

Илеофеморальный тромбоз у пациента с рецидивирующим нефротическим синдромом

Т.И. Раздолькина¹, В.С. Верещагина¹, Л.А. Балыкова¹, Е.Ф. Московская²,
А.В. Краснополская¹, В.А. Горбатов¹, А.В. Шулепина¹, С.С. Ишуткина¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;

²ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия

Iliofemoral thrombosis in a patient with recurrent nephrotic syndrome

T.I. Razdolkina¹, V.S. Vereshchagina¹, L.A. Balykova¹, E.F. Moskovskaya², A.V. Krasnopol'skaya¹,
V.A. Gorbato'v¹, A.V. Shulepina¹, S.S. Ishutkina¹

¹Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia;

²Republican Children's Clinical Hospital, Saransk, Russia

Нефротический синдром — одна из самых распространенных гломерулопатий у детей, сопровождающаяся высоким риском тромбозов вследствие гипоальбуминемии, гиповолемии, гиперлипидемии, гиперфибриногенемии, дефицита антитромбина III. В статье описан клинический случай илеофеморального тромбоза у мальчика 16 лет с рецидивирующим нефротическим синдромом и первичной тромбофилией (гетерозигота F5 — лейденская мутация). Представленное клиническое наблюдение указывает на многофакторность тромботических осложнений при нефротическом синдроме, обусловленных как дисбалансом между про- и антикоагулянтными звеньями свертывающей системы крови, так и наличием индивидуальных факторов риска (выраженность протеинурии, гипоальбуминемии, сопутствующая патология, наследственная тромбофилия), в связи с чем необходимо их дальнейшее изучение для определения тактики лечения и профилактики.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, илеофеморальный тромбоз, гемостаз.

Для цитирования: Раздолькина Т.И., Верещагина В.С., Балыкова Л.А., Московская Е.Ф., Краснополская А.В., Горбатов В.А., Шулепина А.В., Ишуткина С.С. Илеофеморальный тромбоз у пациента с рецидивирующим нефротическим синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 93–98. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–93–98

Nephrotic syndrome is one of the most common glomerulopathies in children, accompanied by a high risk of thrombosis due to hypoalbuminemia, hypovolemia, hyperlipidemia, hyperfibrinogenemia, and antithrombin III deficiency. The article describes a clinical case of iliofemoral thrombosis in a 16-year-old boy with recurrent nephrotic syndrome and primary thrombophilia (heterozygote F5 — Leiden mutation) was diagnosed. The presented clinical observation indicates the multifactorial origin of thrombotic complications in nephrotic syndrome, caused by a combination of an imbalance between the pro- and anticoagulant components of the blood coagulation system and individual risk factors (severity of proteinuria, hypoalbuminemia, comorbidity, hereditary thrombophilia), and therefore further study is needed to determine the tactics of prevention and treatment.

Key words: children, nephrotic syndrome, iliofemoral thrombosis, hemostasis.

For citation: Razdolkina T.I., Vereshchagina V.S., Balykova L.A., Moskovskaya E.F., Krasnopol'skaya A.V., Gorbato'v V.A., Shulepina A.V., Ishutkina S.S. Iliofemoral thrombosis in a patient with recurrent nephrotic syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(2): 93–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–93–98

Нефротический синдром — наиболее частая гломерулярная патология у детей [1, 2]. У большинства пациентов отмечается идиопатический

нефротический синдром, патоморфологической основой которого служит болезнь минимальных изменений [3]. Основу лечения нефротического

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Раздолькина Татьяна Ивановна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000–0002–9462–3000
e-mail: trazdolkina@mail.ru

Верещагина Вероника Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000–0003–2927–3224

Балыкова Лариса Александровна — д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000–0002–2290–0013
e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Краснополская Анна Валерьевна — к.м.н., ст. преподаватель кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского

Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000–0003–3990–9353

Горбатов Виктор Алексеевич — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000–0003–3730–7519

Шулепина Алена Вячеславовна — студентка VI курса специальности «Педиатрия» Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000–0001–8249–1795

Ишуткина Светлана Сергеевна — студентка VI курса специальности «Педиатрия» Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000–0002–1294–9411

