АСК – ацетилсалициловая кислота

АТ – артериальный тромбоз

АТШ – антитромбин III

АФС – антифосфолипидный синдром

БМИ – болезнь минимальных изменений

ВТ – венозный тромбоз

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГКС – глюкокортикостероиды

ГН – гломерулонефрит

ИБС – ишемическая болезнь сердца

МН – мембранозная нефропатия

МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НС – нефротический синдром

ОИМ – острый инфаркт миокарда

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССК – сердечно-сосудистые катастрофы

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТПВ – тромбоз почечных вен

ТЭ – тромбоемболия

ТЭЛА – тромбоемболия легочной артерии

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

Введение

Тромбозы и тромбоэмболии (ТЭ) часто встречаются в практике клинициста любой медицинской специальности и

во многих случаях определяют течение и исход заболеваний. Нередкие в клинической практике современного врача-нефролога тромботические эпизоды являются либо непосредственной причиной нефропатии, либо осложняют течение

Таблица 1. Тромбозы в практике нефролога

Тромботические осложнения НС
ТПВ
Тромбоз почечных артерий
Тромботические микроангиопатии (гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, катастрофический АФС)
Нефропатия, ассоциированная с АФС
АТ и ВТ у больных с хронической болезнью почек 3–5-й стадии (до начала диализной терапии)
Тромбозы сосудистого доступа (временного доступа и артериовенозной фистулы)
Тромбозы у больных, получающих лечение программным гемодиализом
Тромбоз сосудов трансплантата
Тромботическая микроангиопатия трансплантата
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при urgentных нефрологических ситуациях

болезни почек. Развитие тромбозов возможно как в крупных артериях и венах, так и сосудах малого калибра (тромботическая микроангиопатия); **табл. 1.**

Венозные (ВТ) и артериальные тромбозы (АТ) различных локализаций у нефрологических больных чаще всего представляют собой осложнение нефротического синдрома (НС).

НС – это клинико-лабораторный симптомокомплекс, которым проявляется тяжелое повреждение клубочков почек. Наличие НС констатируют на основании массивной протеинурии (у взрослых – более 3,0–3,5 г/сут, у детей – более 50 мг/кг в сутки), приводящей к нарушению белкового (гипоальбуминемия, гипопропротеинемия, диспротеинемия) и липидного (гиперлипидемия, липидурия) обмена и отекам разной выраженности.

НС – самое частое проявление тяжелой гломерулярной патологии, причиной которой являются первичный гломерулонефрит – ГН [мембранозная нефропатия (МН), болезнь минимальных изменений (БМИ), очаговый сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и мембранопротрофирующий ГН (МППГ) и др.], ГН при системных заболеваниях (системная красная волчанка, системные васкулиты и др.), а также амилоидоз, диабетическая нефропатия, лекарственная патология почек, злокачественные новообразования, инфекции [1, 2].

Осложнения НС можно разделить на две основные группы: непосредственно связанные с болезнью и ассоциированные с проводимым медикаментозным лечением. Тромбозы и ТЭ, осложняющие НС, наряду с инфекциями в настоящее время следует считать наиболее серьезными осложнениями, поскольку их развитие ассоциировано с высоким риском неблагоприятного исхода [3–5].

Любой тромбоз, и ВТ, и АТ, возникает как результат внутрисосудистого свертывания крови, приводящего к образованию тромба, который препятствует кровотоку. Когда весь тромб или его часть отрывается и, мигрируя по сосудистому руслу с током крови, вызывает окклюзию сосуда, соответствующего ему по диаметру, блокируя приток крови к жизненно важным органам, возникает эмболия. Оба явления в совокупности называются тромбоэмболизмом.

Развитие гиперкоагуляционного состояния является одним из серьезных клинических проявлений НС, ассоции-

рованных с повышенным риском венозной и артериальной ТЭ у этих пациентов [2]. Впервые связь развития тромбоза с НС установлена в 1840 г. выдающимся французским врачом Р. Рауер, который в монографии «Болезни почек» представил 7 аутопсийных наблюдений тромбоза почечных вен (ТПВ), причем 2 из описанных больных при жизни имели НС [6]. С тех пор признано, что ТЭ, ассоциированная с НС, может наблюдаться практически в любом крупном кровеносном сосуде [7]. До разработки иммуносупрессивных схем, способных эффективно индуцировать ремиссию НС, тромбоэмболические осложнения обсуждались во многих работах [8, 9], но и сегодня, несмотря на возможности современной антикоагулянтной и тромболитической терапии, способной снизить смертность от ТЭ, последняя остается распространенным осложнением НС у взрослых больных с заболеваниями почек [10, 11].

Тромботические осложнения НС многообразны. Самыми частыми являются венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) и прежде всего тромбозы глубоких вен (ТГВ), ТЭ ветвей легочной артерии (ТЭЛА) и ТПВ. АТ осложняют течение НС значительно реже, хотя сегодня имеются описания тромбозов как периферических, так и центральных артерий, в том числе и коронарных [12]. Частота венозной и артериальной ТЭ варьирует в широких пределах, что объясняется отсутствием проспективных исследований и недостаточной диагностикой. В некоторых случаях тромбозы, особенно венозные, – первая причина обращения пациента за медицинской помощью, и в ходе обследования выявляются признаки НС [12–14]. В большинстве случаев при НС наблюдается бессимптомное течение тромбозов, и зачастую они являются случайной находкой, однако в последние годы более широкое использование визуализирующих методов исследования и совершенствование технологий позволили улучшить диагностику тромбозов. Это имеет большое клиническое значение, поскольку рецидивирующие тромбоэмболические осложнения при НС, главным образом ТЭЛА, могут стать непосредственной причиной смерти больных, частота которой через 30 дней после эпизода ВТЭО достигает 12% [15]. Следовательно, раннее выявление и соответствующее лечение этих осложнений позволяют улучшить исходы для пациентов с НС.

Сведения об авторах:

Козловская Наталья Львовна – д.м.н., проф., каф. внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН, рук. Центра помощи беременным женщинам с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-4275-0315

Контактная информация:

Боброва Лариса Александровна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(903)730-70-97; e-mail: mrlee2005@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6265-4091

Таблица 2. Факторы риска тромбозов при НС

Генетическая предрасположенность
Тромбозы в анамнезе
Ожирение
Тяжелая сердечная недостаточность
Альбумин сыворотки крови <20 г/л
Хирургические вмешательства
Имобилизация
МН
Повышенный липопротеин (а)
Антифосфолипидные антитела
Центральный венозный катетер
Гиповолемия
Использование диуретиков или ГКС

Эпидемиология. Тромботические осложнения в разных популяциях больных НС. Клинические предикторы развития тромботических осложнений при НС

Эпидемиология НС-ассоциированной ТЭ существенно различается у детей и взрослых, между «первичными» и «вторичными» причинами НС, а также зависит от морфологического варианта нефропатии. Важными потенциальными маркерами риска развития тромбоза могут быть возраст, выраженность гипопротеинемии и гипоальбуминемии, состояние функции почек, генетическая предрасположенность (табл. 2).

В целом развитие тромбозов значительно чаще отмечается у взрослых с НС, у которых частота ТЭ составляет примерно 25%, в то время как у детей – около 3% [2, 16, 17]. Однако частота ТЭ в каждой из этих групп варьирует не только в зависимости от морфологического варианта нефрита, приведшего к формированию НС, но и от некоторых других факторов. Например, в педиатрической практике ТЭ, по-видимому, более вероятна у детей с врожденным НС, т.е. развивается в первые 3 мес жизни (приблизительно 10%), тогда как у детей с МН или гистологически сходным процессом (класс V волчаночного нефрита) частота ТЭ составляет 25%, приближаясь к частоте, наблюдаемой у взрослых [16].

У взрослых оценка общей частоты ТЭ, по данным литературы, затруднена, поскольку ранние исследования сосредоточены только на изучении ТПВ. В более поздних работах изучалась либо частота тромбозов других локализаций, либо комбинация ТПВ с другими ВТ, либо корреляция между ТЭ и различными гистопатологическими вариантами НС. Тем не менее большинство литературных данных свидетельствует о том, что наибольшему риску развития ТЭ подвергаются взрослые пациенты с МН. Действительно, в этой подгруппе взрослых частота ТПВ может достигать 37%, в то время как кумулятивная заболеваемость при других гистологических вариантах нефритов (МППН, БМИ и фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС) составляет около 24% [17]. Патфизиологические механизмы явной склонности к ТЭ при МН до настоящего времени неизвестны.

Возраст является важным модификатором риска развития тромбозов как в общей популяции, так и у пациентов НС. У взрослых пациентов риск развития тромбоза в 7–8 раз

выше, чем у детей НС [2]. В настоящее время хорошо известно, что ТПВ у молодых пациентов (средний возраст 20 лет) чаще протекает остро с классическими симптомами, включающими боль в боку и макрогематурию [18]. У пациентов НС более старшего возраста (средний возраст 38 лет) чаще развивается хронический ТПВ, протекающий бессимптомно [18–20]. Для данной возрастной категории пациентов более вероятно развитие внепочечных ТЭ [19]. Как сказано выше, у детей врожденный НС ассоциируется приблизительно с 10% частотой развития тромбоземболических осложнений [21]. После первого года жизни риск развития ТЭ коррелирует с возрастом, причем отношение шансов увеличивается на 1,16 (95% доверительный интервал – ДИ 1,08–1,25) для каждого следующего года. Подростки, по-видимому, находятся в группе самого высокого риска, и отношение шансов составляет 8,59 (95% ДИ 3,31–22,28) для лиц в возрасте старше 12 лет по сравнению с детьми в возрасте ≤12 лет [16]. Эти данные согласуются с известной возрастной эпидемиологией ТЭ, наблюдаемой как у детей, так и у взрослых, констатирующей увеличение риска тромботических эпизодов с возрастом [22–24].

