

Нефротический синдром: лечение и профилактика осложнений (часть 2)

С.В. Моисеев, И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов

Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com.

Нефротический синдром (НС), развивающийся при гломерулярных заболеваниях, может быть причиной различных осложнений, в том числе угрожающих жизни (выраженные отеки, часто резистентные к диуретикам, гиповолемический шок, венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения, инфекции). Кроме того, высокая протеинурия и, возможно, гиперлипидемия при НС любой этиологии могут способствовать прогрессированию хронической болезни почек (ХБП). В ранее опубликованной статье были рассмотрены причины НС, а в данной статье обсуждаются методы его лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова. *Нефротический синдром, хроническая болезнь почек, лечение.*

Нефротический синдром (НС), проявляющийся высокой протеинурией ($>3,0$ г/сут), гипоальбуминемией, отеками и гиперлипидемией, — одно из ведущих проявлений гломерулярных заболеваний различной природы, в том числе первичного и вторичного гломерулонефрита, амилоидоза почек, диабетической нефропатии, некоторых наследственных заболеваний и др. Нефротический синдром, с одной стороны, отражает наличие тяжелого поражения клубочков почек, а, с другой стороны, сам по себе может быть причиной серьезных последствий, таких как прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) в результате “токсического” эффекта протеинурии и гиперлипидемии, выраженные отеки, часто резистентные к диуретикам, гиповолемический шок (нефротический криз), венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения, нарушения липидного обмена, повышающие риск развития атеросклероза, и инфекции. В ранее опубликованной статье

рассматриваются основные причины НС [1], а в данной публикации обсуждаются методы его лечения и профилактики осложнений.

Цели лечения НС

Основные цели лечения любых гломерулярных заболеваний, предложенные рабочей группой по разработке стандартизированных исходов в нефрологии (Standardized Outcomes in Nephrology—Glomerular Disease — SONG-GD), включают в себя снижение риска ухудшения функции почек, сердечно-сосудистых осложнений и смерти, подавление активности заболевания и улучшение функциональной активности пациентов (трудоспособность, участие в социальной жизни и т.п.) [2]. Для изучения подобных исходов необходимы достаточно крупные и длительные клинические исследования, проведение которых не всегда возможно, в том числе с учетом трудности набора пациентов с некоторыми заболеваниями почек, которые не так часто встречаются в клинической практике. В связи с этим в нефрологии часто используются “суррогатные” критерии эффективности лечения, в частности изменения протеинурии, которая при НС отражает активность основного заболевания и к тому же может служить ориентиром при оценке результатов терапии у конкретного пациента. По данным мета-анализа 41 рандомизированного клинического исследования в целом почти у 30000 пациентов с заболеваниями почек (преимущественно с сахарным диабетом), снижение альбуминурии в среднем на 30% по сравнению с контролем сопровождалось уменьшением риска ухудшения функции почек (развитием диализ-зависимой хронической почечной недостаточности или хронической болезни почек 4

Для цитирования:
Моисеев С.В., Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М. Нефротический синдром: лечение и профилактика осложнений (часть 2). *Клиническая фармакология и терапия* 2024;33(1):4-14 [Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: treatment and prevention of complications. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):4-14 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-4-14.

стадии или удвоение сывороточного содержания креатинина) на 27% [3]. Сходное улучшение клинических исходов в когортных и клинических исследованиях при снижении альбуминурии было отмечено и в другом мета-анализе [4]. В большинстве исследований динамику протеинурии (альбуминурии) оценивали как полную ремиссию при ее снижении до <0,3 г/сут (<300 мг/г креатинина) и как частичную ремиссию – до <3,5 г/сут или по крайней мере на 50% по сравнению с исходным значением, но до <3,5 г/сут, хотя критерии оценки отличались в разных исследованиях [5]. При НС уменьшение потери альбумина с мочой имеет ключевое значение для профилактики тяжелых осложнений этого состояния, прежде всего гиповолемического шока (нефротического криза), а подавление активности основного заболевания позволяет предотвратить или по крайней мере замедлить прогрессирующее ухудшение функции почек.

В качестве “суррогатного” критерия нарастающей почечной недостаточности в клинических исследованиях эксперты KDIGO предлагают ориентироваться на снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по крайней мере на 40% в течение 2-3 лет, хотя возможность использования этого признака в обычной практике нуждается в дополнительном изучении [5].

Глюкокортикостероиды и иммуносупрессивные препараты

Многие заболевания, сопровождающиеся НС, имеют аутоиммунную природу, поэтому основой их лечения является применение глюкокортикостероидов в достаточно высоких дозах и различных иммуносупрессивных препаратов, в том числе микофенолата мофетила, циклофосамида, азатиоприна, ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина, такролимуса, воклоспорина) и генноинженерных биологических препаратов, прежде всего ритуксимаба. Большинство детей и подростков с идиопатическим НС быстро отвечают на 8-12-недельный курс лечения пероральными глюкокортикостероидами, поэтому при отсутствии данных в пользу системного или наследственного заболевания (например, семейного анамнеза) препараты этой группы назначают без гистологического подтверждения диагноза [6]. В качестве препаратов второй линии в основном применяют ингибиторы кальцинейрина. Неэффективность глюкокортикостероидов служит показанием к биопсии почки, а также молекулярно-генетическому исследованию, учитывая вероятность наследственного генеза стероидорезистентного НС у детей и подростков [7].

У взрослых НС может быть обусловлен различными заболеваниями, в том числе не предполагающими иммуносупрессивную терапию (диабетическая нефропатия, АА-амилоидоз, наследственные нефропатии) или требующими назначения химиотерапии (AL-амилоидоз и другие варианты моноклональной гаммапатии ренального значения, паранеопластический гломерулонефрит). В связи с этим протеинурия нефротического

уровня и НС рассматриваются как одно из основных показаний к биопсии почки, которая позволяет не только дифференцировать различные варианты поражения почек, но и оценить активность гломерулонефрита и выбрать схему иммуносупрессивной терапии. Например, при системной красной волчанке (СКВ) причинами НС могут быть пролиферативные (III и IV классы), мембранозный (V класс) и смешанные (IV/V и III/V классы) варианты волчаночного нефрита и волчаночная подоцитопатия, различить которые без гистологического исследования ткани почки невозможно [8,9]. При этом схемы иммуносупрессивной терапии волчаночного нефрита в значительной степени зависят от его морфологического варианта, а попытки эмпирического их подбора могут привести к тому, что иммуносупрессия окажется недостаточной или, наоборот, избыточной. При сахарном диабете причиной НС чаще всего является диабетическая нефропатия, а гистологическое подтверждение диагноза обычно не требуется. Тем не менее, у части пациентов с сахарным диабетом развитие НС может быть следствием недиабетических заболеваний почек, таких как IgA-нефропатия или мембранозная нефропатия, для исключения которых необходима нефробиопсия. Предполагать недиабетический генез поражения почек у пациентов с сахарным диабетом следует при быстром формировании НС или нарастании почечной недостаточности, а также при наличии гематурии и/или активного мочевого осадка [10].