430000 Саранск, ул. Большевикская, д. 68/1

Московская Елена Федоровна — зав. нефрологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–4504–7959
430032 Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15

синдрома составляют глюкокортикостероиды, ответ на которые имеет прогностический характер [3, 4]. Нефротический синдром, ассоциированный со стероидрезистентностью или стероидзависимостью, сопровождается повышенным риском развития инфекционных и тромботических осложнений [5]. Частота выявления последних у детей и взрослых с нефротическим синдромом колеблется от 2 до 50%, причем венозные тромбозы встречаются чаще, чем артериальные [5, 6]. Тромботический риск существенно выше у пациентов с массивной протеинурией и тяжелой гипоальбуминемией, получающих высокие дозы глюкокортикостероидов [7].

Данные аутопсии показывают наличие почти у 40% детей с тромбозом почечных вен ассоциации с нефротическим синдромом [8]. Гиперкоагуляционное состояние при нефротическом синдроме связано как с потерей естественных антикоагулянтов (анти-тромбина III) вследствие врожденных или приобретенных причин и с повышением уровня факторов свертывания (I, II, V, VII, VIII, X и XIII) за счет активации печеночного синтеза, так и с развитием тромбоцитоза и гиперреактивности тромбоцитов, которые наблюдаются примерно у 70% больных с нефротическим синдромом [7, 9, 10].

Риск развития тромбоэмболии увеличивается в подростковом возрасте, при нарастании тяжести и рецидивов нефротического синдрома, наличии центральных венозных катетеров, приеме диуретических препаратов и присоединении инфекции [11, 12]. Протромботические состояния у детей и подростков с нефротическим синдромом могут быть ассоциированы с тромбофилией [13]. Так, установлено, что резистентность к активированному протеину C, наличие фактора V Leiden увеличивают риск тромбоза [14]. Тромбозы могут возникать спонтанно на фоне обострения нефротического синдрома, затрагивать различные органы и системы (головной мозг, почки, легкие, глубокие вены нижних и верхних конечностей) и требовать безотлагательной антикоагулянтной терапии [15–17]. Тромбоэмболические осложнения у детей с нефротическим синдромом развиваются нечасто, но входят в число тяжелых угрожающих жизни осложнений и нуждаются в своевременной адекватной терапии, позволяющей предупредить рецидивы заболевания.

Клиническое наблюдение. Мальчик Д., 16 лет, поступил в нефрологическое отделение Детской республиканской клинической больницы г. Саранска 3.02.2021 по поводу рецидива идиопатического нефротического синдрома. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость и отеки лица.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, срочных родов с массой тела 3750 г, ростом 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей, до 1 года был на грудном вскармливании. Вакцинирован по возрасту, из перенесен-

ных заболеваний — ветряная оспа, острые респираторные вирусные инфекции. Со слов мамы, наследственность по заболеваниям мочевыводящей системы и системы гемостаза не отягощена.

Дебют заболевания в 4-летнем возрасте в виде полного нефротического синдрома. Получал лечение преднизолоном (2 мг/кг/сут) с положительным эффектом. Через 3,5 года после полной отмены преднизолона без видимых причин был диагностирован рецидив нефротического синдрома, проявляющийся протеинурией 5,8 г/л (референсные значения 0,00–0,033 г/л), снижением содержания в крови общего белка до 35,9 г/л (норма 57,0–80,0 г/л) и альбумина до 12,0 г/л (норма 35,0–52 г/л), повышением уровня холестерина до 13,6 ммоль/л (норма 2,8–5,2 ммоль/л), фибриногена до 5,6 г/л (норма 1,8–3,5 г/л), периферическими отеками, асцитом и плевритом. Вновь назначено лечение преднизолоном. Достигнутая на фоне лечения клинико-лабораторная ремиссия сохранялась до февраля 2021 г. (6 лет 8 мес после полной отмены преднизолона), когда на фоне полного здоровья без видимых причин появились отеки на лице, амбулаторно диагностированы: протеинурия 0,3 г/л, гипопроteinемия 42,2 г/л, повышение уровня холестерина до 8,33 ммоль/л. В связи с обострением заболевания мальчик был госпитализирован.