Как у взрослых, так и у детей ТЭ наиболее распространены на ранних стадиях НС. Имеющиеся исследования свидетельствуют о том, что у детей с НС 61% случаев тромботических эпизодов происходит в течение 3 мес после постановки диагноза НС [22], а медиана времени от постановки диагноза НС до первого эпизода тромбоза составляет 70,5 дня [16]. У взрослых большинство случаев венозной ТЭ происходит в течение первых 6 мес после постановки диагноза НС [2].

Абсолютный риск развития артериальной ТЭ у взрослых НС коррелирует с известными факторами риска атеросклеротической болезни, но остается примерно в 8 раз выше, чем в общей популяции, что позволяет предположить сильное влияние НС также и на риск развития артериальной ТЭ. Кроме того, риск как артериальной, так и венозной ТЭ у взрослых НС имеет вторичный пик примерно через 20 лет после диагностики НС, что, вероятно, связано в большей степени со старением, чем НС [2].

Оценка распространенности тромбозов как у взрослых, так и у детей НС до настоящего времени ограничена методическими трудностями, включая ретроспективный характер исследований, и практически отсутствием возможности проведения проспективных рандомизированных исследований, малыми размерами выборок, объективностью выявления тромбозов и различными методами визуализации, используемыми для их диагностики [18].

Причины повышенного риска тромботических осложнений у пациентов НС

Сегодня об особенностях изменения гемокоагуляционного потенциала при НС известно достаточно много, однако точные причины развития тромбоземболических осложнений до настоящего времени не установлены. Не вызывает сомнений связь гиперкоагуляционного состояния с особенностями самого НС. Повышенная проницаемость почечного фильтра для различных эндогенных веществ, не фильтрующихся через клубочковую мембрану в нормальных физиологических условиях, обуславливает потерю естественных антикоагулянтов, вызывая дисбаланс между про- и антикоагулянтным потенциалом крови при любом генезе НС. Таким образом, следует помнить, что нарушения в системе гемостаза, свойственные НС, развиваются независимо от его

этиологии. Тромбоэмболические осложнения при НС носят многофакторный характер, имеют сложный патогенез, центральные роли в котором принадлежат активации прокоагулянтных и депрессии антикоагулянтных механизмов [25]. Гиперкоагуляция отражает дисбаланс в коагуляционном гомеостазе, сформировавшийся вследствие потерь с мочой естественных антикоагулянтов и повышенного печеночного синтеза протромботических факторов. Эти изменения считаются основным механизмом, который приводит к повышенному риску ТЭ у пациентов НС. К сожалению, точные доказательства, подтверждающие это положение, отсутствуют, поскольку большинство исследований, посвященных изучению гемостаза при НС, проводились или до, или при уже развившемся тромбозе, а не в момент формирования тромба, что по понятным причинам невозможно осуществить в клинической практике.

Гиперкоагуляционные изменения при НС связаны с активацией плазменного звена гемокоагуляции, повышением вязкости цельной крови как за счет ее сгущения в результате гиповолемии, так и за счет гиперфибриногенемии, дефицита антитромбина III (АТIII) вследствие его потери с мочой, а также с нарушением фибринолиза.

Пациенты с НС имеют повышенную реактивность тромбоцитов и часто тромбоцитоз [26, 27]. Считается, что гиперактивации тромбоцитов способствуют несколько ключевых факторов. Во-первых, это повышение концентрации фактора фон Виллебранда, способствующее усилению адгезии тромбоцитов. Во-вторых, свойственные НС гиперфибриногенемия и гипертриглицеридемия, поддерживающие гиперфункцию тромбоцитов. В-третьих, потеря альбумина, сопровождающаяся увеличением свободной арахидоновой кислоты и образованием мощного индуктора агрегации тромбоцитов – тромбосана A_2 . Повышение концентрации липопротеидов низкой плотности приводит к усилению спонтанной агрегации тромбоцитов в кровотоке за счет токсического воздействия на клетки сосудистого эндотелия лизолецитина, которым богаты липопротеиды низкой плотности, что вызывает уменьшение продукции ими оксида азота [7, 28]. Интересно, что у пациентов НС может быть повышена и агрегация эритроцитов, которая также способствует тромбогенезу [29]. Этот феномен считается вторичным по отношению к гипоальбуминемии, уменьшению внутрисосудистого объема, дегидратации эритроцитов (вследствие гипернатриемии) и повышению уровня фибриногена [30].

На уровне плазменного звена системы свертывания крови к повышению тромбогенного потенциала приводит несколько причин. Для НС характерно снижение уровня АТIII, наиболее мощного эндогенного антикоагулянта, ответственного в том числе за активность гепарина, который ингибирует факторы свертывания II, VII, IX, X и XII. Считается, что главной причиной снижения уровня АТIII при НС является потеря его с мочой, вторичная по отношению к проницаемости клубочковой мембраны [3, 31]. Другой причиной может быть персистирующее субклиническое тромбообразование с потреблением АТIII [17]. Кроме того, у пациентов с НС возможно нарушение активности белка S, составляющего вместе с протейном С важную антикоагулянтную систему. Белок S является витамин К-зависимым кофактором белка С, инактивирующим факторы свертывания V и VIII. Интересно, что уровень белка S у пациентов с НС может быть повышен. Однако белок S присутствует в двух формах, свободной (активной) и связанной с белком (неактивной), причем с мочой у пациентов НС теряется именно активная форма [32]. В результате большая часть измеряемого белка S у пациентов НС представляет собой не-

активную белковосвязанную форму. Следует отметить, что некоторые естественные антикоагулянты, такие как белок С и ингибитор пути тканевого фактора, сохраняются у пациентов НС в физиологических концентрациях, что, как полагают, частично компенсирует прокоагулянтное состояние, наблюдаемое при НС [33]. Однако компенсаторное повышение уровня белка С и ингибитора пути тканевого фактора недостаточно для противодействия существующему гиперкоагуляционному состоянию и развитию тромбоза у пациентов НС.

Другой важной причиной формирования этого состояния у больных НС служит высокий уровень фибриногена, который, как считается, опосредован гипоальбуминемией, стимулирующей компенсаторный синтез фибриногена в печени. Последний, как упоминалось выше, усиливает реактивность тромбоцитов и агрегацию эритроцитов [30, 34]. Кроме того, пациенты НС имеют более высокие уровни факторов свертывания V и VII, α_2 -макроглобулина [34].

Наряду с активацией прокоагулянтных механизмов при НС отмечается снижение фибринолитической активности крови вследствие потери с мочой ключевого белка фибринолитической системы – плазмина, что усугубляется повышением уровня ингибитора активатора плазминогена I-го типа – естественного ингибитора превращения плазминогена в плазмин [35]. Кроме того, при помощи конфокальной сканирующей лазерной микроскопии установлено, что фибриновый сгусток, образованный «нефротической» плазмой, имеет измененную молекулярную структуру, оказавшуюся менее пористой, чем типичные тромбы. Потенциальное следствие этой «закрытой» структуры – меньшая проницаемость сгустка, делающая его более устойчивым к фибринолизу [36].

Еще одним фактором, с которым ассоциированы тромбозы при НС, является лекарственная терапия, главным образом глюкокортикостероидами (ГКС) и диуретиками. Следует отметить, что описания тромбозов у больных НС впервые появились с началом применения нефрологами преднизолона. Оказалось, что ГКС повышают концентрацию некоторых плазменных факторов свертывания, укорачивают активированное частичное тромбопластиновое и протромбиновое время, усиливая тем самым гиперкоагуляционные сдвиги, свойственные НС. Диуретики увеличивают гемокоагуляционный потенциал крови за счет повышения ее вязкости [3, 37].

В настоящее время есть предположения, что помимо описанных нарушений свертывания и фибринолиза в формировании гиперкоагуляционного состояния при НС могут принимать непосредственное участие клетки эндотелия капилляров клубочка. Повреждение эндотелия, особенно выраженное при ГН, способствует не только развитию протеинурии, но и изменению его фенотипа на прокоагулянтный, что приводит к усилению экспрессии цитокинов и выделению в межклеточное пространство огромного количества эндотелиальных микрочастиц. Эндотелиальные микрочастицы стимулируют образование тромбина за счет экспрессии тканевого фактора, запуская таким образом внешний путь каскада свертывания крови, и являясь каталитической поверхностью для ферментных протеазных комплексов каскада свертывания крови [38]. Если раньше считалось, что локально-почечная активация свертывания не влияет на развитие системной гиперкоагуляции, то открытие микрочастиц с их прокоагулянтными свойствами свидетельствует о возможности трансформации локального процесса в системный. С. Гао и соавт. в своем исследовании показали, что более высокий плазменный уровень циркули-

рых микрочастиц может способствовать повышению тромбогенного потенциала у пациентов НС, особенно в группе МН. Установлено, что экспрессия эндотелиальных частиц остается высокой независимо от выраженности гипоальбуминемии и дислипидемии [39], что согласуется и с клиническими данными, свидетельствующими о возможности возникновения ТЭ даже при небольшом снижении альбумина крови и отсутствии дефицита естественных антикоагулянтов. Происхождение эндотелиальных микрочастиц и механизмы их участия в развитии НС-ассоциированных тромбозов пока еще не расшифрованы. Уточнение этих вопросов позволит разработать современные методы более точной количественной оценки их уровня как в плазме, так и в ткани почки [38].

