DOI: 10.47407/kr2026.7.1.00748

Первичная мембранозная нефропатия в сочетании с вторичным антифосфолипидным синдромом и гетерозиготными тромбофилическими мутациями как причина рецидивирующих тромботических осложнений

И.А. Фролова✉, Е.И. Тарловская, Е.В. Соловьева, Е.В. Щербинина

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
✉*frolova-ir@yandex.ru*

Аннотация
В настоящем клиническом наблюдении описаны рецидивирующие венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) в различных венозных бассейнах у молодого мужчины: три эпизода тромбоэмболии легочной артерии с формированием высокой легочной гипертензии, двусторонний тромбоз почечных вен, тромбоз вен нижних конечностей. Причиной данных тромбозов явилась первичная мембранозная нефропатия, этиологически имеющая аутоиммунную природу, сочетающаяся у данного пациента с гетерозиготными тромбофилическими мутациями. Представлен диагностический поиск причин ВТЭО, продолжавшийся 11 мес и затрудненный выявленными аутоиммунными маркерами антифосфолипидного синдрома с аутоиммунным перекрестом в самый разгар пандемии коронавирусной инфекции.
Ключевые слова: первичная мембранозная нефропатия, рецидивирующие венозные тромбозы, протеинурия, нефротический синдром, антифосфолипидный синдром.
Для цитирования: Фролова И.А., Тарловская Е.И., Соловьева Е.В., Щербинина Е.В. Первичная мембранозная нефропатия в сочетании с вторичным антифосфолипидным синдромом и гетерозиготными тромбофилическими мутациями как причина рецидивирующих тромботических осложнений. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (1): 31–34. DOI: 10.47407/kr2026.7.1.00748

Primary membranous nephropathy associated with secondary antiphospholipid syndrome and heterozygous thrombophilic mutations as a cause of recurrent thrombotic complications

Irina A. Frolova✉, Ekaterina I. Tarlovskaya, Elena V. Solovyova, Elena V. Shcherbinina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
✉*frolova-ir@yandex.ru*

Abstract
This clinical case report describes recurrent venous thromboembolic events (VTEs) in multiple venous basins in a young male patient: three episodes of pulmonary embolism with the development of severe pulmonary hypertension, bilateral renal vein thrombosis, and lower extremity venous thrombosis. The underlying cause of these thrombotic events was primary membranous nephropathy, which has an autoimmune etiology, combined with heterozygous thrombophilic mutations in this patient. The diagnostic workup for the etiology of VTEs, which lasted for 11 months, was complicated by the detection of autoimmune markers of antiphospholipid syndrome with an autoimmune crossover, occurring during the peak of the COVID-19 pandemic.
Keywords: primary membranous nephropathy, recurrent venous thrombosis, proteinuria, nephrotic syndrome, antiphospholipid syndrome.
For citation: Frolova I.A., Tarlovskaya E.I., Solovyova E.V., Shcherbinina E.V. Primary membranous nephropathy associated with secondary antiphospholipid syndrome and heterozygous thrombophilic mutations as a cause of recurrent thrombotic complicationst. *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (1): 31–34 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.1.00748

Гиперкоагуляционные состояния являются одной из основных причин возникновения и рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Они могут быть связаны с различными заболеваниями: онкологической патологией, нефротическим синдромом (НС), воспалительными инфекционными и неинфекционными заболеваниями, генетическими мутациями [1, 2], но большая доля гиперкоагуляционных состояний приходится на аутоиммунные заболевания – антифосфолипидный синдром (АФС), системную красную волчанку и др., как первичные, так и вторичные [3, 4]. Спектр аутоиммунных заболеваний широк, и нередко встречающийся клинический и лабораторный аутоиммунный перекрест (ситуация, когда у одного пациента наблюдаются признаки различных аутоиммунных заболеваний) осложняет и удлиняет диагностический поиск причин ВТЭО.

Клиническое наблюдение

Пациент Т., мужчина 33 лет, не имеющий хронических заболеваний, не принимающий медикаментозной терапии, семейный анамнез без особенностей, заболел остро 22.02.2020 на фоне полного здоровья: с клинической картиной почечной колики слева госпитализиро-

ван в дежурный хирургический стационар. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) забрюшинного пространства (без контраста) от 26.02.2020: слева почка увеличена в размере, плотность паренхимы снижена, чашечно-лоханочная система не расширена, в нижней трети определяются три конкремента размерами 3, 4 и 5 мм. Пациенту проведена контактная уретеролитотрипсия.

Через 10 дней после выписки (с марта 2020 г.) начались и рецидивировали двусторонние тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) долевых и сегментарных ветвей, подтвержденные клинически, лабораторно и по данным МСКТ-ангиографии (от 13.03.2020, 15.05.2020, 15.08.2020; тромболизис Актилизе от 16.08.2020) с нарастанием легочной гипертензии, несмотря на регулярный прием назначенной после первого эпизода ТЭЛА антикоагулянтной терапии (дабигатран 300 мг/сут).