Состояние при поступлении тяжелое, выражен отечный синдром (отеки на лице, голенях, бедрах, перкуторно определяется свободная жидкость в брюшной полости). В клинических и биохимических анализах протеинурия 5,14 г/л (7,9 г/сут), увеличение СОЭ — 55 мм/ч, гипопроteinемия — 35,9 г/л, гипоальбуминемия — 8,0 г/л, гиперхолестеринемия — 8,2 ммоль/л, гиперфибриногенемия — 5,2 г/л, повышение уровня мочевины — 7,1 ммоль/л (норма до 6,4 ммоль/л) и креатинина — 120 мкмоль/л (при норме до 100 мкмоль/л). Скорость клубочковой фильтрации по Шварцу составила 86 мл/мин (нижняя граница нормы 90 мл/мин).

По данным ультразвукового исследования выявлены признаки увеличения почек в объеме с уплотнением паренхимы, выраженного асцита (свободная жидкость в брюшной полости под правой долей печени, в латеральных карманах, между петлями кишечника, в малом тазу), признаки свободной жидкости в плевральных полостях. По результатам эхокардиографии размеры полостей сердца, показатели центральной гемодинамики в пределах нормы; на электрокардиограмме — синусовая аритмия, вертикальное положение электрической оси сердца, снижен вольтаж QRS в стандартных отведениях и V_6 .

Была начата терапия преднизолоном 60 мг/сут, проводилась инфузия 20% альбумина (из расчета 0,5 г/кг), диуретическая терапия (фуросемид 0,6 мг/кг/сут). Ввиду наличия протромботических факторов (выраженная гипоальбуминемия, гиперфибриногенемия)

с целью первичной антитромботической профилактики был назначен надропарин кальция 95 ед/кг/сут с 3 по 14 февраля (решение ВК № 5125 от 03.02.21). С 8 февраля отмечались эпизоды повышения артериального давления до 130–136/65–70 мм рт.ст., в связи с чем проведено суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, выявлена единичная (менее 100 в сутки) одиночная и парная желудочковая экстрасистолия, стабильная систолическая артериальная гипертензия с повышением артериального давления максимально до 159/109 мм рт.ст. Консультирован кардиологом, диагностирована вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия 2-й степени, высокий риск. Нарушение ритма сердца типа редкой экстрасистолии, НК0. С антигипертензивной целью назначен эналаприл в дозе 0,08 мг/кг/сут.

На 9-й день пребывания ребенка в стационаре с учетом отсутствия положительной динамики (сохранился отечный синдром, выраженность протеинурии превысила 10 г/сут, содержание мочевины в крови повысилось до 30,1 ммоль/л, креатинина — до 167 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по Шварцу уменьшилась до 66 мл/мин, сохранились гипопроteinемия — 41,6 г/л и гипоальбуминемия — 14,6 г/л), был consultирован по телемедицинской системе дистанционных консультаций заведующим нефрологическим отделением НМИЦ здоровья детей. Суждения по диагнозу прежние — идиопатический нефротический синдром. Острое повреждение почек, стадия R. Высказано предположение о вторичной стероидрезистентности, рекомендовано проведение пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно на курс 3 раза через день, увеличение дозы фуросемида до 2–3 мг/кг/сут. В отсутствие ремиссии рассмотреть вопрос о присоединении циклоспорина А, проведении нефробиопсии.

После инфузий метилпреднизолона состояние мальчика стабилизировалось с дальнейшей положительной динамикой (см. таблицу). На 24-й день от начала терапии полностью купировался отечный синдром, на 36-й день был получен первый отрицательный анализ мочи на белок за сутки, что позволило после подтверждения отсутствия протеинурии в двух последующих анализах мочи перейти на альтернирующий режим приема преднизолона (60 мг/48 ч). На 4-й день после третьей инфузии метилпреднизолона было диагностировано повышение уровня глюкозы в крови максимально до 7,52 ммоль/л при норме до 5,50, глюкозурия до 6,0 ммоль/л. Осмотрен эндокринологом, диагностирована вторичная гипергликемия на фоне терапии глюкокортикостероидами, рекомендованы диета и наблюдение. Уровень глюкозы в крови нормализовался через 7 дней.