Несмотря на то, что роль отдельных компонентов системы гемостаза в развитии НС-ассоциированной ТЭ сегодня достаточно хорошо изучена, применяемые в клинической практике тесты их локальной оценки не отражают общий коагуляционный потенциал свертывающей системы крови. В этой связи внедрение тестов глобальной оценки системы гемостаза (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика) может иметь большое практическое значение. Однако исследования, посвященные определению общей активности системы гемостаза с использованием глобальных тестов при НС, единичны. Так, в работе М. Huang и соавт. изучались показатели тромбоэластографии у больных НС при МН в сравнении с пациентами, имеющими БМИ, и группой здоровых волонтеров. Оказалось, что пациенты НС в группах БМИ и МН характеризовались более коротким показателем времени R и более высоким углом α , MA, CI, чем здоровые взрослые, что отражает имеющуюся у пациентов НС тенденцию к гиперкоагуляции, наиболее выраженную у пациентов с МН [40].

С помощью другого интегрального теста – теста генерации тромбина A. Alsharidah и соавт. оценили активацию системы свертывания у 125 пациентов с первичным ГН, причина которого у 64 (51,2%) больных ФСГС, у 37 (29,6%) – МН, 14 (11,2%) – БМИ и 10 (8%) – IgA-нефропатия. В зависимости от выраженности НС и активности ГН пациенты разделены на 3 группы: в 1-ю вошли 45 пациентов с развернутым НС, во 2-ю – 40 пациентов с протеинурией нефротического уровня без гипопротеинемии и 40 – с ремиссией НС, группу контроля составили 80 здоровых волонтеров. Оказалось, что степень активации свертывающей системы крови, оцениваемая по показателю ETP (эндогенный тромбиновый потенциал), самая высокая в группе с активным НС, снижалась в группе пациентов с высокой протеинурией и наименьшая в группе с ремиссией НС, показатели которой не отличались от таковых в группе здорового контроля [41].

Несмотря на то что эти исследования подтвердили наличие активации свертывающей системы крови и гиперкоагуляционного состояния у больных НС, которые в более ранних исследованиях выявлены путем изучения отдельных компонентов системы гемостаза, они также не дают ответа на основные вопросы: какая степень выраженности гиперкоагуляции приводит к развитию тромбоза, что является той необходимой точкой для принятия решения о начале профилактической антитромботической терапии? Учитывая совпадение основных результатов локальных и глобальных тестов и наличие связи с выраженностью протеинурии и гипоальбуминемии, последние можно считать косвенными маркерами высокого риска развития тромботических осложнений у пациентов НС. И сегодня уже имеются данные о критическом уровне сывороточного альбумина, кото-

рый ассоциирован с высоким уровнем риска развития тромбозов.

Факторами риска тромбообразования, установленными с помощью многофакторного анализа, при НС оказались гипоальбуминемия ниже 25 г/л, длительность НС, протеинурия более 10 г/сут, гиповолемия и низкий уровень АТШ (менее 75%) [2]. Ряд авторов относят к этим факторам еще и возраст пациентов [2, 20]. Однако до настоящего времени неизвестно, применимы ли пороговые уровни сывороточного альбумина, установленные в этих исследованиях, для всех заболеваний, протекающих НС.

В недавно опубликованном систематическом обзоре на основании анализа имеющихся на сегодняшний день публикаций о ВТ при НС предложен алгоритм выбора тактики проведения антикоагулянтной терапии. Его авторы выделяют три интервала показателей альбумина сыворотки крови (<30, <25 и <20 г/л), которые в зависимости от гистологического варианта нефрита (МН и не МН), оценки риска кровотечения по шкале HAS-BLED рекомендуют начинать или не проводить антикоагулянтную профилактическую терапию [10].

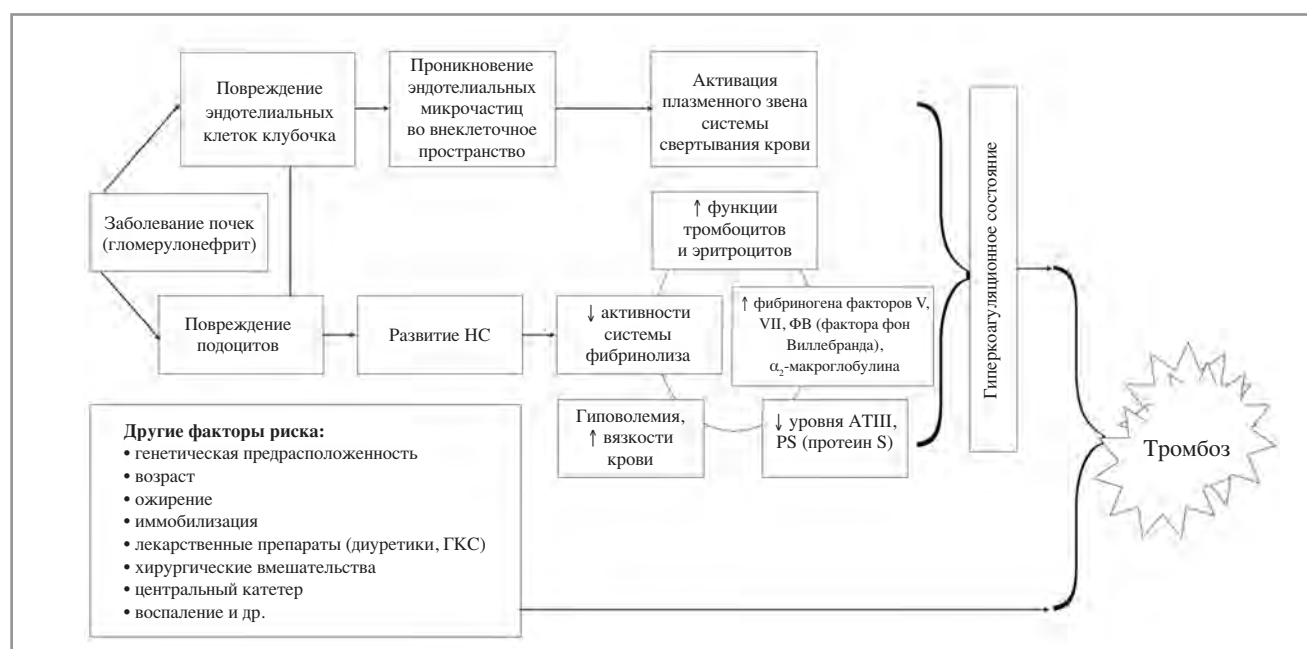
Таким образом, тромботические осложнения НС можно рассматривать как многофакторную патологию, обусловленную сочетанием дисбаланса между про- и антикоагулянтными звеньями свертывающей системы крови, свойственного НС, и индивидуальных факторов риска (возраст, длительность НС, выраженность протеинурии и гипоальбуминемии, особенности терапии, сопутствующая патология, наследственная тромбофилия). Дополнительный вклад в формирование тромбозов, по-видимому, может вносить нарастание прокоагулянтной активности в системной циркуляции вследствие генерализации локально-почечного внутрисосудистого свертывания крови, сопровождающего иммунное воспаление в клубочках при ГН [3, 15], предполагать который позволяют в том числе данные о влиянии эндотелиальных микрочастиц на активацию свертывания крови (см. рисунок).

Массивная протеинурия сопровождается потерей естественных антикоагулянтов через поврежденную гломерулярную базальную мембрану, усилением синтеза прокоагулянтных факторов в печени, подавлением фибринолиза, эндотелиальные микрочастицы способствуют активации каскада свертывания крови, что ведет к развитию протромботического состояния, которое под влиянием других факторов риска приводит к развитию тромбозов.

Артериальные тромбозы и нефротический синдром

АТ при НС известны менее венозных из-за более низкой частоты [42]. Описаны тромбозы бедренной артерии и, реже, других артерий – подвздошных, брыжеечных, подмышечных, подключичных, плечевых, сонных, брахиоцефальных, глазных, мозговых, менингеальных и коронарных. У пациентов НС АТ часто ассоциированы с приемом ГКС и диуретиков. Стероиды могут повышать уровень фактора VIII и других сывороточных белков, способствуя гиперкоагуляционному состоянию различными механизмами. Действие диуретиков может привести к гипогидратации с отрицательным балансом жидкости. Злоупотребление этими препаратами сопровождается аддитивным риском обезвоживания и последующих ВТ и АТ [43, 44].