Необходимо учитывать, что данные биопсии почки часто оказываются неспецифичными, так как один и тот же морфологический вариант гломерулонефрита может наблюдаться при разных заболеваниях. Например, мембранозная нефропатия в большинстве случаев является первичной (обычно она сопровождается циркуляцией антител к PLA2R), однако возможные ее этиологические факторы включают в себя аутоиммунные заболевания (прежде всего СКВ), злокачественные опухоли, моноклональные гаммапатии ренального заболевания, инфекционные агенты и лекарственные средства [11]. Соответственно, результаты гистологического исследования необходимо всегда рассматривать в совокупности с данными анамнеза и дополнительных методов исследования, в частности лабораторных (антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к Smith антигену, антифосфолипидные антитела, антитела к компоненту комплемента C1q, содержание C3 и C4 компонентов комплемента, криоглобулины, антитела к миелопероксидазе и протеиназе-3, маркеры вирусов гепатита В и С, моноклональные иммуноглобулины и др.) [12].

Обсуждение схем иммуносупрессивной терапии при различных заболеваниях, сопровождающихся НС, выходит за рамки настоящей статьи, однако заслуживают внимания общие тенденции в лечении аутоиммунных заболеваний почек, которые включают в себя (1) стремление ограничить экспозицию глюкокортикостероидов, (2) более широкое применение менее агрессивных иммуносупрессивных препаратов и (3) внедрение

мультицелевых схем терапии [13]. Нет сомнения в том, что глюкокортикостероиды остаются одними из самых эффективных и быстро действующих препаратов, обладающих как иммуносупрессивной, так и высокой противовоспалительной активностью. Немаловажным обстоятельством является и низкая стоимость препаратов этой группы, которая позволяет при необходимости быстро начать лечение в любых ситуациях. Однако хорошо известные нежелательные эффекты длительной глюкокортикостероидной терапии диктуют необходимость разработки стероидосберегающих схем терапии (более низкие стартовые и поддерживающие дозы, быстрое снижение дозы глюкокортикостероидов вплоть до полной их отмены) за счет одновременного назначения различных иммуносупрессивных препаратов. Очевидно и стремление нефрологов к более рациональному применению наиболее агрессивных иммуносупрессивных средств, таких как циклофосфамид, который сегодня в большинстве случаев назначают не внутрь, а внутривенно, что позволяет снизить его суммарную дозу без ущерба эффективности терапии. Кроме того, циклофосфамид часто заменяют другими не менее эффективными, но более безопасными препаратами, такими как микофенолата мофетил или ритуксимаб. Создание новых иммуносупрессивных препаратов, оказывающих селективное действие на различных этапах иммунного ответа, открывает перспективы разработки и внедрения мультицелевых схем терапии тяжелого гломерулонефрита. Большие надежды в нефрологии связывают с различными блокаторами системы комплемента [14], которые в настоящее время изучаются при многих гломерулярных заболеваниях, в том числе IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, волчаночном и ANCA-ассоциированном гломерулонефритах и др. [12].

Снижение протеинурии

Протеинурия при НС не только отражает тяжесть патологического процесса, но и сама по себе, т.е. независимо от этиологии, оказывает повреждающее действие на почечные клубочки, вызывает интерстициальный фиброз и атрофию канальцев, в которых происходит реабсорбция альбумина, и способствует прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [15]. Снижение протеинурии до менее 0,5 г/сут или 1-1,5 г/сут позволяет, соответственно, предотвратить или по крайней мере замедлить прогрессирующее ухудшение функции почек [5]. Кроме того, при НС снижение протеинурии приводит к увеличению сывороточного содержания альбумина, которое сопровождается уменьшением клинических симптомов и метаболических проявлений НС, а также риска тромбозов и инфекционных осложнений [5].

При аутоиммунных заболеваниях протеинурия обычно снижается под влиянием иммуносупрессивной терапии, хотя последняя не всегда позволяет достичь полной ремиссии НС и не имеет смысла при нефропатиях другой природы, например, при сахарном диабете

и наследственных заболеваниях с поражением почек. В связи с этим применение лекарственных препаратов, снижающих протеинурию за счет неиммунных механизмов, является одним из важных компонентов лечения пациентов с НС любой этиологии. С этой целью в первую очередь используют ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), антипротеинурическое и нефропротективное действие которых было доказано более двух десятилетий назад в исследовании REIN [16]. В этом исследовании, в которое включали пациентов с недиабетическими нефропатиями и стойкой протеинурией, в том числе нефротического уровня, применение рамиприла привело к снижению суточной экскреции белка с мочой примерно на 30% в течение первого года и на 50-55% через 2-3 года, в то время как в группе плацебо протеинурия существенно не изменилась. Дозозависимое антипротеинурическое действие продемонстрировано и при изучении других ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [17].

Еще одной группой препаратов, обладающих антипротеинурической и нефропротективной активностью, являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), которые на протяжении более 10 лет применялись для контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Позднее в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что препараты этой группы задерживают прогрессирование ХБП, причем их эффект не зависел от наличия сахарного диабета. В исследование DAPA-SKD, в котором изучалась нефропротективная эффективность дапаглифлозина, были включены более 4300 пациентов с ХБП различной этиологии (примерно у 2/3 имелся сахарный диабет 2 типа), получавших блокаторы РАС в стабильных дозах [18]. Лечение дапаглифлозином 10 мг/сут, которое продолжали в течение около 2 лет, привело к быстрому (уже через 2 недели) снижению альбуминурии в среднем на 29,3% по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа антипротеинурическое действие препарата было более выраженным, чем у пациентов без сахарного диабета (35,1% и 14,8% по сравнению с плацебо, соответственно). Кроме того, дапаглифлозин снижал риск развития протеинурии нефротического уровня примерно на 60%.

Снижение альбуминурии в среднем на 19% по сравнению с плацебо было выявлено и в исследовании EMPA-KIDNEY, в котором изучалась эффективность эмпаглифлозина более чем у 6600 пациентов с ХБП различной этиологии [19]. Следует отметить, что в обоих исследованиях ингибиторы SGLT2 назначали в дополнение к блокаторам РАС в адекватных дозах, поэтому полученные результаты позволяют судить об эффективности комбинированной терапии препаратами различного механизма действия.