Введение метилпреднизолона осуществлялось на фоне профилактической антитромботической терапии гепарином в дозе 200 ед/кг/сут в режиме титрования в течении 9 дней (с 15.02.21 по 23.02.21) с пере-

ходом на подкожное введение препарата в течение 16 дней под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В связи с повышением уровня альбумина более 20 г/л, нормализацией содержания фибриногена через 28 дней (03.03.21) от начала терапии антикоагулянтами (надропарин кальция 12 дней, гепарин 16 дней) было начато снижение дозы гепарина по 50 ед/кг 1 раз в 3 дня.

На 7-й день от начала планового снижения дозы гепарина (через 3 нед после проведения пульс-терапии метилпреднизолоном) появились боли в правой икроножной мышце. При ультразвуковом исследовании икроножных мышц патологических образований не выявлено. Осмотрен ортопедом, диагностирована миалгия задней группы мышц правой голени, назначена местная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами. На следующий день проведены цветное дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей (признаков нарушения проходимости глубоких и подкожных вен не выявлено, артериальный кровоток не изменен), рентгенография костей голени (признаков остеопороза не обнаружено), игольчатая миография мышц нижних конечностей (выявлены признаки заинтересованности мышц дистальной группы правой нижней конечности в виде умеренного снижения средней длительности потенциалов двигательных единиц). По данным коагулограммы выявлено повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов до 9,0 мкг/100 мл и D-димера до 2060 нг/мл. Осмотрен гематологом — данных, подтверждающих тромбоз сосудов нижних конечностей, на момент осмотра не установлено, продолжена местная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами. Боли в правой икроножной мышце сохранились, появилась небольшая отечность в области правого коленного и голеностопного суставов. По результатам дуплексного сканирования артерий и вен нижних конечностей 16 марта диагностирован илеофеморальный тромбоз справа. Ребенок consultирован сосудистым хирургом; от оперативного лечения решено воздержаться. Конечность иммобилизована, наложен эластичный бинт, возобновлена терапия гепарином (титрование в дозах 500–250 ед/кг/сут под контролем АЧТВ в течение 23 дней с последующим снижением дозы и полной отменой). С 22 марта к лечению добавлен варфарин под контролем международного нормализованного отношения (МНО), было достигнуто целевое значение 2–3. На фоне терапии появились признаки начальной реканализации тромба по данным цветного дуплексного сканирования от 26 марта, частичной реканализации — от 2 и 29 апреля, сопровождающиеся снижением уровня D-димера (с 2060 до 760 нг/мл).

По истечении 2 нед с момента диагностирования тромбоза и приема преднизолона в альтернирующем режиме (29.03.21) вновь появились признаки активности нефротического синдрома: пастозность

Таблица. Результаты лабораторных исследований пациента Д. на фоне проводимой терапии
Table. The results of laboratory studies of patient D. according to therapy