Предикторами АТ у больных с НС помимо классических факторов риска атеросклероза является расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [2]. Риск развития артериальных тромбоемболических осложнений, главным образом



Упрощенная схема формирования гиперкоагуляционного состояния при НС.

острых ишемических повреждений миокарда, ишемического инсульта и тромбоза периферических артерий, впервые оценен в ретроспективном когортном исследовании у европейских пациентов НС. По данным этого исследования, включавшего 298 пациентов НС, ежегодная заболеваемость АТ составила 1,5%, что в 8 раз превышает риск для сопоставимой по возрасту группы контроля. Наиболее частыми из 43 случаев АТ оказались острый инфаркт миокарда (ОИМ) и нестабильная стенокардия (44 и 14% соответственно), заболевания периферических артерий (14%) и ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (11,5 и 11,5% соответственно) [2]. По-видимому, пациенты с идиопатической МН подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых катастроф (ССК), о чем недавно сообщили Т. Lee и соавт. [45]. Это подтверждает ретроспективное исследование Р. Zou и соавт., которые среди 766 пациентов с морфологически подтвержденной идиопатической МН зафиксировали 78 случаев (у 71 пациента) артериальных тромбоэмболических осложнений: в 50% случаев острое ишемическое повреждение миокарда, в 45% – ишемический инсульт и 5% – тромбоз периферических артерий. Кумулятивная заболеваемость вновь диагностированного АТ составила 4,3, 5,7, 6,3, 7,1 и 8,0% в течение полугода, 1, 2, 3 и 5 лет после постановки диагноза соответственно [46].

Определение факторов, прогнозирующих риск тромбоза у пациентов НС, по-прежнему остается предметом дискуссий. Имеющиеся данные в основном получены в результате ретроспективных наблюдательных исследований и носят противоречивый характер. Данные о факторах, которые предсказывают риск развития АТ у пациентов НС, немногочисленны и в основном экстраполированы из данных о ВТЭО. Предполагают, что на риск развития артериальных сосудистых катастроф у пациентов НС влияют классические факторы сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, предшествующая артериальная ТЭ, ожирение, СКФ), усугубляющиеся выраженностью гипоальбуминемии и протеинурии, потерей с мочой естественных антикоагулянтов, типом гломерулярного повреждения, применением ГКС или диуретиков. Так, в упомянутом исследовании Т. Lee и соавт. риск развития ССК ассо-

циировался с тяжестью НС (выраженностью протеинурии и гипоальбуминемии). Однако авторы выделили две группы ССК – «раннюю» и «поздную» с разными факторами риска. Именно в группе «ранних» ССК факторами риска их развития оказались факторы, характеризующие выраженность НС (протеинурия и гипоальбуминемия), и гиперкоагуляционные изменения, вызванные НС, по мнению авторов, – патогенетическая основа развития артериальной ТЭ в этой подгруппе больных. В группе «поздных» ССК, которые развивались после 2 лет от дебюта МН, протеинурия и гипоальбуминемия не являлись независимыми факторами риска развития, и «классические» факторы оказывали более сильное влияние. Это позволило авторам сделать вывод о различии патогенетических механизмов, лежащих в основе ССК у больных с МН и НС в зависимости от того, в какой период болезни артериальные ТЭ развиваются [45].

Острая недостаточность мозгового кровообращения у больных НС

В 2017 г. С. Roy и соавт. опубликовали клиническое наблюдение острого ишемического инсульта у молодой пациентки с МН без популяционных факторов риска и проанализировали имеющиеся в литературе данные о развитии инсульта у 22 пациентов НС [47]. Средний возраст развития инсульта у пациентов НС составил 36 лет; 13 из 22 лиц (59%; 95% ДИ 36,4–79,3%) моложе 50 лет по сравнению с ~10% в общей популяции больных с диагнозом ишемического инсульта. Классические факторы риска обнаружены у 14 (63%) пациентов: у 6 (27,3%; 95% ДИ 10,7–50,2%) ранее диагностирована гипертоническая болезнь, 1 пациент (4,5%; 95% ДИ 0–22,8%) страдал сахарным диабетом, а 9 (40,9%; 95% ДИ 20,7–63,6%) – курильщики. В общей популяции у пациентов с ишемическим инсультом артериальная гипертензия отмечается в 77% случаев, сахарный диабет – у 7,3% пациентов, курильщиками являются 19,8% больных [48]. Проведенный анализ позволил авторам предположить, что ишемический инсульт у пациентов НС развивается в более молодом возрасте, причем основным фактором риска оказывается курение, а не артериальная гипертензия, являющаяся

главной причиной ишемического инсульта в общей популяции. Однако небольшое число пациентов не позволяет экстраполировать полученные данные на всю популяцию больных НС. Авторы также попытались оценить влияние гистологического варианта ГН на частоту ишемического инсульта, для чего проанализировали частоту отдельных морфологических вариантов нефропатий. Оказалось, что МН выявлена у 9 (40%) пациентов, у 4 (18%) обнаружена БМИ, 3 (14%) – МПГН, 1 (5%) – ФСГС, 1 (5%) – болезнь отложения легких цепей, 1 (5%) – диабетическая нефропатия и у 1 (5%) – IgA-нефропатия. Эти результаты указывают на большую частоту МН у больных с развившимся ишемическим инсультом, что подтверждают не все исследования. В работе В. Mahmoodi и соавт. [2] МН не являлась независимым фактором риска развития АТ.

Единственными признаваемыми всеми авторами факторами риска тромбозов, прежде всего венозных, являются гипоальбуминемия и протеинурия. Так, по данным анализа указанных 22 случаев средний уровень сывороточного альбумина составил 18,4 г/л, а средняя протеинурия – 8,1 г/сут. Обсуждаемая роль диуретиков и ГКС в развитии тромбозов не нашла подтверждения при анализе этих случаев. Не получали такой терапии 1/2 пациентов, что не позволяет с уверенностью утверждать, что прием ГКС и диуретиков способствует развитию ишемического инсульта у больных НС. Считается, что риск ВТ наиболее высок вскоре после установления диагноза НС. Это утверждение справедливо и для АТ: острый тромбоз церебральных сосудов диагностирован в течение первых 6 мес у 14 (63%) пациентов и в течение 1 года – у 6 (29%). Кроме того, в 11 (50%) из 22 случаев инсульт оказался первым проявлением болезни, поскольку именно в ходе обследования пациентов с характерными для острой недостаточности мозгового кровообращения жалобами диагностирован НС. Этиология инсульта исследована у большинства лиц, включенных в данный обзор, и ни у одного из них не обнаружено тяжелых атеросклеротических изменений в сосудах. В какой степени применение антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов может предотвратить острый ишемический инсульт у пациентов НС, сегодня неизвестно. Однако ни один пациент, включенный в данный анализ, не получал профилактической антитромботической терапии [47].

В 2018 г. на конференции American Kidney Week 2018 в Сан-Диего представлены результаты ретроспективного общенационального когортного исследования с использованием регистрационных данных из Национальной исследовательской базы медицинского страхования на Тайване, включавшего 3496 пациентов НС в возрасте от 18 до 110 лет и 13 984 пациента без НС, которые составили контрольную группу и сопоставимы по возрасту, полу и индексу коморбидности Чарлсона. По результатам этого самого крупного на сегодняшний день исследования 3-летняя частота встречаемости ишемического инсульта в группе НС и контрольной группе составила 25 и 15,9% соответственно (9,92 против 7,10 на 1 тыс. человеко-лет; $p < 0,001$). При многофакторном анализе наличие НС оказалось независимым фактором риска ишемического инсульта, коэффициент риска (aHR) составил 1,38 с 95% ДИ 1,21–1,57; $p < 0,001$ [49].

Таким образом, ишемический инсульт может возникать у молодых пациентов и быть первым проявлением НС. По-видимому, в развитии АТ определенную роль играют традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, особенно курение, тогда как вклад в артериальную ТЭ тяжелой гипоальбуминемии и протеинурии, рассматриваемых как важные для возникновения ВТ, менее очевиден. Вероятно,

антикоагулянтные и антиагрегантные средства необходимы для профилактики острого ишемического инсульта у пациентов НС, но их роль в его первичной и вторичной профилактике еще предстоит определить.

Ишемическая болезнь сердца у больных НС

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), включая ОИМ, редко встречается у молодых людей. Так, при аутопсийном исследовании 760 жертв, погибших насильственной смертью в возрасте 15–34 лет, Н. McGill и соавт. обнаружили коронарный атеросклероз у 2% мужчин в возрасте 15–19 лет и у 20% мужчин и 8% женщин в возрасте 30–34 лет. Высокий риск развития ИБС у молодых людей наблюдается при некоторых клинико-патологических состояниях, которые условно можно разделить на состояния, вызванные тромбозом интактных коронарных артерий (НС, антифосфолипидный синдром – АФС, спазм коронарной артерии), и состояния, обусловленные нетромботической окклюзией коронарных артерий – ускоренный атеросклероз, спонтанная диссекция коронарных артерий или их аномалии [50]. В генезе ИБС у больных НС ведущую роль играет именно тромбоз, тогда как атеросклероз встречается редко, особенно у лиц молодого возраста.