С апреля 2020 г. в клинической картине преобладают одышка при незначительной физической нагрузке, слабость, появление и нарастание отеков ног и лица, повышенные значения артериального давления (АД) – до 170/100 мм рт. ст.; отмечал появление покраснения и болей в левом коленном суставе, купировавшихся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Анализ на антитела (АТ) к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) от 15.05.2021 положительный (при обращении в СПИД-центр с повторной сдачей анализа на ВИЧ диагноз не подтвержден).

В июне 2020 г. проходил амбулаторное обследование у ревматолога: анализ на АТ к бета-2-гликопротеину I (анти-β2-ГП I) суммарные – 43,82 отн. ед/мл (норма до 20,0 отн. ед/мл), С-реактивный белок – 169 мг/л, протеин С – 142% (норма 70–140%), протеин S свободный – 60,9% (норма 74–146%), волчаночный антикоагулянт – 72,8 с (норма 31–44 с). Установлен диагноз: вероятный АФС, рецидивирующая ТЭЛА. Синовит правого коленного сустава. Рекомендовано продолжить прием антикоагулянтов и гипотензивной терапии, добавить к лечению преднизолон 15 мг/сут.

В августе 2020 г. во время госпитализации по поводу рецидива ТЭЛА при дополнительном обследовании (МСКТ почек с контрастом) обнаружены субтотальный тромбоз правой почечной вены, стеноз левой почечной вены (реканализация предшествующих тромбозов). Впервые выдвинуто предположение о наличии у пациента НС (с начала заболевания во всех анализах мочи присутствовал белок в количестве от 1 до 5 г/л, суточная протеинурия – до 6–7 г/л) при сохраненной функции почек (скорость клубочковой фильтрации 82–90 мл/мин/м^2, гипоальбуминемия до 28 мг/л, общий холестерин – 8,64 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 6 ммоль/л), вероятно, на фоне перенесенного двустороннего тромбоза почечных вен. Дабигатран заменен на Эноксапарин подкожно в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки.

В октябре 2020 г. пациент экстренно госпитализирован с нарастанием отечного синдрома, вплоть до анасарки, одышки, повышением АД до 220/110 мм рт. ст., синкопальным состоянием с диагнозом: хроническая эмболическая легочная гипертензия. Последствия рецидивирующей ТЭЛА. Двусторонний тромбоз почечных вен. Нефротический синдром. Хроническая болезнь почек (ХБП) I стадии. Терапия большими дозами глюкокортикостероидов. Вторичная артериальная гипертензия. Кушингоидный синдром.

После госпитализации консультирован нефрологом амбулаторно: в качестве причины развития НС у пациента предполагается двусторонний тромбоз почечных вен, вероятный АФС, осложненный рецидивирующими ВТЭО. Высокий титр анти-β2-ГП I. В качестве антикоагулянтной терапии предложен прием варфарина под контролем международного нормализованного отношения в диапазоне 2–3.

В феврале 2021 г. проходил обследование и лечение в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины (Москва), где лабораторно подтвержден НС с прогрессированием протеинурии, гипоальбуминемии, дислипидемии (суточная протеинурия – до 8 г, альбумин – 21 г/л, дислипидемия: общий холестерин – 8,8 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 6,37 ммоль/л). Анализ крови на тромбофилические мутации выявил гетерозиготный полиморфизм генов *F7*: 10976 G>A, *ITGA2*: 807 C>T, *MTHFR*: 1298 A>C, *MTR*: 2756 A>G, *MTRR*: 66 A>G. При инструментальном обследовании обнаружены последствия тромбозов в различных венозных бассейнах. Высокая легочная гипертензия: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 95–100 мм рт. ст., выраженная дилатация правых отделов сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Диагноз: симптоматическая артериальная гипертензия III стадии. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Нефропатия смешанного генеза. Хроническая болезнь почек IIIа стадии. Фоновое заболевание: АФС с множественными тромбозами. Убедительных данных, свидетельствующих о наличии хронического гломерулонефрита, не получено. Направлен на консультацию в Клинику нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева (Москва), где было рекомендовано выполнение анализа на антитела к фосфолипазе А2 (aPLA2R).

При исследовании от 14.03.2021 выявлен высокий титр АТ к aPLA2R – 1:640 (норма <1:10) и установлен диагноз: хронический гломерулонефрит нефротического типа (вероятная мембранозная нефропатия, АТ к aPLA2R 1:640), с сохранной функцией почек, осложненный рецидивирующими ВТЭО.