Параметр	Дата																		
	3.02	5.02	8.02	11.02	15.02	17.02	19.02	24.02	10.03	16.03	23.03	29.03	31.03	7.04	12.04	17.04	20.04	29.04	4.05
Терапия	Преднизолон 60 мг/24 ч			60 мг/24 ч	PS МТП 1000 мг	PS МТП 1000 мг	PS МТП 1000 мг	PS МТП 1000 мг	Преднизолон 60 мг/24 ч	Преднизолон 60 мг/48 ч с 15.03.21	Преднизолон 60 мг/24 ч	Преднизолон 60 мг/24 ч	Преднизолон 60 мг/24 ч	Преднизолон 60 мг/24 ч	Преднизолон 60 мг/24 ч	Преднизолон 60 мг/24 ч	Преднизолон 60 мг/48 ч; 40 мг/48 ч с 02.05.21	Преднизолон 60 мг/48 ч; 40 мг/48 ч с 02.05.21	Преднизолон 60 мг/48 ч; 40 мг/48 ч с 02.05.21
					Гепарин 200 ед/кг/сут, снижение дозы с 03.03.21	Гепарин (титрование в дозах 500–250 ед/кг/сут, снижение в 3 дня с 08.04.21, отменен 2.05.21)	Варфарин с 22.03.21 в начальной дозе 2,5 мг/сут с увеличением до 6,25 мг/сут												
	Лабораторные показатели																		
	Протеинурия, г/л г/сут	5,14 7,9	7,7 10,85	15,8 11,45	9,55 10,21	10,23 13,4	5,05 7,32	1,395 1,52	0,618 1,52	Отри- цатель- ная	Отри- цатель- ная	Отри- цатель- ная	Отри- цатель- ная	Отри- цатель- ная	Отри- цатель- ная	Отри- цатель- ная	Отри- цатель- ная	Отри- цатель- ная	Отри- цатель- ная
СОЭ, мм/ч	55	52	45	50	35	33	40	33	40	15	35	57	63	56	56	56	29	29	30
Биохимические показатели крови																			
Общий белок, г/л	35,9	42,0	42,3	41,6	41,9	39,9	38,6	42,2	56,8	57,5	55,4	40,4	41,4	46,2	59,8	59,8	59,0	59,0	64,4
Альбумин, г/л	8,0	13,7	14,4	14,6	13,7	14,1	15,2	19,5	30,6			16,2		18,9	28,5	28,5	32,5	32,5	38,2
Холестерин, ммоль/л	8,2	9,8	10,7	11,2	14,0	12,5	14,6	14,1	7,1	5,8	8,2	10,7		13,1	12,4	12,4	8,0	8,0	7,7
Фибриноген, г/л	5,2				3,7			3,3	2,6	2,1	8,8	8,8	4,2	3,3			3,1	3,1	
Креатинин, мкмоль/л	120	137	162	167	165	165	95	63	63	46	49	82	59	52	66	66	63	63	73
Мочевина, ммоль/л	7,1	10,4	19,0	30,1	38,5	44,0	38,0	6,7	5,7	8,4	5,9	6,6	7,3	7,1	7,1	7,1	3,3	3,3	4,2

голений, протеинурия, гиперхолестеринемия, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, увеличение СОЭ (см. таблицу). Проведены консилиум специалистов и повторное консультирование заведующим нефрологическим отделением НМИЦ здоровья детей. Принято решение о назначении терапевтической дозы преднизолона (60 мг/сут) на фоне достижения целевых показателей МНО (2–3) при лечении варфарином с последующим добавлением микофенолата мофетила (2 г/сут) и о проведении обследования для выявления тромбофилии. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена лейденская мутация (гетерозигота F5). Через 2 нед от начала приема терапевтической дозы преднизолона (20.04.21) нефротический синдром был купирован, назначен дополнительно микофенолата мофетил. Терапия преднизолоном продолжена в альтернирующем режиме (60 мг/48 ч) с последующим переходом со 2 мая на 2/3 от лечебной дозы (40 мг/48 ч).

Ребенок был выписан 4 мая 2021 г. (провел в стационаре 90 дней) в удовлетворительном состоянии с диагнозом: идиопатический нефротический синдром, рецидив, стероидзависимый вариант. Осложнение: острое повреждение почек, стадия R. Вторичная гипергликемия на фоне терапии глюкокортикостероидами. Илеофеморальный тромбоз справа. Вторичная артериальная гипертензия 2-й степени, высокий риск. Нарушение ритма сердца типа редкой экстрасистолы, НК0. Сопутствующий диагноз: первичная тромбофилия. Амбулаторно продолжен прием микофенолата мофетила, варфарина под контролем МНО, преднизолона в дозе 40 мг/48 ч до 6 нед, затем при условии сохранения ремиссии снижение до 5 мг в 2 нед.

Для определения дальнейшей тактики ведения ребенок был госпитализирован в нефрологическое отделение Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, где находился с 12 по 30 июля 2021 г. Проведена пункционная нефробиопсия, по результатам которой диагностирована ранняя стадия фокально-сегментарного гломерулосклероза либо болезнь минимальных изменений (необходимы данные электронной микроскопии). Выписан с диагнозом: нефротический синдром полный, чистый стероидзависимый вариант, стадия полной клинико-лабораторной ремиссии на фоне иммуносупрессивной терапии. Хроническая болезнь почек II стадии. Морфологический диагноз: болезнь минимальных изменений. Сопутствующий диагноз: илеофеморальный тромбоз справа. OU — миопия средней степени, лекарственная катаракта. Лабиальная артериальная гипертензия. Дисфункция синусного узла. СН0. Гематогенная тромбофилия. Рекомендовано продолжить иммуносупрессивную терапию микофенолатом мофетилем, снижение дозы преднизолона под контролем суточной протеинурии до полной отмены, варфарин (6,25 мг/сут) под контролем

МНО. По данным динамического обследования и цветового дуплексного сканирования сосудов нижних конечностей (через 4 мес после полной отмены преднизолона, 21.02.22) отмечена положительная динамика в виде уменьшения тромбомасс. Продолжает иммуносупрессивную и антикоагулянтную терапию.