Первое сообщение об ИБС, осложняющей течение НС, опубликовано в 1969 г. G. Verlyne и N. Mallick, описавшими развитие ОИМ у 4 пациентов НС при ГН [51]. По данным J. Ordoñez и соавт. относительный риск инфаркта миокарда оказался в 5,5 раза выше у пациентов НС по сравнению с контрольной группой [52]. Сведения о развитии острой ишемии миокарда у больных НС встречаются редко. Однако в единственном на сегодняшний день исследовании В. Mahmoodi и соавт., в котором оценена частота развития АТ у пациентов НС, наиболее частый его вариант – ОИМ. Оценить развитие ОИМ в популяции больных НС нелегко, поскольку у лиц старшего возраста НС сочетается со многими коморбидными состояниями и общими факторами риска АТ. Основное количество опубликованных исследований по изучению связи между ИБС и НС представляет собой описание случаев или малой серии наблюдений, большинство из которых составляют дети раннего возраста [42, 52–54].

В 2017 г. L. Xie и соавт. опубликовали анализ 8 случаев ОИМ у взрослых пациентов НС из 1800 лиц, госпитализированных по поводу ОИМ, – 2 (25%) женщин и 6 мужчин в возрасте от 29 до 72 лет при среднем возрасте в группе в целом 55 лет (54,5 года для мужчин и 56,5 года для женщин). Все пациенты, кроме одного, получали ГКС, у 5, которым выполнена нефробиопсия, диагностирована МН, средняя длительность нефропатии до развития ОИМ составила 4,7 года, 3 из 8 пациентов умерли в момент острого эпизода. До развития ОИМ ни один из пациентов не предъявлял специфических жалоб, но при коронарографии у всех диагностирован острый тромбоз в отсутствие признаков атеросклероза коронарных артерий [55].

Таким образом, несмотря на редкость ОИМ у больных НС, его развитие все-таки возможно [42, 55], что диктует необходимость проведения исследований для определения подходов к профилактике данного осложнения.

Венозные тромбозы и нефротический синдром

ВТ наряду с инфекционными осложнениями являются наиболее важными причинами заболеваемости и смертности

у пациентов с НС [18, 28]. ВТЭО, возникающие при НС, включают ТГВ, ТЭЛА и ТПВ [28, 55], частота которых, по разным данным, варьирует от 3 до 60% [18, 28, 56]. Эти различия обусловлены методологическими ограничениями, среди которых отсутствие стандартизированных и точных методов выявления ВТ, преимущественно ретроспективный характер исследований, использование различных протоколов диагностики и методов лечения, что не позволяет сравнивать полученные результаты. Однако в недавнем проспективном исследовании, в которое включены пациенты с МН и НС, S. Kumar и соавт. [57] установили частоту развития венозных ТЭ, равную 19%.

В 1980–90-х годах исследователи считали самым частым тромбэмболическим осложнением НС тромбоз почечной вены, что не подтверждают современные исследования, установившие наибольшую частоту ТГВ нижних конечностей в большой группе пациентов НС [57, 58]. Данные о частоте ТПВ и ТЭЛА противоречивы. Так, в проспективном исследовании L. Zhang и соавт. из 512 пациентов с НС, которым проведены КТ-ангиография легочных артерий для исключения ТЭЛА и КТ-ангиография сосудов почек для исключения ТПВ, ВТЭО выявлены в 180 (35%) случаях. У 153 из 180 пациентов развилась ТЭЛА, которая у 85 (56%) из них сочеталась с ТПВ. Таким образом, в данном исследовании у пациентов НС ТЭЛА встречалась чаще, чем ТПВ, при этом у большинства (84%) пациентов отсутствовали клинические симптомы не только ТПВ, но и ТЭЛА [59]. Эти данные не полностью подтверждает другое исследование когорты пациентов с МН, у которых с помощью аналогичных визуализирующих методов диагностики венозные ТЭ выявлялись с той же частотой (36%), но преобладал ТПВ (33%), в то время как ТЭЛА выявлена у 17% пациентов [60]. При НС возможны также ВТ другой локализации, в том числе нижней полой и печеночных вен, церебральной венозной системы [61–63]. В литературе имеются уникальные описания развития генерализованного ВТ у больных с НС. Так, О.В. Благовой и соавт. опубликовано описание пациента 23 лет, у которого после тяжелой тупой травмы поясницы развились массивный тромбоз нижней полой и обеих почечных вен, двусторонняя ТЭЛА. Обследование выявило наличие НС. Проводимая в течение 1,5 года антикоагулянтная терапия оказалась неэффективной, отмечалось распространение тромбоза на правые подвздошную и бедренную вены, образование флотирующего тромба в полости правого предсердия, что сопровождалось повторными эпизодами ТЭЛА и привело к развитию легочной гипертензии до 120 мм рт. ст. с формированием декомпенсированного легочного сердца. Отмечалось нарастание протеинурии и гипоальбуминемии, отечного синдрома до степени анасарки. Пациенту успешно выполнена радикальная одномоментная операция: тромбэктомия из нижней полой вены, правой подвздошной и левой почечной вен, тромбэндартерэктомия из легочных артерий, ушивание дефекта межпредсердной перегородки, установка кава-фильтра, после чего отмечена быстрая нормализация объема правых камер сердца. В результате иммуносупрессивной терапии преднизолоном и циклоспорином достигнута ремиссия нефропатии [61].

Несмотря на то, что у пациентов НС выявлено несколько прогностических факторов риска развития ВТЭО, в литературе недостаточно данных, чтобы определить индивидуальный риск развития венозных ТЭ для каждого пациента с НС и, косвенно, необходимость проведения профилактического лечения [43, 64].

Данные о влиянии гистологического варианта нефропатии на риск ВТ у пациентов НС неоднозначны [18, 28, 57].

В упомянутом исследовании В. Mahmoodi и соавт., включавшем 298 пациентов НС, не обнаружено различий в частоте венозных ТЭ при разных гистологических вариантах нефрита [2]. Однако в другом исследовании, включавшем более 1313 пациентов НС, установлено, что гистологический вариант поражения почек является независимым от уровня протеинурии и сывороточного альбумина фактором риска развития ВТ [56]. Наиболее часто с ВТ ассоциирована МН, что подтверждают и другие авторы. В наиболее крупном проспективном исследовании, включавшем 191 пациента НС, развившимся в результате МН у 29%, ФСГС – у 25%, IgA-нефропатии – 18%, МПГН – 15%, БМИ – 13% пациентов; медиана наблюдения составила 24 мес, заболеваемость венозной ТЭ, которая подтверждена визуализирующими методами, составила 12%, причем 69% случаев ВТ бессимптомные. Частота развития ВТЭО по результатам данного исследования составила 5 случаев тромбозов на 100 пациентов в год (95% ДИ от 3,2 до 5,7). МН – наиболее частый вариант поражения почек, при котором наблюдалось развитие ВТЭО (уровень заболеваемости 11,5% пациентов в год), второй по частоте морфологический вариант нефрита у пациентов с венозными ТЭ – МПГН (заболеваемость 5% пациентов в год), частота ВТ при ФСГС составила 3,8% пациентов в год, при Ig-A нефропатии – 2,3% пациентов в год, а при БМИ – 1,4% пациентов в год. В основном тромботические эпизоды произошли в 1-й год после дебюта НС, большинство – в первые 4 мес. ТГВ (34,8%) и ТЭЛА (26,1%) являлись наиболее распространенными вариантами ВТЭО, причиной которого в 13% случаев стал ТПВ [65]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что в течение первого года персистенция НС заболеваемость ВТ в 30 раз превосходит таковую в общей популяции (0,12 случая на 100 пациенто-лет), в 5 раз выше, чем заболеваемость венозной ТЭ у больных СКВ (один случай на 100 пациенто-лет) и в 15 раз – чем при беременности (0,3 случая на 100 пациенто-лет) [57, 60]. Кроме того, данное исследование продемонстрировало отсутствие ассоциации между риском развития ВТ и стадией МН.

В исследовании S. Lionaki и соавт. из 898 пациентов с МН у 7% отмечены ВТ. Единственным маркером тромботического риска отмечен уровень альбумина сыворотки крови, при этом пороговый уровень составил 28 г/л, а риск возрастал примерно в 2 раза на каждые 10 г/л снижения альбумина [43]. В исследовании В. Mahmoodi и соавт. отношение протеинурии к сывороточному альбумину также являлось лучшим предиктором ВТ [2].

Следует помнить, что многие пациенты НС могут иметь и другие факторы риска ВТ, кроме НС. К ним относят длительную иммобилизацию, недавние хирургические вмешательства, ожирение, наличие центральных венозных катетеров, двигательные нарушения (парез и/или паралич) [66]. Таким образом, крайне важно тщательно подходить к оценке индивидуального тромботического риска у пациентов НС.

Тромбоз почечной вены и НС

Тромбоз почечной вены (ТПВ) редко встречается как самостоятельная патология почек у пациентов без НС или злокачественной опухоли [67, 68]. Из 218 пациентов с ТПВ, включенных в одноцентровое исследование, у 143 диагностировано злокачественное новообразование, в том числе у 111 – нефрокарцинома и 43 пациентов – НС [68]. НС связан с высокой частотой ТПВ, однако механизм этой ассоциации не совсем ясен. Распространенность ТПВ у пациентов НС колеблется от 5 до 60% [18, 28, 69]. Но, по данным последних исследований,

односторонний или двусторонний ТПВ отмечается примерно у 25–30% пациентов НС, наиболее часто развиваясь при МН (37%), МПГН (26%) и БМИ (24%) [18, 64, 70].