В настоящее время изучаются и другие препараты, которые потенциально обладают нефропротективными свойствами. В международном двойном слепом, рандо-

мизированном исследовании PROTECT сравнивали эффективность спарсентана, одновременно блокирующего эндотелиновые и ангиотензиновые рецепторы (400 мг/сут), и блокатора ангиотензиновых рецепторов ирбесартана (300 мг/сут) у 404 пациентов с IgA-нефропатией [20]. Критерием включения пациентов в это исследование было наличие протеинурии ≥ 1 г/сут, сохранявшейся несмотря на лечение блокаторами PАС. Через 36 недель лечение спарсентаном привело к снижению протеинурии на 41% по сравнению с контролем ($p < 0,0001$). По безопасности новый препарат существенно не отличался от ирбесартана. Недавно опубликованные 2-летние результаты исследования PROTECT показали, что спарсентан не только оказывает антипротеинурическое действие, но и замедляет ухудшение функции почек по сравнению с ирбесартаном (разница темпа снижения скорости клубочковой фильтрации [СКФ] составила 1,1 мл/мин/1,73 м² в год в пользу исследуемого препарата; $p = 0,037$) [21]. Частота комбинированной конечной точки, включавшей в себя снижение СКФ на 40%, развитие терминальной хронической почечной недостаточности или смерти от любых причин, в основной группе была ниже, чем в группе сравнения (9% и 13%, соответственно), хотя разница не достигла статистической значимости.

Спарсентан имел преимущества по эффективности перед ирбесартаном и у пациентов с фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). В рандомизированном клиническом исследовании DUPLEX у 371 пациента с первичным ФСГС частота ремиссии (коэффициент белок/креатинин в моче $\leq 1,5$ и его снижение более чем на 40% по сравнению с исходным) в группе спарсентана была значительно выше, чем в группе ирбесартана (42,0% и 26,0%, соответственно; $p = 0,009$) [22]. Однако в этом исследовании двойной блокатор эндотелиновых и ангиотензиновых рецепторов не замедлял темпы снижения СКФ по сравнению с ирбесартаном.

Для подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в нефрологии применяют ингибиторы АПФ или антагонисты ангиотензиновых рецепторов, хотя активация минералокортикоидных рецепторов также вносит вклад в прогрессирование ХБП за счет индукции воспаления и фиброза [23,24]. По данным мета-анализа 19 исследований у 1646 пациентов с ХБП, присоединение стероидных блокаторов минералокортикоидных рецепторов к ингибиторам PАС привело к снижению альбуминурии на 38,7%, хотя этот благоприятный эффект нивелировался трехкратным увеличением риска прекращения участия в исследовании из-за гиперкалиемии [25]. Количество пациентов, включенных в мета-анализ, было недостаточным для анализа влияния блокаторов минералокортикоидных рецепторов на риск сердечно-сосудистых или почечных исходов.

Финеренон — это новый нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов, который в доклинических исследованиях оказывал более выраженное

противовоспалительное и противифибротическое действие, чем стероидные препараты этой группы [26]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 823 пациентов с диабетической нефропатией, получавших блокаторы PАС, финеренон вызывал дозозависимое снижение коэффициента альбумин/креатинин на 21-38% по сравнению с плацебо [27]. В более крупном плацебо-контролируемом исследовании FIDELIO-DKD у 5734 пациентов с ХБП и сахарным диабетом 2 типа, получавших блокаторы PАС в максимальных переносимых дозах, при лечении финеренон в течение 4 мес также было выявлено снижение коэффициента альбумин/креатинин в моче на 31% по сравнению с плацебо, а достигнутый эффект сохранялся при продолжении терапии (медиана 2,6 лет) [28]. Более того, в этом исследовании лечение финеренон привело к достоверному снижению риска неблагоприятных почечных исходов (почечная недостаточность, снижение сывороточного уровня креатинина на 40% и более или смерть от почечных причин) на 18% ($p = 0,001$) и сердечно-сосудистых исходов на 14% ($p = 0,03$). Хотя частота прекращения терапии финеренон из-за гиперкалиемии была выше, чем в группе плацебо (2,3% и 0,9%, соответственно), она была относительно невысокой, особенно по сравнению с таковой при комбинированной терапии ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов в предыдущих исследованиях. Необходимо подчеркнуть, что нефропротективная эффективность финеренона пока установлена только у пациентов с диабетической болезнью почек.

Альтернативный подход к подавлению неблагоприятных эффектов альдостерона — применение препаратов, селективно ингибирующих альдостеронсинтазу. В плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы у 586 пациентов с ХБП лечение таким препаратом (В1 690517) в дополнение к ингибитору PАС и эмпаглитозину вызывало дозозависимое снижение альбуминурии [29]. Частота гиперкалиемии при приеме ингибитора альдостеронсинтазы в различных дозах была выше (10-18%), чем в группе плацебо (6%), однако повышение сывороточного уровня калия в большинстве случаев (86%) не потребовало вмешательства.

Лечение гипоальбуминемии

Гипоальбуминурия не только является одним из критериев диагностики НС, но и вносит вклад в развитие отеков, дислипидемии и гиперкоагуляции, характерных для этого состояния. В прошлом для коррекции гипоальбуминемии у пациентов с НС применяли внутривенные инфузии альбумина, однако сегодня от этой практики рекомендуется по возможности воздерживаться [15]. Внутривенное введение альбумина может привести к преходящему повышению его сывороточного содержания, однако вводимый альбумин быстро выводится с мочой и вызывает дополнительное повреждение почечных клубочков и канальцев. При гиперволемии инфузии альбумина могут провоцировать развитие

отека легких.

По мнению экспертов KDIGO, внутривенное введение альбумина возможно у пациентов с гипоальбуминемией (<20 г/л), резистентных к диуретикам (отсутствие ответа на внутривенный диуретик в максимальной дозе или комбинированную диуретическую терапию) [5]. Раствор альбумина в дозе 25-50 г может быть введен за 30-60 минут до внутривенного введения петлевого диуретика или одновременно с ним. Тем не менее, данных, подтверждающих эффективность такого подхода, мало. По данным мета-анализа 13 небольших проспективных исследований в целом у 422 пациентов, одновременное введение альбумина и фуросемида привело к увеличению диуреза в среднем на 31,5 мл/ч по сравнению с таковым при применении одного фуросемида [30]. Диуретический эффект фуросемида с альбумином был более выраженным у пациентов с сывороточным содержанием альбумина менее 25 г/л, а также при введении более высоких доз альбумина (>30 г). В то же время авторы другого мета-анализа пришли к выводу о том, что имеющиеся данные недостаточны для того, чтобы сделать какие-то выводы об эффективности альбумина в лечении нефротических отеков [31]. В этот мета-анализ были включены всего 4 рандомизированных исследования, в которых приняли участие 75 пациентов.

