

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Чеботарева Н. В.^{*}, Бернс А. С., Лебедева М. В., Моисеев С. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромбозы и тромбоэмболии являются частыми осложнениями у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с нефротическим синдромом (НС), несмотря на применение антикоагулянтной терапии. В связи с этим вопросы оценки риска тромбозов и профилактики тромботических осложнений при НС сохраняют актуальность до настоящего времени.

Цель — представить данные о частоте и локализации тромбоэмболических осложнений у больных ХГН с НС, а также рассмотреть подходы к оценке риска и профилактике этих осложнений.

Основные сведения. Рассмотрены основные предикторы риска венозных тромбозов у больных с НС, такие как низкая сывороточная концентрация альбумина, высокая плазменная концентрация D-димера, возраст старше 60 лет, гиповолемические состояния. Риск развития артериальных тромбозов определяется общепопуляционными факторами: возрастом, полом, курением, наличием сахарного диабета и артериальной гипертензии. Основной локализацией венозных тромбозов, которые могут протекать бессимптомно, являются глубокие вены нижних конечностей, почечные вены и ветви легочной артерии. Среди морфологических форм ХГН, протекающих с НС, к группе высокого риска относятся мембранозная нефропатия и мембранопротрофиеративный ХГН. Освещены вопросы оценки риска тромботических осложнений, их профилактики и лечения.

Ключевые слова: нефротический синдром, тромботические осложнения, ТЭЛА, мембранозная нефропатия, хронический гломерулонефрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Бернс А.С., Лебедева М.В., Моисеев С.В. Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза и методы их коррекции у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 473–482. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>

CLINICAL IMPACT OF PLASMA HAEMOSTASIS DISORDERS AND THEIR CORRECTION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME

Chebotareva N. V.^{*}, Berns A. S., Lebedeva M. V., Moiseev S. V.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Thrombosis and thromboembolism are frequent complications in chronic glomerulonephritis (CGN) with nephrotic syndrome (NS), despite the use of anticoagulant therapy. Therefore, the questions of thrombosis risk assessment and thrombotic complication prevention in NS are still relevant.

Aim. Description of the frequency and localisation of thromboembolic complications in CGN-NS patients and a review of approaches to their risk assessment and prevention.

Main findings. The main risk predictors of venous thrombosis in NS are considered, including low serum albumin, high plasma D-dimer, age over 60 and hypovolemic conditions. The risk of arterial thrombosis is determined by general population factors: age, gender, smoking, diabetes mellitus and arterial hypertension. Venous thrombosis may be asymptomatic and mainly occurs in deep lower limb veins, renal veins and branches of pulmonary artery. Among the NS-associated CGN morphotypes of high risk are membranous nephropathy and membranoproliferative CGN. Issues in the thrombotic complication risk assessment, prevention and treatment are highlighted.

Keywords: nephrotic syndrome, thrombotic complications, pulmonary embolism, membranous nephropathy, chronic glomerulonephritis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Chebotareva N.V., Berns A.S., Lebedeva M.V., Moiseev S.V. Clinical impact of plasma haemostasis disorders and their correction in chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(4): 473–482 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>

Введение

Тромбозы и тромбоэмболии являются одними из наиболее серьезных осложнений нефротического синдрома (НС). Связь тромбозов почечных вен с НС была установлена еще в 1840 г. [1]. До появления иммуносупрессивной терапии, в условиях персистирования НС, тромбоэмболия являлась одной из частых причин смерти больных. Однако и после начала применения антикоагулянтных препаратов тромбозы и эмболии остаются частыми осложнениями НС и возникают в 20–52 % случаев [1–6]. В связи с этим вопросы терапии и профилактики тромботических осложнений, способы оценки риска тромбозов и кровотечений у больных с НС сохраняют актуальность до настоящего времени.

Цель обзора — представить данные литературы о частоте и локализации тромбоэмболических осложнений у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с НС, а также рассмотреть подходы к оценке риска и профилактике этих осложнений.