С установлением данного диагноза последовали госпитализации пациента в Медицинский научно-образовательный центр МГУ с проведением курсов иммуносупрессивной пульс-терапии (преднизолон и циклофосфамид №8) в 2021–2022 гг., с положительной лабораторной и клинической динамикой, но не достигнута полная ремиссия – продолжал персистировать НС, что потребовало в дальнейшем применения курса терапии ритуксимабом (500 мг внутривенно №4) в 2023 г.

По завершении лечения у пациента нормализовался титр антител к aPLA2R (<1:10 от 16.10.2023), исчезла протеинурия, редуцирован НС, нормализовались значения АД. На настоящий момент проводится лечение легочной гипертензии (Силденафил + Риоцигуат) с положительной динамикой в виде снижения СДЛА со 106 до 40 мм рт. ст., снижение дозы преднизолона с последующей отменой. ВТЭО не рецидивировали. Пациент продолжает принимать варфарин под контролем международного нормализованного отношения в диапазоне от 2 до 3, несмотря на ремиссию первичной мембранозной нефропатии (ПМН) и НС, из-за выявленного гетерозиготного полиморфизма генов тромбофилий.

Пациент возобновил трудовую деятельность и вернулся к активному образу жизни.

Обсуждение

В настоящем клиническом наблюдении причиной рецидивов ВТЭО является ПМН, верифицированная только через год после возникновения первых клинических проявлений. Такая поздняя постановка основного диагноза не только связана с пандемией коронавирусной инфекции и проблемами в оказании медицинской помощи пациентам в этот период [5], но и объясняется сложностью дифференциальной диагностики представленных симптомов.

При поиске причин рецидива ТЭЛА, в том числе аутоиммунных причин гиперкоагуляции, не было настороженности по поводу ПМН, хотя ее аутоиммунная природа доказана: повреждение подоцитов и эндотелия с последующим патологическим прокоагулянтным каскадом вызывают аутоантитела IgG4 к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R) [6], которые выявляются у 70–80% пациентов с ПМН [3]. Согласно данным ряда авторов [3], выявление PLA2R позволяет диагностировать ПМН с 80% чувствительностью и 100% специфичностью. У меньшего числа пациентов с ПМН (от 2 до 5%) были выявлены другие антитела IgG4, специфичные к THSD7A, другому мембранному антигену подоцитов со свойствами, сходными с PLA2R. Однако около 10% пациентов с типичным ПМН имеют отрицательный результат анализов на оба антитела.

На сегодняшний день к общепринятым приобретенным прокоагулянтным состояниям, на которые стандартно проводится скрининг, относят АФС, подтверждаемый наличием антифосфолипидных антител (аФЛА): волчаночного антикоагулянта, анти-β2-ГП I и антикардиолипиновых IgG- и IgM-антител [1]. В то же время ПМН занимает первое место среди хронических гломерулонефритов по риску развития и рецидивов ВТЭО. L.J. Zhang и соавт. в ходе проспективного анализа было обнаружено, что ПМН присутствует у 48% пациентов с НС и ТЭЛА [7].

В исследовании M. Hârza и соавт. показана повышенная распространенность ВТЭО у пациентов с ПМН по сравнению с фокально-сегментарным гломерулосклерозом и болезнью минимальных изменений [8]. В исследовании S.J. Barbour и соавт., включавшем 1313 пациентов с НС, показано, что риск развития ВТЭО при ПМН в 2 раза выше, чем при других гистологических вариантах поражения почек, независимо от уровня протеинурии и сывороточного альбумина [9].

Повреждение эндотелия, которое запускается при атаке аутоантителами на подоциты, не только способствует развитию протеинурии (что вызывает гиперкоагуляцию из-за потери естественных антикоагулянтных белков), но и приводит к выделению в межклеточное пространство большого количества эндотелиальных микрочастиц. Эти микрочастицы запускают внешний путь каскада свертывания крови [10]. Именно высокий уровень циркулирующих эндотелиальных микрочастиц, вне зависимости от уровня альбуминемии и дислипидемии, определяет высокий тромбогенный потенциал, не только локально-почечный, но и системный [11].

Тромбоз почечных вен (ТПВ) при ПМН, по данным разных исследований, встречается с частотой от 13 [9, 12] до 40% [13]. С другой стороны, при исследовании структуры причин ТПВ выявлено, что ведущая роль в их возникновении принадлежит ПМН, достигая частоты 60% [14].

В настоящем клиническом наблюдении у пациента Т. факт наличия рецидивирующих ТПВ был установлен уже после третьего эпизода ТЭЛА, но начало его заболевания дебютировало именно с ТПВ слева, ошибочно принятого за почечную колику, под маской которой нередко протекает ТПВ со сходной клинической картиной (интенсивные боли в поясничной области, боковых отделах живота, эритроцитурия разной степени выраженности вплоть до макрогематурии, преходящая протеинурия, олиго- или анурия, нарушение функции почек), такие ситуации достаточно широко описаны в литературе [15]. В то же время по данным КТ забрюшинного пространства, выполненной в период госпитализации пациента по поводу почечной колики, присутствовали признаки ТПВ (увеличение левой почки в размере, снижение плотности паренхимы, отсутствие расширения чашечно-лоханочной системы). В данном случае ТПВ был источником эмболии легочной артерии, развившейся через 10 дней после выписки из хирургического стационара.