Лечение отеков

При НС жидкость обычно накапливается в интерстициальных пространствах, хотя в тяжелых случаях возможно развитие анасарки в сочетании с накоплением жидкости в плевральной и брюшной полостях. Выраженные отеки нижних конечностей могут сопровождаться затруднением при ходьбе, а также вызывают нарушение кровотока и повышение риска изъязвления и инфекции кожи и венозного тромбоза. Первоначально непосредственной причиной отеков при НС считали перемещение жидкости из сосудов в интерстициальное пространство вследствие снижения онкотического давления плазмы на фоне гипоальбуминемии (гиповолемические отеки). Гиповолемия и снижение почечного кровотока вызывают активацию симпатической нервной системы и РАС, повышение сопротивления афферентных и эфферентных артериол и задержку хлорида натрия. Однако экспериментальные данные свидетельствуют о том, что снижение онкотического давления в сосудистом русле сопровождается параллельным снижением онкотического давления в интерстициальном пространстве, что препятствует выходу жидкости из сосудов [32]. У части пациентов с НС объем циркулирующей жидкости не снижен или повышен, т.е. при этом состоянии могут наблюдаться как гиповолемические, так и гиперволемические отеки. Развитие гиперволемических отеков объясняют активацией эпителиальных натриевых каналов в дистальных канальцах и собирательных трубочках (возможно, под действием протеаз, выделяющихся с мочой), задержкой хлорида натрия и увеличением проницаемости почеч-

ных капилляров. К возможным механизмам нефротических отеков относят также резистентность канальцев к предсердному натрийуретическому пептиду и сужение артериол при активации симпатической нервной системы [33]. Полагают, что именно перечисленные выше механизмы, а не гипоальбуминемия имеют ведущее значение в развитии отеков при НС независимо от объема циркулирующей жидкости [15].

Основа лечения отеков при НС – применение петлевых диуретиков в сочетании с ограничением потребления натрия (до 1,5-2 г/сут) [5]. При небольших периорбитальных отеках и отеках стоп назначение диуретиков не требуется. Следует также учитывать, что при стероидчувствительном НС глюкокортикостероиды могут вызвать усиление диуреза через 7–10 дней от начала лечения. Пациентам с выраженными нефротическими отеками обычно требуются высокие дозы петлевых диуретиков (до 250-500 мг фуросемида) в связи с увеличением объема распределения лекарственных средств на фоне гипоальбуминемии или связывания препарата с фильтрующимся альбумином. Учитывая короткий период полувыведения, фуросемид обычно назначают два раза в день [34]. При тяжелом НС возможно нарушение всасывания диуретиков в результате отека стенки кишечника, поэтому повысить диуретический эффект фуросемида в части случаев удается путем внутривенного его введения, в том числе непрерывной инфузии. Для преодоления резистентности к петлевым диуретикам возможно их сочетание с тиазидами с целью блокады реабсорбции натрия в различных частях нефрона. Тиазидный диуретик целесообразно назначать за 2-5 ч до приема фуросемида [5]. Для усиления диуреза и профилактики гипокалиемии могут быть также использованы калийсберегающие диуретики, такие как спиронолактон или амилорид. При резистентных отеках, особенно при наличии острого почечного повреждения, могут потребоваться ультрафильтрация и/или гемодиализ.

У пациентов с гиповолемией (тахикардия, низкое АД, признаки дегидратации, повышенный уровень азота в крови, не соответствующий уровню креатинина, выраженная гипоальбуминемия) введение диуретиков может вызвать усугубление дефицита объема крови и развитие нефротического (гиповолемического) криза – угрожающего жизни состояния, проявляющегося артериальной гипотонией и болезненной мигрирующей эритемой [35]. Возникновение последней, а также болей в животе, связывают с локальной кожной гиперпродукцией кининов. Единственный эффективный метод лечения нефротического криза – трансфузии плазмы крови.

Рекомендации KDIGO по лечению отеков у пациентов с НС обобщены в табл. 1 [5].

Тромбозмоболоческие осложнения

Тромбозы и тромбозмболии относятся к ведущим осложнениям НС и могут быть первым проявлением заболевания почек. У взрослых пациентов их частота

ТАБЛИЦА 1. Рекомендации KDIGO по лечению отеков у пациентов с НС

Рекомендация	Комментарий
В качестве препаратов первой линии применяют петлевые диуретики	<ul style="list-style-type: none"> • Лучше назначать два раза в день; однократный прием суточной дозы возможен при снижении СКФ • Дозу увеличивают до тех пор, пока не будет достигнут адекватный диурез, или до максимального эффективного уровня • При недостаточной эффективности фуросемида можно назначить длительно действующий диуретик, такой как буметамид или торасемид
Ограничить потребление соли с пищей	<ul style="list-style-type: none"> • До <2 г/сут (<90 ммоль/сут)
Сочетать петлевой диуретик с диуретиками другого механизма действия при резистентных отеках	<ul style="list-style-type: none"> • Все тиазидные диуретики в высоких дозах одинаково эффективны • Тиазиды в сочетании с петлевым диуретиком (внутри или внутривенно) подавляют реабсорбцию натрия в дистальных канальцах и увеличивают диурез • Амилорид или спиронолактон могут улучшить диуретический эффект и предупреждают гипокалиемию, вызванную петлевыми или тиазидными диуретиками • Ацетазоламид может быть использован при метаболическом алкалозе
Контролировать нежелательные эффекты диуретиков	<ul style="list-style-type: none"> • Гипонатриемия при лечении тиазидами • Гипокалиемия при лечении тиазидами и петлевыми диуретиками • Снижение СКФ • Уменьшение объема циркулирующей жидкости, особенно у детей и пожилых людей • Гиперкалиемия при лечении спиронолактоном и эплереноном, особенно в сочетании с ингибиторами РАС
Лечение пациентов, резистентных к диуретикам	<ul style="list-style-type: none"> • Амилорид • Ацетазоламид • Внутривенное введение петлевых диуретиков (болюс или инфузия), в том числе в комбинации с альбумином • Ультрафильтрация • Гемодиализ

составляет в среднем 25% [36], хотя в клинических исследованиях она варьировалась в широких пределах – от 2 до 37% [37,38]. Высокая вариабельность частоты тромботических осложнений может отражать различия морфологических вариантов поражения почек, возраста пациентов (у взрослых она значительно выше, чем у детей), длительности наблюдения и методов диагностики тромбоза. Так, тромбоз глубоких вен может не сопровождаться какими-либо клиническими симптомами, поэтому его частота будет заниженной, если протокол клинического исследования не предполагает проведение скрининговых исследований у всех пациентов с НС. При НС чаще всего развиваются венозные тромбозы (ВТЭО), в том числе тромбоз глубоких и поверхностных вен, тромбоз почечных вен и тромбоз легочной артерии [39], хотя результаты клинических исследований свидетельствуют и об увеличении риска артериальных тромбозов [37]. S. Vestergaard и соавт. в крупном исследовании у 3967 пациентов с впервые развившимся НС в течение первого года выявили повышение риска артериальных и венозных тромбозов в 3,11 и 7,11 раза, соответственно, по сравнению с таковым в общей популяции [40]. Высокий риск не только венозных, но и артериальных тромбозов осложненных у пациентов с НС, особенно в течение первых 6 мес после его развития, отмечен и в некоторых других исследованиях [41].