Проявления, локализация тромбозов

Наиболее часто при НС развиваются тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (у 38 %), тромбозы глубоких вен нижних конечностей (у 34 %) и тромбозы почечных вен (25–30 %). Реже тромбозы локализуются в системе вен портальной системы, венозных синусах головного мозга, внутренней яремной вене и нижней полой вене [7]. По данным L. J. Zhang и соавт. [8], частота веноз-

ных тромбозов при НС недооценена из-за отсутствия у части больных каких-либо клинических проявлений. Среди 512 больных с НС, обследованных с применением контрастной мультиспиральной компьютерной томографии легких и брюшной полости, у 180 (35 %) выявлены венозные тромбозы различной локализации, у 85 % из них диагностированы тромбозы ветвей легочной артерии *in situ*, у 38 % — тромбозы почечных вен, ассоциированные с тромбозами легочной артерии, и у 44 % — изолированные тромбозы почечных вен, при этом у 84 % они протекали бессимптомно.

Факторы риска развития венозных тромбозов при НС

У больных ХГН с НС риск развития венозных тромбозов напрямую зависит от формы ХГН. Среди морфологических форм ХГН наиболее высокий риск тромботических осложнений наблюдалась у больных мембранозной нефропатией (МН), частота венозных тромбозов при этой форме варьировала от 29 до 48 %, составляя в среднем 38 % [9–12]. Частота венозных тромбозов была значительно выше при МН, чем при нефропатии IgA [13, 14]. В 26 % случаев отмечены тромбозы у больных мембранопролиферативным / мезангиокапиллярным ХГН и болезнью минимальных изменений (у 24 %), реже тромбозы выявлялись у больных фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и болезнью минимальных изменений — у 10 и 9 % соответственно [15, 16]. Причины такого распределения риска тромбоза между формами ХГН до сих пор не установлены.

Факторы риска развития тромбозов при НС изучены в ретроспективном когортном исследовании на основании анализа базы данных о 7037 больных медицинских центров для ветеранов в городах Мемфис и Лонг-Бич (США). Показано, что абсолютный и относительный риск тромбоза при НС зависел от сывороточной концентрации альбумина. Среди обследованных больных установлено 158 случаев венозных тромбозов за 8,1 года наблюдения при концентрации сывороточного альбумина < 2,5 г/дл [17]. Обнаружена корреляция между риском тромботических осложнений и уменьшением концентрации сывороточного альбумина менее 2,5 г/дл. Однако это исследование имело некоторые ограничения, так как основную группу составляли лица мужского пола, только у 26 % обследованных больных были диагностированы первичные гломерулопатии, у 50 % — диабетическая нефропатия и у 22 % — нефротический синдром неуточненного генеза [17].

Дополнительным фактором риска развития тромбозов является длительность НС. Показано, что тромбозы чаще всего развиваются в первые 6 месяцев существования НС [7]. L. J. Zhang и соавт. показали, что возраст старше 60 лет является независимым фактором риска развития венозных тромбозов у больных

с НС. Неблагоприятное прогностическое значение имели также выраженность протеинурии, катетеризация центральных вен и наличие злокачественных образований [12, 18, 19].

Риск тромботических осложнений прослежен в ретроспективном анализе тромбоэмболических осложнений в когорте, состоящей из 898 больных МН. В исследовании оценивали все протекавшие с клиническими проявлениями венозные тромбозы и тромбоэмболии, в том числе ТЭЛА, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз почечных вен. Было проанализировано влияние различных факторов — лекарств, в том числе гормональных препаратов, наличия злокачественных новообразований, курения, повторных тромбозов, иммобилизации в течение 6 недель или беременности в течение 3 месяцев до развития венозных тромбозов. Изучены лабораторные параметры, которые могли влиять на риск развития тромбозов, — сывороточные концентрации креатинина, холестерина и триглицеридов, альбумина, скорость клубочковой фильтрации [9]. Пороговая концентрация альбумина сыворотки, при которой риск тромбозов увеличивается в 2,5 раза, составила 2,8 г/дл. Кроме того, показано, что уменьшение концентрации альбумина сыворотки на каждый 1,0 г/дл повышало риск тромбозов в 2,13 раза. Из других параметров только мужской пол являлся независимым фактором риска венозных тромбозов [15]. В некоторых исследованиях показано, что концентрация альбумина сыворотки менее 2,0 г/дл являлась суррогатным маркером тромбофилии при НС, и при уменьшении концентрации альбумина ниже этого значения необходимо назначать антикоагулянтную терапию для профилактики тромботических осложнений [20–22].