ТПВ является коварным осложнением, поскольку обычно обнаруживается случайно или во время обследования для выявления источника ТЭЛА [70]. Клиническая картина при ТПВ определяется продолжительностью и выраженностью венозной окклюзии, а также наличием одно- или двустороннего процесса. Однако даже внезапная полная окклюзия одной почечной вены довольно часто протекает бессимптомно. Клинически манифестный ТПВ проявляется болями разной интенсивности в поясничной области и боковых отделах живота вследствие перерастяжения почечной капсулы, макрогематурией, появлением или, чаще, нарастанием протеинурии, что не всегда легко заметить у больных НС, и в ряде случаев внезапным необъяснимым ухудшением функции почек. Последний симптом более характерен для двустороннего тромботического процесса. Окклюзия обеих почечных вен, как правило, указывает на тромбоз нижней полой вены, хотя это и необязательно. До настоящего времени диагностика ТПВ вызывает определенные трудности, учитывая частое бессимптомное течение этого осложнения, а также неоднозначность трактовки некоторых его клинико-лабораторных симптомов у больных НС [3].

Тромбоэмболия легочной артерии и НС

ТЭЛА – наиболее опасное и потенциально смертельное осложнение со значительной заболеваемостью и летальностью. Общими факторами риска развития ТГВ и ТЭЛА являются длительная иммобилизация, недавние хирургические вмешательства, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания, а также предшествующий анамнез ТГВ/ТЭЛА и гиперкоагуляционные состояния (в частности, НС и АФС) [59]. Симптоматика ТЭЛА может быть различной, начиная от классического проявления (боль в груди, одышка, тахикардия и гипоксия) до бессимптомного течения, распространенность которого у взрослых достигает 12–30% [20].

Наиболее частые причины ТЭЛА – ТГВ нижних конечностей и почечных вен, которые также часто протекают бессимптомно или с неспецифическими симптомами [70–72]. Вероятно, поэтому ТЭЛА нередко не диагностируется, что может неблагоприятно влиять на прогноз, поскольку нелеченая ТЭЛА может вызвать развитие хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. Таким образом, при наличии НС необходима настороженность врачей в отношении развития ВТЭО.

Сегодня существует общее согласие в том, что НС, особенно при МН, МПГН и БМИ, – фактор риска тромбоэмболической болезни, хотя точный уровень этого риска не установлен. Очень низкий уровень сывороточного альбумина, по-видимому, является суррогатным маркером повышенного риска, но ТЭ может возникнуть даже тогда, когда сывороточный альбумин снижен незначительно.

Общие принципы лечения и профилактики тромбозов, ассоциированных НС

Лечение явных тромбозов у пациентов НС аналогично таковому у больных без НС, и при выборе терапевтической тактики необходимо руководствоваться имеющимися на сегодняшний день рекомендациями по лечению ВТЭО и артериальных тромбоэмболических осложнений [73]. Следует

отметить, что все имеющиеся сегодня рекомендации по лечению тромбоэмболических осложнений у больных НС касаются преимущественно пациентов с ВТ. При развитии артериальных ТЭ лечение пациентов необходимо проводить с привлечением специалистов соответствующих специальностей (неврологов, кардиологов, сосудистых хирургов).

Обычная антикоагулянтная терапия с последовательным введением гепарина высокой или низкой молекулярной массы и перорального варфарина остается стандартной терапией при лечении ВТ у пациентов НС [74]. Продолжительность лечения, необходимого для предотвращения повторных событий, неизвестна, но, вероятно, равна продолжительности существования НС как такового [75]. В отсутствие других показаний у пациентов, которые достигают ремиссии НС, антикоагулянтная терапия должна проводиться еще не менее 6 мес после купирования НС.

Показания к началу профилактической антитромботической терапии при НС сегодня четко не установлены, поскольку отсутствуют крупные рандомизированные исследования. Решение о том, кому, когда и как проводить антикоагулянтную терапию у пациента НС, зависит от многих факторов. Уровни протеинурии или альбуминемии, при которых необходимо начинать профилактическую антитромботическую терапию, в настоящее время точно не определены. Согласно рекомендациям Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России, а также международным рекомендациям (KDIGO) показанием для начала профилактической антикоагулянтной терапии может служить высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, к которому относятся тяжелый НС с массивной протеинурией и альбумином сыворотки крови ниже 20 г/л, а также наличие дополнительных факторов риска (идиопатические тромбозы в анамнезе, застойная сердечная недостаточность, длительная иммобилизация, тяжелое ожирение с индексом массы тела ≥ 35 кг/м²) [76]. Т. Lee и соавт. [77] построена Марковская модель принятия решения о начале профилактической антикоагулянтной терапии на основании анализа 898 пациентов с МН. Вероятность пользы применения варфарина для предотвращения венозных тромбоэмболических событий на основе уровня сывороточного альбумина сравнивалась с риском развития у пациента кровотоечения (http://www.med.unc.edu/gntools/gntools-team.html). Риск кровотоечения классифицирован на низкую, промежуточную и высокую категории на основе результатов антикоагулянтной терапии и факторов риска в исследовании по применению варфарина при фибрилляции предсердий, в котором в качестве характеристик пациента, прогнозирующих кровотоечение, оценивались пожилой возраст, наличие хронической болезни почек, предшествующих кровотоечений, артериальной гипертензии и анемии. У пациентов с низким риском кровотоечения рассчитанное отношение пользы к риску составило 4,5:1 и 13,1:1 для уровней сывороточного альбумина ниже 30 и ниже 20 г/л соответственно, что свидетельствует о преобладании пользы антитромботического эффекта варфарина над риском кровотоечения при данных уровнях альбумина сыворотки крови. Пациенты с промежуточным риском кровотоечения имели умеренно благоприятное соотношение пользы и риска 5:1 при уровне сывороточного альбумина крови ниже 20 г/л. У пациентов с высоким риском кровотоечения пользы от применения профилактической антикоагулянтной терапии не выявлено.

S. Keldal и соавт. ретроспективно изучили эффекты проводимой антикоагулянтной терапии у 79 пациентов НС в отсутствие сахарного диабета (35 больных с БМИ, 19 – с МН и 7 – с ФГС). Это единственное исследование, сравни-

вающее исходы между группой пациентов, получающих профилактическую антикоагулянтную терапию варфарином или низкомолекулярным гепарином (НМГ), и контрольной группой больных без антикоагулянтной терапии [74]. У 44 пациентов, которым проводилась профилактика тромботических осложнений, ни одного случая тромбоза не зафиксировано, в то время как в контрольной группе у 4 (11%) из 35 лиц развились тромбозомболические осложнения.

Таким образом, при низком риске кровотечения целесообразно начинать профилактическую антикоагулянтную терапию, и особенно у пациентов с МН, имеющих низкий уровень альбумина сыворотки крови. Для тех, у кого риск кровотечения оценивается как высокий, проведение профилактической антикоагулянтной терапии не рекомендуется.

Препаратами выбора для лечения и профилактической терапии ВТ могут считаться НМГ из-за их пролонгированного антитромботического эффекта, обусловленного особенностями механизма действия, большей биодоступностью вследствие меньшей способности связываться с белками плазмы и эндотелиальными клетками, а также отсутствием побочных эффектов, свойственных нефракционированному гепарину. Кроме того, следует помнить, что из-за низкого уровня АТШ, характерного для НС, эффективность нефракционированного гепарина снижается, а риск развития геморрагических осложнений, напротив, возрастает, поскольку АТШ служит плазменным кофактором гепарина. У больных со сниженной СКФ в интервале 60–30 мл/мин применение НМГ в профилактических дозах безопасно и не сопровождается увеличением риска развития кровотечений. В связи с необходимостью длительного использования антикоагулянтов у пациентов с НС отсутствие потребности в частом лабораторном контроле при применении НМГ является еще одним важным преимуществом. Особой осторожности для профилактики и лечения ВТ при НС требует применение непрямых антикоагулянтов – антагонистов витамина К, в частности варфарина, поскольку гипоальбуминемия способствует избыточной гипокоагуляции с развитием геморрагических осложнений из-за невозможности полноценного связывания варфарина с альбумином. При достижении терапевтического эффекта НМГ можно заменить на оральные антикоагулянты (варфарин), однако при тяжелом НС с выраженной гипопротенемией применение стандартных доз варфарина может приводить к кровоточивости даже при умеренном уровне антикоагуляции (международное нормализованное отношение – 2,0–2,5). Поэтому назначение препаратов этой группы лучше отложить до момента, когда уровень альбумина крови превысит 25 г/л [3, 15, 78]. Некоторые новые антикоагулянты, ингибиторы фактора Ха или фактора Па одобрены для профилактики тромбозомболических осложнений при мерцательной аритмии. Эти препараты потенциально полезны при любом тромботическом событии и могут быть полезны по крайней мере в профилактике тромбозов при НС [75]. По сравнению с классическими пероральными антикоагулянтами эти препараты обеспечивают меньшее взаимодействие с другими лекарственными средствами и продуктами питания, имеют фиксированные дозировки и предсказуемую фармакокинетику, однако некоторые из них, особенно дабигатран и ривароксабан, имеют почечную экскрецию и более высокий риск накопления и развития кровотечения при нарушении функции почек [75]. Опыт применения данных препаратов у пациентов с НС ограничен и представлен в виде описания отдельных случаев или серии случаев. Оптимальным препаратом из этой группы антикоагулянтов представляется прямой ингибитор Ха-фактора апиксабан в связи с преимущественным кишечным путем вы-

ведения препарата, почечная экскреция его составляет приблизительно 27% от общего клиренса и является наименьшей среди препаратов данной группы.