Обсуждение

Гиперкоагуляционное состояние при нефротическом синдроме вызвано дисбалансом между антитромботическими и прокоагулянтными факторами вследствие потерь с мочой естественных антикоагулянтов (антитромбина III) и повышенного печеночного синтеза протромботических факторов (факторов V, VIII, фибриногена и α_2 -макроглобулина) [18, 19]. Кроме того, у пациентов с нефротическим синдромом возможно нарушение активности белка S, составляющего вместе с протеином С важную антикоагулянтную систему [20].

Наряду с активацией прокоагулянтных механизмов, при нефротическом синдроме отмечается снижение фибринолитической активности крови вследствие потери плазмина с мочой, что усугубляется повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа — естественного ингибитора превращения плазминогена в плазмин. Снижение уровня плазминогена и его активатора коррелирует с тяжестью протеинурии [21]. Помимо этого, из-за усиленного синтеза в печени в плазме крови повышается содержание α_2 -макроглобулина и липопротеина (а) — важных ингибиторов фибринолиза [22]. Установлено, что при нефротическом синдроме изменяются структура мономеров фибрина и свойства сгустков, что делает их устойчивыми к тромболизу [23].

У пациентов с нефротическим синдромом усиливается агрегация тромбоцитов, происходит изменение нескольких поверхностных маркеров тромбоцитов (Р-селектин) и активных веществ, высвобождаемых из α -гранул (α -тромбоглобулин), а также воздействие фосфатидилсерина на мембрану. Гиперреактивность тромбоцитов многофакторна и связана с гипоальбуминемией, изменениями уровня липидов в плазме и гиперфибриногенемией [24].