Другой формой, протекающей с тяжелым НС, часто резистентным к проводимой иммуносупрессивной терапии, является ФСГС. В исследовании S.-J. Li и соавт. [23] венозные тромбозы были выявлены у 12 (10 %) из 120 больных ФСГС, при этом у 3 больных — во время первого эпизода НС, у 9 тромбоз развился во время очередного рецидива НС. Самыми частыми локализациями были ТЭЛА, тромбоз почечных вен и глубоких вен нижних конечностей. Зарегистрированы один случай тромбоза венозных синусов головного мозга и один случай тромбоза воротной вены [19, 24]. Положительная прогностическая значимость повышения концентрации D-димера в плазме в отношении риска развития тромбозов установлена у 22,4 % больных ФСГС.

Склонность к образованию тромбов в почечных венах при нефротическом синдроме может быть обусловлена гемоконцентрацией, которая усугубляется вследствие диуретической терапии и способствует формированию тромба в почечных венах у больных с НС [6]. На основании многофакторного регрессионного

анализа S-J. Li и соавт. [23] заключили, что гемоконцентрация, оцениваемая по гематокриту, наряду с рецидивирующим течением НС и повышением концентрации D-димера, является предиктором венозного тромбоза у больных ФСГС с НС.

Артериальные тромбозы при НС

Риск возникновения артериальных тромбозов повышен у больных с НС. В. К. Mahmoodi и соавт. [7] диагностировали тромбозы артериальных сосудов у 42 (14 %) из 298 больных ХГН и диабетической нефропатией с НС. Инфаркт миокарда развился у 44 % больных с НС, с меньшей частотой (у 11–14 %) отмечались нестабильная стенокардия, тромбозы периферических артерий и острое нарушение мозгового кровообращения. Описаны тромбозы брыжеечной, подмышечной, бедренной, сонной, церебральной и почечных артерий [25]. В отличие от венозного тромбообразования предикторами артериальных тромбозов, помимо НС, являются общепопуляционные факторы — возраст, пол, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и снижение скорости клубочковой фильтрации. Риск артериальных тромбозов при НС, по-видимому, обусловлен другими патогенетическими механизмами, в первую очередь активацией тромбоцитов. Некоторые авторы предполагают возможность назначения аспирина для предотвращения тромбозов при МН, особенно у больных с высоким риском артериальных тромбозов [26]. Поэтому при отсутствии строгих показаний к назначению антикоагулянтов у больных с НС с риском артериальных тромбозов целесообразно применение малых доз аспирина. Кроме того, наличие антифосфолипидного синдрома и выявление полиморфизмов генов тромбофилий (мутация фактора V Leiden, мутации генов протромбина, α -, β - и γ -цепей фибриногена, гена *PAI-1*, дефициты АТ, протеинов С, S, метилентетрагидрофолат-редуктазы) являются дополнительными факторами риска тромботических осложнений и ухудшения функции почек у больных ХГН [27–29].

Механизмы гиперкоагуляции при НС

Среди механизмов гиперкоагуляции и развития тромбозов при НС обсуждаются выведение с мочой низкомолекулярных антикоагулянтных факторов, в первую очередь антитромбина III и плазминогена, активация плазменного звена гемостаза и подавление фибринолиза [6, 30]. Массивная неселективная протеинурия может привести также к потере фибринолитических белков, протеина S и плазмина, что усугубляет прокоагулянтное состояние. К дополнительным механизмам тромбообразования относят повышение концентраций в плазме прокоагулянтных молекул — фибриногена и высокомолекулярных факторов V и VIII [9]. Концентрация фибриногена плазмы, который усиливает активность тромбоцитов и агрегацию эритроци-

тов, увеличивается у больных с НС. Кроме того, в этой группе больных выявляется более высокая активность фактора VII и концентрация α -2-макроглобулина, которые способствуют тромбообразованию [31].