У пациента Т. нарастание протеинурии и в последующем развернутый НС расценивались как последствие двустороннего тромбоза почечных вен, который в действительности может быть причиной как протеинурии, так и снижения скорости клубочковой фильтрации и развития отечного синдрома [16–18], но последние исследования показали обратную связь: именно заболевания почек, в том числе ПМН, являются одной из наиболее распространенных причин НС у взрослых (20–40% случаев) [19–21] с предшествующим ему или последующим развитием ТПВ [22]. И хотя у 80% пациентов в качестве основного клинического проявления ПМН выступает НС, в отличие от болезни минималь-

ных изменений, для которой характерно почти внезапное развитие НС, при ПМН НС формируется постепенно, что и наблюдалось в приведенном клиническом случае.

Повышение уровней аутоиммунных маркеров АФС – аФЛА (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела и анти-β2-ГП I), которое изначально позволило предположить АФС как основную причину рецидива ВТЭО у пациента Т., было вторичным, в рамках аутоиммунного перекреста, к этому явлению можно отнести и транзиторное выявление положительных антител к ВИЧ, появление суставного синдрома. Важно отметить, что в представленном клиническом случае не были соблюдены лабораторные классификационные критерии диагностики АФС, а однократное обнаружение аФЛА не может служить основанием для постановки диагноза АФС [23]. В данном клиническом наблюдении у пациента Т. при повторном исследовании на аФЛА были получены отрицательные показатели.

У пациента Т., имеющего основной диагноз ПМН, дополнительно выявлены ряд гетерозиготных генетических маркеров нарушения коагуляции, не определяемые в рутинной практике тромбофилические мутации, такие как дефицит естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеинов C и S, а также мутации в генах *FVL* и протромбина (*FII*) по типу замены G20210A. В данном случае выявленные гетерозиготные мутации не являются причиной рецидивов ВТЭО, но служат предрасполагающим фоном для их развития. Однако, по данным исследования D.A. Lane и соавт., наличие двух и более гетерозиготных полиморфизмов может приводить к развитию тромбозов в молодом возрасте (до 50 лет) и ассоциировано со склонностью к рецидивам, а единственная гетерозиготная замена чаще всего не сопровождается тромбозами и может быть выявлена лишь при лабораторном исследовании [24]. В связи с этим пациенту, несмотря на ремиссию основного заболевания, рекомендован длительный прием оральных антикоагулянтов.

Заключение

Приведенный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики гиперкоагуляционных состояний, что приводит к несвоевременной постановке диагноза и тяжелым рецидивирующим тромбоэмболическим осложнениям. Имела место недостаточная настороженность специалистов (кардиологов, ревматологов, нефрологов) относительно протеинурии и развившегося впоследствии НС в рамках ПМН.

Несмотря на то что ПМН является относительно редким заболеванием, простота его верификации по известным антителам (PLA2R) должна быть учтена при диагностике причин возникновения и рецидивов ВТЭО у пациентов даже с незначительной протеинурией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы доступен на сайте журнала https://klin-razbor.ru/

The list of references is available on the journal's website https://klin-razbor.ru/

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ». E-mail: frolova-ir@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2274-6543; SPIN-код: 9716-6221

Тарловская Екатерина Иосифовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ».
E-mail: etarlovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9659-7010

Соловьева Елена Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ».
E-mail: solovyeva_ev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3827-1968;
SPIN-код: 4057-4286; AuthorID: 440391

Щербинина Елена Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ». E-mail: shcherbinina-e@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1904-8982; SPIN-код: 6498-3031; AuthorID: 485952

Поступила в редакцию: 12.08.2025
Поступила после рецензирования: 09.09.2025
Принята к публикации: 02.10.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Irina A. Frolova – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Privolzhsky Research Medical University (PIMU). E-mail: frolova-ir@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2274-6543, SPIN-code: 9716-6221

Ekaterina I. Tarlovskaya – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Privolzhsky Research Medical University (PIMU). E-mail: etarlovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9659-7010

Elena V. Solovyeva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University (PIMU). E-mail: solovyeva_ev @ mail.ru;
ORCID: 0000-0003-3827-1968; SPIN-code: 4057-4286

Elena V. Shcherbinina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University (PIMU). E-mail: shcherbinina-e@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1904-8982; SPIN-code: 6498-3031; AuthorID: 485952

Received: 12.08.2025
Revised: 09.09.2025
Accepted: 02.10.2025