Механизмы повышенного тромбообразования при НС сложные и остаются до конца неизученными [36,37,42]. Полагают, что повышение проницаемости почеч-

ного фильтра для различных эндогенных веществ, не фильтрующихся через клубочковую мембрану в нормальных физиологических условиях, приводит к потере с мочой естественных антикоагулянтов, таких как анти-тромбин III и протеины С и S. В свою очередь, альбуминурия и гипоальбуминемия вызывают усиление печеночного синтеза фибриногена и других белков, обладающих прокоагулянтной активностью. Наряду с гиперкоагуляцией при НС снижается и фибринолитическая активность крови вследствие потери с мочой плазмина и повышения активности ингибитора активатора плазминогена I-го типа. Нарушения коагуляции крови играют ключевую роль в развитии ВТЭО, в то время как в патогенезе артериальных тромбозов большее значение имеет гиперреактивность тромбоцитов, которая также наблюдается при НС вследствие гипоальбуминемии, гиперфибриногемии и гиперхолестеринемии [42]. Альбумин ингибирует агрегацию тромбоцитов, связываясь с арахидоновой кислотой и блокируя ее превращение в тромбоксан A2. Соответственно, гипоальбуминемия сопровождается повышением содержания тромбоксана A2, стимулирующего образование и активацию тромбоцитов. Кроме того, снижение сывороточного уровня альбумина стимулирует компенсаторный синтез в печени фибриногена и фактора Виллебранда, которые усиливают реактивность тромбоцитов. Гиперлипидемия также является одним из факторов, оказывающих влияние на функцию тромбоцитов.

Риск тромбозов осложненных повышен при НС любой этиологии, хотя он зависит и от морфологи-

ческого варианта поражения почек. Самый высокий риск тромбообразования наблюдается при мембранозной нефропатии. По данным ретроспективного исследования, в которое были включены 1313 пациентов с различными морфологическими вариантами первичного гломерулонефрита, у пациентов с мембранозной нефропатией риск ВТЭО (с поправкой на пол, наличие злокачественной опухоли в анамнезе, протеинурию и содержание альбумина в сыворотке) был в 10,8 раза выше, чем у пациентов с IgA-нефропатией [43]. В недавно опубликованных исследованиях было показано, что риск ВТЭО у пациентов с мембранозной нефропатией ассоциируется с наличием антител к PLA2R [44,45], хотя остается неясным, являются ли эти антитела биомаркером повышенного тромбообразования или играют непосредственную роль в развитии тромбоза.

Еще одним независимым предиктором ВТЭО у пациентов с НС является гипоальбуминемия. У пациентов с мембранозной нефропатией риск ВТЭО увеличивался в 3,9 раза при снижении сывороточного содержания альбумина менее 28 г/л и в 5,8 раза при его уровне менее 22 г/л [46]. В ретроспективном американском исследовании более чем у 7000 пациентов с НС риск ВТЭО также увеличивался пропорционально снижению сывороточного уровня альбумина и был повышен даже при небольшой гипоальбуминемии (30,0-39,9 г/л). Риск тромботических осложнений достигал максимума у пациентов с сывороточным содержанием альбумина менее 25 г/л [47]. Именно этот пороговый уровень указан в рекомендациях KDIGO как критерий оценки повышенного риска ВТЭО у пациентов с НС [5].

К дополнительным факторам риска ВТЭО у пациентов с НС относят пожилую возраст, степень протеинурии, тромбоз в анамнезе, тромбофилии, антифосфолипидные антитела, иммобилизацию, ожирение, злокачественные опухоли, беременность, хирургические вмешательства [5,37,38]. Развитием как венозных, так и артериальных тромбозов может способствовать лечение глюкокортикостероидами, которые часто применяют у пациентов с НС.

Методы лечения ВТЭО у пациентов с НС в целом соответствуют таковым у пациентов без заболевания почек. Антикоагулянтную терапию целесообразно начинать с низкомолекулярных гепаринов, которые имеют преимущества перед нефракционированным гепарином по фармакокинетике, эффективности и безопасности. После достижения терапевтического эффекта пациента можно перевести на непрямые антикоагулянты, прежде всего варфарин, однако необходимо учитывать риск избыточной гипокоагуляции и развития геморрагических осложнений при выраженной гипоальбуминемии. В связи с этим назначать варфарин лучше уже после того, как содержание альбумина в сыворотке повысится более 25 г/л [36]. Оптимальная длительность антикоагулянтной терапии у пациентов с НС не установлена. При отсутствии других показаний ее необходимо продолжать в течение по крайней мере 6 мес после купирования НС [36].

Показания к профилактической терапии антикоагулянтами у пациентов с НС четко не определены в связи с отсутствием соответствующих контролируемых клинических исследований. F. De Pascali и соавт. провели систематизированный обзор клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с первичным НС [48]. Авторы включили в мета-анализ всего 5 небольших исследований (в целом 414 пациентов), которые отличались по дизайну, длительности наблюдения (от 3 недель до 5 лет) и схемам антикоагуляции. Все исследования были нерандомизированными, а контрольная группа имела только в двух из них. В среднем частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен на фоне антикоагулянтной терапии составила 1,8% и 0,9%, соответственно, а частота больших кровотечений – 2,3%. В двух контролируемых исследованиях было выявлено недостоверное снижение риска ТЭЛА и увеличение риска кровотечений на фоне профилактики антикоагулянтами. Авторы провели также мета-анализ 14 исследований, в которых оценивали частоту ВТЭО у пациентов с НС, не получавших антикоагулянты. В среднем она составила 10,6%, т.е. была в несколько раз выше, чем у пациентов, которым проводили профилактику антикоагулянтами. Несмотря на очевидные ограничения имеющейся базы данных, был сделан вывод, что профилактическая антикоагуляция у взрослых пациентов с первичным НС позволяет снизить риск ВТЭО, но может сопровождаться кровотечениями.

В рекомендациях KDIGO указано, что профилактика тромбоэмболических осложнений обоснована у пациентов с тяжелым НС, сопровождающимся снижением сывороточного содержания альбумина менее 20-25 г/л в сочетании с массивной протеинурией (более 10 г/сут) или другими факторами риска, такими как ожирение (индекс массы тела более 35 кг/м²), наследственные тромбофилии, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, длительная иммобилизация или недавно выполненные ортопедические операции или операции на органах брюшной полости [5]. При оценке целесообразности профилактики ВТЭО у пациентов с НС необходимо учитывать риск кровотечений, который обычно рассчитывают с помощью различных шкал, таких как шкала HAS-BLED, предназначенная для пациентов с фибрилляцией предсердий [49]. Однако все подобные инструменты не валидированы у пациентов с НС. Для профилактики ВТЭО эксперты KDIGO предлагают применять варфарин, хотя в клинической практике с этой целью часто используют низкомолекулярные гепарины.