Тромбоэмболические осложнения служат предотвратимой причиной заболеваемости и смертности у пациентов с нефротическим синдромом, но решение о начале профилактической антитромботической терапии должно быть основано на тщательной оценке баланса рисков тромбоза и кровотечения. Существует мало контролируемых исследований, оценивающих эти аспекты, рекомендации носят согласительный характер и должны учитывать индивидуальные факторы риска, включающие не только активность нефротического синдрома, но и врожденные особенности системы гемостаза [25]. Это требует их дальнейшего изучения и мониторинга для определения оптимальной стратегии лечения и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Клинические рекомендации. Нефротический синдром у детей. 2016; 31 с. [Clinical guidelines. Nephrotic syndrome in children, 2016; 31 (in Russ)] <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php> / Ссылка активна на 12.02.2023.
2. Wang C.S., Greenbaum L.A. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(1): 73–85. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.08.006
3. Noone D.G., Iijima K., Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 2018; 392(10141): 61–74. DOI: 10.1016/S0140–6736(18)30536–1
4. Tapia C., Bashir K. Nephrotic Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470444/> / Ссылка активна на 12.02.2023.
5. 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. [Nosov V.P., Solovyayanova E.N., Koroleva L.Yu. Nephrotic syndrome as a risk factor for thrombotic and thromboembolic complications. *Nephrologiya i dialyz* 2021; 23(3): 366–378. (in Russ.)] DOI: 10.28996/2618–9801–2021–3–366–378
6. Lv Y.L., Guan N., Ding J., Yao Y., Xiao H.-J., Zhong X.-H. et al. Spectrum of thrombotic complications and their outcomes in Chinese children with primary nephrotic syndrome. *Ital J Pediatr* 2020; 46: 182. DOI: 10.1186/S13052–020–00942–0
7. Busuioc R.M., Mircescu G. Nephrotic Syndrome Complications — New and Old. Part 1. *Maedica (Bucur)* 2022; 17(1): 153–168. DOI: 10.26574/maedica.2022.17.1.153
8. Tavit B., Kara F., Topaloglu R., Aytac S., Unal S., Kuskonmaz B. et al. Case series of thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: Hacettepe experience. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(3): 506–513. DOI: 10.1007/s10157–014–1005-y
9. Ishikawa T., Nakajima Y., Omae T., Ogiwara K., Noga-mi K. Comprehensive coagulation and fibrinolytic potential in the acute phase of pediatric patients with idiopathic nephrotic syndrome evaluated by whole blood-based rotational thromboelastometry. *Pediatr Nephrol* 2022; 37(7): 1605–1614. DOI: 10.1007/s00467–021–05366–4
10. Eneman B., Levchenko E., van den Heuvel B., Van Geet C., Freson K. Platelet abnormalities in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:1267–1279. DOI: 10.1007/s00467–015–3173–8
11. Boussetta A., Jaber C., Jellouli M., Gargah T. Thromboembolic complications in children with primary nephrotic syndrome: A Tunisian series. *Tunis Med* 2022; 100(1): 33–36. <https://www.researchgate.net/publication/359972764> / Ссылка активна на 12.02.2023.
12. Kumar M., Malhotra A., Gupta S., Singh R. Thromboembolic complications at the onset of nephrotic syndrome. *Sudan J Paediatr* 2017; 17(2): 60–63. DOI: 10.24911/SJP.2017.2.8
13. Lv Y.L., Guan N., Ding J., Yao Y., Xiao H.-J., Zhong X.-H. et al. Spectrum of thrombotic complications and their out-comes in Chinese children with primary nephrotic syndrome. *Ital J Pediatr* 2020; 46(1): 182. DOI: 10.1186/s13052–020–00942–0
14. Martinez Ara J., Gomez Rioja R., Rinon C., Garcia Munoz M.S., Ruiz Caravaca M.L., Miguel J.L. Prevalence of genetic prothrombotic factors (factor V Leiden and II20210 prothrombin mutation) in glomerular nephropathies with or without thrombosis. *Nefrologiya* 2000; 20: 139–144
15. Pasini A., Benetti E., Conti G., Ghio L., Lepore M., Massella L. et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I — Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Ital J Pediatr* 2017; 43(1): 41. DOI: 10.1186/s13052–017–0356-x
16. McCaffrey J., Lennon R., Webb N.J. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(9): 1383–1402. DOI: 10.1007/s00467–015–3241–0
17. Derebail V.K., Rheault M.N., Kerlin B.A. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int* 2020; 97(4): 664–675. DOI: 10.1016/j.kint.2019.11.027
18. Singhal R., Brimble K.S. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006; 118: 397–407. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.030
19. Artoni A., Passamonti S.M., Edefonti A., Gianniello F., Civel-li V., Martinelli I. Antithrombotic prophylaxis in a patient with nephrotic syndrome and congenital protein S deficiency. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 22. DOI: 10.1186/s13052–016–0227-x
20. Gigante A., Barbano B., Sardo L., Martina P., Gasperini M.L., Labbadia R. et al. Hypercoagulability and nephrotic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 512–517. DOI:10.2174/15701611203140518172048
21. Egerman M.A., Wong J.S., Runxia T., Mosoyan G., Chauhan K., Reyes-Bahamonde J. et al. Plasminogenuria is associated with podocyte injury, edema, and kidney dysfunction glomerular disease. *FASEB J* 2020; 34: 16191–16204. DOI: 10.1096/fj.202000413R
22. Ozkayin N., Mir S., Kavakli K. Hypercoagulability risk factors in children with minimal change disease and the protective role of protein-C activity. *Int Urol Nephrol* 2004; 36: 599–603. DOI: 10.1007/s11255–004–0868–3
23. Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив* 2020; 92(6): 105–116. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667
24. Eneman B.L., Levchenko E., van den Heuvel B., Van Geet C., Freson K. Platelet abnormalities in nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2015; 31:1267–1279. DOI: 10.1007/s00467–015–3173–8
25. Rovin B.H., Adler S.G., Barratt J. KDIGO 2021 Clinical Prac-tice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Inter-national*. 2021; 100:1–276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021

Поступила: 16.01.23

Received on: 2023.01.16

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported. Non et aliquia tiorem. Nam quiam, andaeptation cus et lam