Роль ацетилсалициловой кислоты (АСК) в профилактике тромботических осложнений при НС неясна. Профилактическая терапия АСК предложена для пациентов с МН при уровне альбумина сыворотки крови ≥ 25 г/л и наличием дополнительных факторов риска [79]. Если следовать данным критериям, то практически все пациенты с МН, за исключением молодых некурящих пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и уровнем сывороточного альбумина выше 30 г/л, должны получать профилактическую терапию АСК. Однако в исследовании S. Lio-pak и соавт. [43] у 46% пациентов с МН во время приема антиагрегантов развились ВТЭО. Поскольку некоторые пациенты устойчивы к лечению АСК [80], альтернативными лекарственными средствами могут быть производные тиенопиридина, хотя потенциальные неблагоприятные эффекты и отсутствие клинических исследований ограничивают их применение [81].

Сегодня остается неясным, можно ли предотвратить развитие АТ при НС, и в частности при МН, путем применения варфарина, НМГ или АСК. Некоторые исследователи выступают за использование АСК для первичной профилактики артериальных ТЭ у пациентов с МН, но признают, что оценка абсолютного риска артериальных тромбозомболических осложнений неоднородна и к настоящему времени не накоплено достаточного количества данных для определения тактики профилактической терапии.

Заключение

НС, осложняющий течение различных заболеваний почек, представляет собой приобретенную тромбофилию, которая реализуется развитием ВТЭО и артериальных тромбозомболических осложнений. Основным условием формирования высокого риска тромбозов является выраженная гипоальбуминемия, а среди гистологических вариантов ГН, ассоциированным с развитием тромботических осложнений, возможно, МН. Наиболее высок риск развития тромбоза в первые месяцы существования НС, что требует прежде всего быстрой постановки диагноза. Несмотря на эффективные схемы индукционной терапии ГН, направленные на достижение ремиссии при различных формах НС, часть пациентов оказываются резистентными к такому лечению и в связи с этим будут постоянно находиться в зоне риска развития тромбозомболических осложнений. Высокий риск неблагоприятного исхода позволяет в настоящее время считать тромбозомболизм при НС наряду с инфекциями одним из наиболее серьезных осложнений данного состояния. В связи с этим пациенты с НС нуждаются в профилактической антитромботической терапии, однако четкие подходы к ее проведению в настоящее время не разработаны. Первичная профилактика тромбозов, по-видимому, оправдана при уровне альбумина менее 20 г/л, а у пациентов с МН – ниже 25 г/л. Стандартную антикоагулянтную терапию гепарином или варфарином следует продолжать до тех пор, пока сохраняется НС, но не менее 6 мес, с целевым уровнем международного нормализованного отношения 2,0–3,0 при лечении тромбозов и 1,8–2,0 – при проведении профилактической терапии [75]. Поскольку на риск развития тромбозов при НС влияют многие факторы, решение о проведении лечения и выбор тактики следует индивидуализировать в зависимости от клинического состояния и с учетом индивидуальных факторов риска.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нефрология. Под. ред. Е.М. Шилова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Nefrologija. Pod. red. E.M. Shilova. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (In Russ.).]
2. Mahmoodi B, ten Kate M, Waanders F, et al. High Absolute Risks and Predictors of Venous and Arterial Thromboembolic Events in Patients With Nephrotic Syndrome. *Circulation*. 2008;117(2):224-30. doi: 10.1161/circulationaha.107.716951
3. Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Тромбоз почечных вен. *Клиническая нефрология*. 2012;1:4-9 [Kozlovskaya NL, Bobrova LA. Renal vein thrombosis. *Clinical Nephrology*. 2012;1:4-9 (In Russ.)]. <https://lib.medvestnik.ru/articles/Tromboz-pochechnyh-ven.html>
4. Lempp S, Schwenger V. Isolated right ventricular thrombus in an adult patient with nephrotic syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):311. doi: 10.1186/s13256-017-1491-0
5. Al-Azzawi H, Obi O, Safi J, Song M. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016;6(2):85. doi: 10.4103/2229-5151.183019
6. Rayer P. Traite des maladies des reins et des alteret lens de la secretions urinaire. *Baillieue*. 1840;2:550-9.
7. Kitchens C, Kessler C, Konkle B. Consultative Hemostasis And Thrombosis. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. doi: 10.1016/C2009-0-64563-3
8. Welch T. Nephrosis and clots. *J Pediatr*. 2009;155(1):A2. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.021
9. Cameron JS. Five hundred years of the nephrotic syndrome: 1484–1984. *Ulster Med J*. 1985;54(Suppl.):S5-S19. PMID: 3909583.
10. Lin R, Mcdonald G, Jolly T, Batten A. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Reports*. 2020. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.001
11. Tavit B, Kara F, Topaloglu R, et al. Case series of thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: Hacettepe experience. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(3):506-13. doi: 10.1007/s10157-014-1005-y
12. Pallavi R, Sunggeun L, Baumstein D, et al. Stroke in a Young Woman as a Presenting Manifestation of Membranous Nephropathy. *Am J Ther*. 2016;23(3):e950-e954. doi: 10.1097/mjt.0000000000000075
13. Khanna A. Undiagnosed and Unsuspected Nephrotic Syndrome in a Young Adult Presenting as Submassive Pulmonary Embolism. *Chest*. 2016;149(4):A506. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.528
14. Qureshi M, Alabi F, Christian F, Romero C. The forgotten urinalysis: an integral part of unmasking thrombophilia. *J Commun Hosp Int Med Perspect*. 2019;9(1):40-4. doi: 10.1080/20009666.2018.1562854
15. Козловская Н.Л. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога. *Клиническая нефрология*. 2011;1:15-22 [Kozlovskaya NL. Low molecular weight heparins in nephrologists practice. *Clinical Nephrology*. 2011;1:15-22 (In Russ.)]. <https://lib.medvestnik.ru/articles/Nizko-molekulyarnye-gepariny-v-praktike-nefrologa.html>
16. Kerlin B, Blatt N, Fuh B, et al. Epidemiology and Risk Factors for Thromboembolic Complications of Childhood Nephrotic Syndrome: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) Study. *J Pediatr*. 2009;155(1):105-10.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.070
17. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome–Associated Thromboembolic Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):513-20. doi: 10.2215/CJN.10131011
18. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*. 2006;118(3):397-407. doi: 10.1016/j.thromres.2005.03.030
19. Llach F, Papper S, Massry S. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: Acute and chronic. *Am J Med*. 1980;69(6):819-27. doi: 10.1016/s0002-9343(80)80006-4
20. Zhang L, Zhang Z, Li S, 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. doi: 10.1148/radiol.14140121
21. Wright J, Watts R. Venous Thromboembolism in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(4):261-4. doi: 10.1097/mpb.0b013e3182134111
22. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic Complications During Infancy And Childhood. Hamilton, Ont. B.C. Decker; 2000.
23. Raffini L, Huang Y, Witmer C, Feudtner C. Dramatic Increase in Venous Thromboembolism in Children's Hospitals in the United States From 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001-8. doi: 10.1542/peds.2009-0768
24. Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И. и др. Российские данные международного регистра ENDORSE, посвященного выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской помощи. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2008;4(3):6-16 [Sulimov VA, Belentsov SM, Golovina NI, et al. The Russian data of international ENDORSE REGISTER (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk of Venous Thrombosis in Acute Hospital Care Setting). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;4(3):6-16 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2008-4-3-6-16
25. Chung S, Park CW, Chang YS. Renal infarction and rapidly progressive arterial thromboembolism following a percutaneous renal biopsy. *BMJ Case Rep*. 2009. doi: 10.1136/bcr.06.2009.1930
26. Remuzzi G, Mecca G, Marchesi D, et al. Platelet hyperaggregability and the nephrotic syndrome. *Thromb Res*. 1979;16(3-4):345-54. doi: 10.1016/0049-3848(79)90082-3
27. Sirolli V, Ballone E, Garofalo D, et al. Platelet Activation Markers in Patients with Nephrotic Syndrome. *Nephron*. 2002;91(3):424-30. doi: 10.1159/000064282
28. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1985;28. doi: 10.1038/ki.1985.149
29. Ozanne P, Francis RB, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1983;23(3):519-25. doi: 10.1038/ki.1983.50
30. Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ, Rabelink TJ. Thrombus formation and platelet-vessel wall interaction in the nephrotic syndrome under flow conditions. *J Clin Invest*. 1994;93(1):204-11. doi: 10.1172/JCI116947
31. Козловская Н.Л., Медведева Т.Ю., Мирошниченко Н.Г., Камалов Ю.Р. Тромбоз почечных вен при мембранозной нефропатии. *Терапевтический архив*. 2000;72(6):71-3 [Kozlovskaya NL, Medvedeva Tiu, Miroshnichenko NG, Kamalov IuR. Renal vein thrombosis in membranous nephropathy (case report and review of literature). *Therapeutic Archive*. 2000;72(6):71-3 (In Russ.)].
32. Comp PC, Doray D, Patton D, Esmon CT. An Abnormal Plasma Distribution of Protein S Occurs in Functional Protein S Deficiency. Vol 67; 1986. www.bloodjournal.org
33. Al-Mugeiren MM, Abdel Gader AGM, Al-Rasheed SA, Al-Salloum AA. Tissue factor pathway inhibitor in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol*. 2006;21(6):771-7. doi: 10.1007/s00467-006-0061-2
34. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(10):956-8. doi: 10.1056/NEJMcibr1209459
35. Svenningsen P, Bistrup C, Friis U, et al. Plasmin in Nephrotic Urine Activates the Epithelial Sodium Channel. *J Am Soc Nephrol*. 2008;20(2):299-310. doi: 10.1681/asn.2008040364
36. Collet JP, Mishal Z, Lesty C, et al. Abnormal fibrin clot architecture in nephrotic patients is related to hypofibrinolysis: Influence of plasma biochemical modifications. A possible mechanism for the high thrombotic tendency? *Thromb Haemost*. 1999;82(5):1482-9.
37. Rabelink T, Zwaginga J, Koomans H, Sixma J. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int*. 1994;46(2):287-96. doi: 10.1038/ki.1994.274
38. Chen G, Liu H, Liu F. A glimpse of the glomerular milieu: From endothelial cell to thrombotic disease in nephrotic syndrome. *Microvasc Res*. 2013;89:1-6. doi: 10.1016/j.mvr.2013.06.011
39. Gao C, Xie R, Yu C, et al. Procoagulant activity of erythrocytes and platelets through phosphatidylserine exposure and microparticles release in patients with nephrotic syndrome. *Thromb Haemost*. 2012;107(4):681-9. doi: 10.1160/th11-09-0673
40. Huang M, Wei R, Wang Z, et al. Mechanisms of hypercoagulability in nephrotic syndrome associated with membranous nephropathy as assessed by thromboelastography. *Thromb Res*. 2015;136(3):663-8. doi: 10.1016/j.thromres.2015.06.031
41. Alsharidah A, Bayoumy N, Alzogaibi M, et al. Thrombin generation and endothelial dysfunctional markers in different stages of nephrotic syndrome. *J Appl Hematol*. 2016;7(4):117. doi: 10.4103/1658-5127.198509