Эффективность и безопасность прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабана и апиксабана) и тромбина (дабигатрана) в лечении и профилактике ВТЭО у пациентов с НС в рандомизированных клинических исследованиях не изучались, а опубликованный опыт их применения ограничивается сериями случаев и небольшими ретроспективными исследованиями [50]. A. Tijani

и соавт. в ретроспективном когортном исследовании сопоставили результаты применения прямых оральных антикоагулянтов и варфарина для профилактики ВТЭО у 44 пациентов с НС [51]. По эффективности эти препараты не отличались, однако суммарная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений при применении прямых оральных антикоагулянтов была ниже, чем при лечении варфарином, хотя и недостоверно (8,0% и 26,3%, соответственно; $p=0,21$). Необходимо учитывать, что ингибиторы фактора Ха (в меньшей степени дабигатран) активно связываются с альбумином в крови, поэтому гипоальбуминемия может оказывать существенное влияние на длительность их периода полувыведения [5], что определяет необходимость изучения фармакокинетики препаратов этой группы у пациентов с НС.

В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что несмотря на повышенный риск ВТЭО, проблема их профилактики у пациентов с НС остается нерешенной. Очевидна необходимость в достаточно крупных рандомизированных клинических исследованиях с целью уточнения показаний к профилактическому применению антикоагулянтов и выбора оптимальной схемы антикоагуляции у таких больных. Особый интерес вызывает изучение прямых оральных антикоагулянтов, которые у пациентов с фибрилляцией предсердий имели преимущества перед антагонистами витамина К по эффективности и безопасности.

Дислипидемия

Дислипидемия часто встречается у пациентов с НС и характеризуется повышением сыровоточного содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и очень низкой плотности, триглицеридов, липопротеина (а) и снижением содержания холестерина липопротеинов высокой плотности. Причинами этих изменений считают как вызванное гипоальбуминемией увеличение синтеза липопротеинов в печени, так и потерю с мочой различных веществ, участвующих в регуляции липидного обмена [15]. Нарушения липидного обмена – это установленный фактор риска атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, гиперхолестеринемия повышает реактивность тромбоцитов, что может способствовать развитию атеротромботических осложнений. Более того, около 50 лет назад J. Moorhead и соавт. высказали предположение о том, что липиды оказывают нефротоксическое действие и могут способствовать прогрессированию ХБП за счет нарастающего гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [52]. Возможными механизмами липонепротоксичности считают прямое повреждающее действие липидов на подоциты и клетки канальцев и индукцию пролиферации мезангиальных клеток, хотя определенное значение может иметь и прогрессирующий атеросклероз почечных сосудов [53]. Гипотезу о липонепротоксичности подтверждают не только экспериментальные данные, но и результаты клинических исследований. Например,

в исследовании KNOW-CKD у 1886 пациентов с ХБП 1-5 стадии риск комбинированной почечной конечной точки (снижение СКФ по крайней мере на 50% или развитие терминальной хронической почечной недостаточности) в течение в среднем около 5 лет у пациентов с уровнем холестерина ЛНП ≥ 130 мг/дл был в два раза выше, чем у пациентов с уровнем холестерина ЛНП < 70 мг/дл (отношение рисков 2,05; 95% доверительный интервал 1,19-3,56) [54].

Купирование НС может привести к нормализации или улучшению показателей липидного обмена, хотя дислипидемия нередко сохраняется, особенно при персистенции или частом рецидивировании НС. Сохранению дислипидемии могут способствовать и некоторые лекарственные препараты, которые часто применяют для лечения НС, прежде всего глюкокортикоиды и ингибиторы кальцинейрина. Лечение персистирующей дислипидемии у пациентов с НС проводят в соответствии с рекомендациями, разработанными для общей популяции [5]. Особое значение адекватная коррекция дислипидемии имеет при наличии традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как пожилой возраст, артериальная гипертензия, ожирение и т.п. При этом необходимо учитывать, что альбуминурия и снижение СКФ также ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Препаратами выбора в лечении дислипидемии у пациентов с НС, как и в общей популяции, являются статины [5]. Хотя эффективность гиполипидемической терапии в профилактике сердечно-сосудистых исходов в рандомизированных контролируемых исследованиях у больных с НС специально не изучалась, тем не менее, польза ее у пациентов с ХБП не вызывает сомнения [55]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SHARP, в которое были включены 9270 пациентов с ХБП (3023 из них находились на лечении гемодиализом), лечение симвастатином и эзетимибом в течение в среднем 4,9 лет привело к снижению содержания холестерина липопротеинов низкой плотности в среднем на 0,85 ммоль/л и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (инфаркт миокарда, смерть от коронарных причин, негеморрагический инсульт или вмешательство на коронарных артериях) на 17% по сравнению с плацебо ($p=0,0021$) [56].

В то же время возможное благоприятное влияние статинов на течение ХБП остается недоказанным. В исследовании SHARP у 6245 пациентов с ХБП, которым исходно не требовалась заместительная почечная терапия, лечение симвастатином и эзетимибом не привело к снижению частоты развития терминальной хронической почечной недостаточности [57]. Эффективность статинов в профилактике почечных исходов не была подтверждена и при мета-анализе 57 исследований более чем у 143000 пациентов, хотя авторы отметили достоверное замедление ежегодного темпа снижения СКФ и снижение альбуминурии при лечении

гиполипидемическими препаратами [58]. Кроме того, у пациентов с ХБП, получавших статины, было выявлено снижение риска сердечно-сосудистых исходов на 31% ($p < 0,001$). При назначении статинов следует учитывать возможность их взаимодействия с другими лекарственными препаратами, в частности ингибиторами кальцинейрина, которые вызывают увеличение риска развития миалгий/миозита.

При недостаточной эффективности статинов их применяют в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами, прежде всего эзетимибом, ингибирующим всасывание холестерина в кишечнике, а также ингибиторами пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) – эволокумабом и алиркумабом или ингибитором синтеза PCSK9 с помощью малых интерферирующих РНК – инклисираном. Опыт применения препаратов последних двух групп у пациентов с НС ограничен. Е. Jatem и соавт. применяли ингибиторы PCSK9 у 12 пациентов с НС, рефрактерным к иммуносупрессивной терапии [59]. Уровень холестерина ЛНП через 4 недели снизился в среднем на 36,8% и оставался стабильным при продолжении терапии. Серьезных нежелательных эффектов зарегистрировано не было.