42. Meyer T, Schulze F, Gröne HJ, Kreuzer H. Simultaneous manifestation of acute myocardial infarction and nephrotic syndrome. *Clin Cardiol.* 1998;21(7):519-22. doi: 10.1002/clc.4960210713
43. 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. doi: 10.2215/CJN.04250511
44. Brater DC, Ellison DH. Mechanism of action of diuretics – UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/mechanism-of-action-of-diuretics>
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):1111-8. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.041
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):91-9. doi: 10.24920/11809; <http://cmsj.cams.cn/EN/10.24920/11809>
47. Roy C, Deschaintre Y, Sabbagh R, et al. Ischemic Stroke of Possible Embolic Etiology Associated With Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2017;2(5):988-94. doi: 10.1016/j.ekir.2017.04.004
48. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):E67-E492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558
49. Huang J, Lin C, Chang Y, et al. Nephrotic Syndrome is Associated with Increased Risk of Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(11):104322. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104322
50. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation.* 2000;102(4):374-9. doi: 10.1161/01.CIR.102.4.374
51. Berlyne GM, Mallick NP. Ischaemic heart-disease as a complication of nephrotic syndrome. *Lancet.* 1969;2(7617):399-400. doi: 10.1016/S0140-6736(69)90110-x
52. Ordoñez J, Hiatt R, Killebrew E, Fireman B. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993;44(3):638-42. doi: 10.1038/ki.1993.292
53. Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: Causes and management. *Postgrad Med J.* 2002;78(915):27-30. doi: 10.1136/pmj.78.915.27
54. Khatri VP, Fisher JB, Granson MA. Spontaneous arterial thrombosis associated with nephrotic syndrome: Case report and review of the literature. *Nephron.* 1995;71(1):95-7. doi: 10.1159/000188680
55. Xie L, Tang Y, Liu J, et al. Acute myocardial infarction in patients of nephrotic syndrome: a case series. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(7):481-4. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.07.009
56. 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):190-5. doi: 10.1038/ki.2011.312
57. Kumar S, Chapagain A, Nitsch D, Yaqoob MM. Proteinuria and hypoalbuminemia are risk factors for thromboembolic events in patients with idiopathic membranous nephropathy: An observational study. *BMC Nephrol.* 2012;13(1). doi: 10.1186/1471-2369-13-107
58. Kayali F, Najjar R, Aswad F, et al. Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Am J Med.* 2008;121(3):226-30. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.042
59. 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. doi: 10.1148/radiol.14140121
60. Li SJ, Guo JZ, Zuo K, et al. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome—a prospective study. *Thromb Res.* 2012;130(3):501-5. doi: 10.1016/j.thromres.2012.04.015
61. Благова О.В., Дземешкевич С.Л., Козловская Н.Л. и др. Успешное лечение массивного тромбоза нижней полой вены с нефротическим синдромом и хронической двусторонней тромбозомболой легочной артерии у пациента с генетической тромбофилией. *Терапевтический архив.* 2012;84(1):41-7 [Blagova OV, Dzemeshevich SL, Kozlovskaja NL, et al. Successful treatment of massive thrombosis of the vena cava inferior with nephrotic syndrome and chronic bilateral pulmonary artery thromboembolism in a patient with genetic thrombophilia. *Therapeutic Archive.* 2012;84(1):41-7 (In Russ.)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22616531>
62. Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, et al. Cerebral venous thrombosis: Influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107(5):371-8. doi: 10.1016/j.clin-neuro.2004.10.004
63. Kakafika AI, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP. Fibrinogen: a predictor of vascular disease. *Curr Pharm Des.* 2007;13(16):1647-59. doi: 10.2174/138161207780831310
64. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2221-5. doi: 10.1681/ASN.2006111300
65. Hârza 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):555-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24068403>
66. Heit JA, Michael O'Fallon W, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-8. doi: 10.1001/archinte.162.11.1245
67. Wolak T, Rogachev B, Tovbin D, et al. Renal vein thrombosis as a presenting symptom of multiple genetic pro-coagulant defects. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):827-9. doi: 10.1093/ndt/gfh655
68. Wysokinski WE, Gosk-Bierska I, Greene EL, et al. Clinical Characteristics and Long-term Follow-up of Patients With Renal Vein Thrombosis. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):224-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.10.030
69. Wei LQ, Rong ZK, Gui L, Shan R Du. CT diagnosis of renal vein thrombosis in nephrotic syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 1991;15(3):454-7. doi: 10.1097/00004728-199105000-00020
70. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1985;28(3):429-39. doi: 10.1038/ki.1985.149
71. Radhakrishnan J. Venous thromboembolism and membranous nephropathy: So what's new? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(1):3-4. doi: 10.2215/CJN.11791111
72. Cherng SC, Huang WS, Wang YF, et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med.* 2000;25(3):167-72. doi: 10.1097/00003072-200003000-00001
73. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомбических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4-2):2-52 [Bokerija LA, Zatevahin II, Kirienko AI, et al. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenenij (VTJeO). *Associacija flebologov Rossii, Associacija serdechno-sosudistyh hirurgov Rossii, Vserossijskoe obshhestvo hirurgov, Rossijskoe nauchnoe obshhestvo terapevtov, Obshhestvo specialistov po neotloznoj kardiologii. Flebologija.* 2015;9(4-2):2-52 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27718431>
74. Keldal S, Nykjær K, Gregersen J, Birn H. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. *BMC Nephrol.* 2019;20(1). doi: 10.1186/s12882-019-1336-8
75. Radhakrishnan J. Hypercoagulability in nephrotic syndrome – UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/hypercoagulability-in-nephrotic-syndrome>
76. Смирнов А.В., Добронравов 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 AV, Dobronravov VA, Sipovskij VG, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and prognosis of the minimal change disease in adults. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2014;18(4):68-92 (In Russ.)].
77. Lee T, Biddle AK, Lionaki S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014;85(6):1412-20. doi: 10.1038/ki.2013.476
78. Lai S, Barbano B, Cianci R, et al. Rischio emorragico nell'utilizzo di eparina a basso peso molecolare nel paziente nefropatico? [The risk of bleeding associated with low molecular weight heparin in patients with renal failure (Article in Italian)]. *G Ital Nefrol.* 2010;27(6):649-54.
79. Hofstra JM, Wetzel JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int.* 2016;89(5):981-3. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.019
80. Akoglu H, Agbaht K, Piskinpaşa S, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1460-6. doi: 10.1093/ndt/gfr476
81. Tholl U, Anlauf M, Helmchen U. Clopidogrel and membranous nephropathy. *Lancet.* 1999;354(9188):1443-4. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02586-6

Поступила 17.03.2020