Инфекции

Инфекции нередко осложняют течение НС, особенно у детей [60]. Тяжелые инфекции повышают риск прогрессирования ХБП и развития терминальной хронической почечной недостаточности [61] и являются одной из ведущих причин смертности пациентов с НС [62]. Необходимо также учитывать, что некоторые вирусы, прежде всего гепатита В и С и иммунодефицита человека, и реже бактерии и другие микроорганизмы могут быть непосредственной причиной заболевания клубочков, в частности мембранопролиферативного гломерулонефрита или мембранозной нефропатии [1]. Причинами повышенной восприимчивости к инфекциям у пациентов с НС может быть потеря с мочой иммуноглобулинов и факторов системы комплемента, однако большее значение имеет терапия глюкокортикостероидами, особенно в сочетании с циклофосфамидом и другими иммуносупрессивными препаратами [15]. Иммуносупрессивная терапия может также привести к реактивации латентных инфекций, в том числе вирусного гепатита или туберкулеза, поэтому всем пациентам с НС необходимо проводить скрининг с целью исключения латентного туберкулеза, сифилиса и инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С и иммунодефицита человека [5]. При наличии указанных инфекций показана соответствующая терапия, которая может быть начата до назначения иммуносупрессивных препаратов или одновременно с ними с учетом клинических показаний.

Специальных рекомендаций по лечению инфекционных осложнений у пациентов с НС не существует. Очевидно, что для профилактики неблагоприятных исходов антимикробную терапию следует начинать как

можно раньше и подбирать с учетом локализации инфекции, ее тяжести и вероятного или установленного возбудителя. Методы профилактики инфекций у пациентов с НС рассматриваются в рекомендациях KDIGO по лечению гломерулярных заболеваний [5]. Ориентиром могут также служить рекомендации EULAR по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, которые являются одной из основных причин НС и предполагают длительную терапию иммуносупрессивными препаратами [63].

Несмотря на повышенный риск бактериальных инфекций, в том числе оппортунистических, проводить антимикробную профилактику всем пациентам с НС нецелесообразно. У пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, получающих ритуксимаб, циклофосфамид и/или глюкокортикостероиды в высоких дозах (≥ 30 мг/сут в пересчете на преднизолон), стандартной практикой является профилактика пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, и других инфекций триметопримом/сульфаметоксазолом (960 мг через день или 480 мг ежедневно) [64]. По мнению экспертов EULAR, антимикробную профилактику целесообразно продолжать во время иммуносупрессивной терапии и в течение 3 мес после приема последней дозы циклофосфамида или 6 мес после восстановления В-клеток при применении ритуксимаба. Если пациент получает глюкокортикостероиды в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами, то триметоприм/сульфаметоксазол может быть отменен после снижения дозы преднизолона до 15 мг/сут, хотя антимикробная профилактика может быть продолжена при наличии других факторов риска инфекций, таких как заболевание легких или гипогаммаглобулинемия. К факторам риска пневмоцистной инфекции относят также персистирующую лимфопению и пожилой возраст [63]. В рекомендациях KDIGO указано, что следует рассмотреть возможность антимикробной профилактики триметопримом/сульфаметоксазолом у пациентов с гломерулонефритом, получающих преднизолон в высоких дозах или другие иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, ритуксимаб), однако более детально эта рекомендация не рассматривается [5].

У взрослых и детей с НС повышен риск развития инвазивных пневмококковых инфекций, поэтому им и их близким родственникам показана иммунизация пневмококковыми вакцинами, а также ежегодная вакцинация против гриппа [5]. Лечение ритуксимабом сопровождается повышенным риском развития и тяжелого течения COVID-19, для профилактики которого возможна пассивная иммунизация длительно действующими моноклональными антителами, нейтрализующими коронавирус.

Заключение

НС – частое проявление гломерулярных заболеваний различной этиологии, которое может быть причиной

серьезных осложнений. Ключевое значение для успешного купирования НС имеет установление его причины. Важную роль в развитии НС играют аутоиммунные заболевания (механизмы), поэтому основой лечения в большинстве случаев являются глюкокортикостероиды и различные иммуносупрессивные препараты. Однако причиной НС могут быть и заболевания другой природы, в том числе различные формы амилоидоза, диабетическая и наследственные нефропатии, при которых иммуносупрессивная терапия неэффективна. При отсутствии противопоказаний всем пациентам с НС (за некоторыми исключениями, такими как анти-PLA2R-позитивная мембранозная нефропатия) следует проводить биопсию почек, которая необходима для определения варианта поражения почек и выбора оптимальной схемы иммуносупрессивной терапии при аутоиммунном его происхождении. Независимо от этиологии НС важное значение имеет лечение его проявлений, прежде всего отеков, а также лечение и профилактика возможных осложнений, в частности тромбоэмболических.

Конфликт интересов: нет.

- Моисеев С.В., Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М. Нефротический синдром: причины и дифференциальный диагноз (часть 1). *Клин фармакол тер* 2023;32(4):5-15 [Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: ethiological factors and differential diagnosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):5-15 (In Russ.)].
- Carter SA, Lightstone L, Cattran D, et al; SONG-GD Workshop Investigators. A core outcome set for trials in glomerular disease: A report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Glomerular Disease (SONG-GD) Stakeholder Workshops. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17(1):53-64.
- Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):128-39.
- Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020;75(1):84-104.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276.
- Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet* 2023;402(10404):809-24.
- Моисеев С.В., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М., Шилов Е.М. Редкие (орфанные) наследственные заболевания с поражением почек: подходы к диагностике и лечению. *Клин фармакол тер* 2023;32(3):6-18 [Moiseev S, Chebotareva N, Bulanov N, Shilov E. Rare inherited diseases with kidney involvement: approaches to diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):6-18 (In Russ.)].
- Anders HJ, Loutan J, Bruchfeld A, et al. The management of lupus nephritis as proposed by EULAR/ERA 2019 versus KDIGO 2021. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(3):551-61.
- Бобкова И.Н., Моисеев С.В., Лысенко Л.В., Камышова Е.С. Волчаночный нефрит в XXI веке. *Терапевтический архив* 2022;94(6):713-7 [Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamyshova ES. Lupus nephritis in the XXI century. *Terapevticheskii Arkhiv* 2022;94(6):713-7 (In Russ.)].
- Di Paolo S, Fiorentino M, De Nicola L, et al. Indications for renal biopsy in patients with diabetes. Joint position statement of the Italian Society of Nephrology and the Italian Diabetes Society. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30(12):2123-32.
- Ponticelli C. Primary membranous nephropathy: an endless story. *J Nephrol* 2023;36(2):563-74.
- Буланов Н.М., Моисеев С.В. Современные тенденции в диагностике и лечении иммуновоспалительных заболеваний почек: трансляция фундаментальных открытий в клиническую практику. *Терапевтический архив* 2023;95(12):1075-82 [Bulanov NM, Moiseev SV. State-of-the-art trends in the treatment of immune-mediated inflammatory kidney diseases: Translation of the fundamental science into clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv* 2023;95(12):1075-82 (In Russ.)].
- Буланов Н.М., Бобкова И.Н., Моисеев С.В. Современная парадигма применения глюкокортикостероидов для лечения иммуновоспалительных заболеваний почек. *Терапевтический архив* 2023;95(6):451-6 [Bulanov NM, Bobkova IN, Moiseev SV. State-of-the-art paradigm of corticosteroid therapy for immune-

- mediated inflammatory kidney diseases. *Terapevticheskii Arkhiv* 2023;95(6):451-6 (In Russ.)].
- Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, FrOmeaux-Bacchi V. The rational use of complement inhibitors in kidney diseases. *Kidney Int Rep* 2022;7(6):1165-78.
- Ponticelli C, Moroni G. Nephrotic syndrome: pathophysiology and consequences. *J Nephrol* 2023 Jul 19. doi: 10.1007/s40620-023-01697-7.
- The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349(9069):1857-63.
- Ye H, Huo Z, Ye P, et al. Comparative proteinuria management of different angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for normotensive patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis. *Peer J* 2020; 8:e8575.
- Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(11):755-66.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27.
- Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al; PROTECT Investigators. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet* 2023;401(10388):1584-94.
- Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al; DUPRO steering committee and PROTECT Investigators. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:2077-90.
- Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, et al; DUPRO Steering Committee and DUPLEX Investigators. Sparsentan versus irbesartan in focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2023;389(26):2436-45.
- Barrera-Chimal J, Gierd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 2019;96(2):302-319.
- Бобкова И.Н. Роль гиперактивации минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, перспективы применения селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов. *Терапевтический архив* 2023;95(9):796-801 [Bobkova IN. The role of mineralocorticoid receptors hyperactivation in the development of cardiorenal complications in patients with diabetes mellitus, perspective of the selective nonsteroidal mineralocorticoid receptors antagonist's treatment: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* 2023;95(9):796-801 (In Russ.)].
- Currie G, Taylor AH, Fujita T, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17(1):127.
- Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension* 2018;71:599-608.
- Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(9):884-94.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-222.
- Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al; ASi in CKD group. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2024;403:379-90.
- Lee TH, Kuo G, Chang CH, et al. Diuretic effect of co-administration of furosemide and albumin in comparison to furosemide therapy alone: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(12):e0260312.
- Hedin E, Bijelic V, Barrowman N, Geier P. Furosemide and albumin for the treatment of nephrotic edema: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2022;37(8): 1747-57.
- Bockenbauer D. Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol* 2013;28(8):1153-6.
- Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2012;82(6):635-42.
- Novak JE, Ellison DH. Diuretics in states of volume overload: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis* 2022;80(2):264-76.
- Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В. и др. Нефротический криз – неотложное состояние у больных с нефротическим синдромом. *Терапевтический архив* 2012;84(6):68-73 [Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Chebotareva NV, et al. Nephrotic crisis – a urgent condition in patients with nephrotic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* 2012;84(6):68-73 (In Russ.)].
- Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив* 2020;92(6):105-16 [Bobrova LA, Kozlovskaya NL. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* 2020;92(6):105-16 (In Russ.)].
- Parker K, Rago O, Hamilton P, Thachil J, Kanigicherla D. Thromboembolism in nephrotic syndrome: controversies and uncertainties. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7(6):102162.
- Lin R, McDonald G, Jolly T, et al. A systematic review of prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep* 2019;5(4):435-47.
- Shinkawa K, Yoshida S, Seki T, Y et al. Risk factors of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Jul 13;35:faa134.
- Vestergaard SV, Birn H, Darvalics B, et al. Risk of arterial thromboembolism, venous thromboembolism, and bleeding in patients with nephrotic syndrome: A population-based cohort study. *Am J Med* 2022;135(5):615-25.
- Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008;

- 117(2):224-30.
42. Qiu Z, Pang X, Xiang Q, Cui Y. The crosstalk between nephropathy and coagulation disorder: pathogenesis, treatment, and dilemmas. *J Am Soc Nephrol* 2023;34(11):1793-811.
 43. 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.
 44. Li J, Wang X, Jiang S, Li W. Serum PLA2R antibody as a predictive biomarker for venous thromboembolism risk in primary membranous nephropathy. *Med Clin (Barc)* 2023;161(10):417-21.
 45. Jeyalan V, Stauss M, Liew Kang S, Ponnusamy A. POS-469 a retrospective analysis of venous thromboembolism incidence amongst patients with membranous nephropathy: a single centre experience. Is anti-PLA2R an accessory or an accomplice? *Kidney Int Rep* 2022;7:S209.
 46. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:43-51.
 47. Gyamlani G, Molnar MZ, Lu JL, et al. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(1):157-64.
 48. De Pascali F, Brunini F, Rombolli G, Squizzato A. Efficacy and safety of prophylactic anticoagulation in patients with primary nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2023 Sep 15. doi: 10.1111/imj.16227.
 49. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
 50. Keldal S, Hvas AM, Grove EL, Birn H. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with nephrotic syndrome: a report of 21 cases. *BMC Nephrol* 2022;23(1):305.
 51. Tijani A, Coons EM, Mizuki B, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for venous thromboembolism prophylaxis in patients with nephrotic syndrome: A retrospective cohort study. *Ann Pharmacother* 2023;57(7):787-94.
 52. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982; 2:1309-11.
 53. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(1):57-70.
 54. Lee C, Park JT, Chang TI, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:410-9.
 55. Suh SH, Kim SW. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: An updated overview. *Diabetes Metab J* 2023;47(5):612-29.
 56. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
 57. Haynes R, Lewis D, Emberson J, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1825-33.
 58. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:881-92.
 59. Jatem E, Lima J, Montoro B, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in hypercholesterolemia associated with refractory nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep* 2020;6(1):101-9.
 60. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, et al. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34(2):261-7.
 61. Lin CH, Hung PH, Liu WS, et al. Infections and risk of end-stage renal disease in patients with nephrotic syndrome: a nationwide population-based case-control study. *Ann Transl Med* 2020;8(5):228.
 62. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). *Clin Exp Nephrol* 2020;24(6):526-40.
 63. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2023;82:742-53.
 64. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83(1):30-47.

Nephrotic syndrome: treatment and prevention of complications

S. Moiseev, I. Bobkova, N. Chebotareva, N. Bulanov

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Nephrotic syndrome (NS) that frequently occurs in patients with various glomerular disease can cause serious and even life-threatening complications including diuretic-resistant oedema, hypovolemic shock, venous and arterial thromboembolism, and infections. Moreover, high proteinuria and dyslipidemia in patients with NS may contribute to progression of chronic kidney disease. The authors review treatment of NS and prevention of its complications.

Key words. *Nephrotic syndrome, chronic kidney disease, treatment.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: treatment and prevention of complications. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):4-14 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-4-14.