У больных с НС в рамках МН отмечено 6-кратное увеличение ингибитора активатора плазминогена, что сопровождалось подавлением фибринолитической активности плазмы [32].

Может увеличиваться содержание в крови других факторов коагуляционного каскада и одновременно компенсаторно повышаться синтез белков в печени. Например, концентрация D-димера в сыворотке крови умеренно повышается при НС даже при отсутствии клинических проявлений тромбоза [33, 34]. Кроме того, показано, что при НС с мочой может теряться активная свободная форма протеина S по сравнению с неактивной формой. Поэтому даже при нормальной концентрации протеина S в крови может развиваться гиперкоагуляция за счет уменьшения содержания в крови активной формы.

У больных с НС отмечается активация тромбоцитарного звена гемостаза, в частности адгезии тромбоцитов способствует повышение синтеза тромбоксана А₂. Дополнительные механизмы активации тромбоцитов включают гиперхолестеринемию и повышение активности фактора Виллебранда [31, 35].

Таким образом, уменьшение сывороточной концентрации альбумина и увеличение содержания высокомолекулярных белков приводят к дисбалансу прокоагулянтного и антикоагулянтного звеньев свертывания крови, способствуя высокому риску тромбообразования у больных с НС [6, 36].

Лабораторные маркеры гиперкоагуляции при НС

У больных с НС показатели протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, плазменная активность протеина С и количество тромбоцитов, как правило, остаются в пределах нормы [37]. В то же время отмечается уменьшение плазменной активности протеина S, антитромбина III, и сывороточной концентрации альбумина вследствие потери их с мочой. Концентрация фибриногена плазмы у больных с НС значительно повышена. Однако ни один из вышеперечисленных факторов не являлся предиктором тромботических осложнений [38]. Т.-У. Chen и соавт. [39] регистрировали при НС увеличение концентраций фибринопептида А, фрагментов протромбина F1+2 и тромбин-антитромбинового комплекса, но изменения этих показателей не ассоциировались с возникновением тромбозов. Концентрация D-димера плазмы повышается при НС при отсутствии тромбозов и коррелирует с величиной протеинурии и концентрацией сывороточного альбумина. В исследовании D. J. Sexton и соавт. [33] повышенная концентрация D-димера в плазме не являлась предиктором тромбозов у больных с НС в течение 2 лет наблюде-

ния, в то время как в другом исследовании [23] у больных ФСГС с тяжелым НС повышенная концентрация D-димера была ассоциирована с риском возникновения тромботических осложнений.

Лечение

Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [40], всем больным МН и уменьшением сывороточной концентрации альбумина менее 2,5 г/дл следует назначить профилактическую антикоагулянтную терапию варфарином, целью которой является достижение международного нормализованного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0. Перед приемом варфарина рекомендован короткий курс гепаринотерапии нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

В случае возникновения венозных тромбозов при НС лечение проводят согласно рекомендациям по ведению венозных тромбозов соответствующей локализации, при этом предлагается использовать полную дозу антикоагулянтов. Дозы корректируют в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [40]. В настоящее время отсутствуют крупные многоцентровые исследования, посвященные сравнению антикоагулянтов и антиагрегантов для профилактики тромботических осложнений НС. В проспективном пилотном исследовании больных с НС терапия НМГ (эноксапарин) в дозе 40 мг/сут была безопасна и эффективна для предотвращения тромбозов у 55 больных с НС [41]. В ретроспективном анализе больные с концентрацией альбумина менее 2,0 г/дл получали профилактическую терапию эноксапарин 20 мг/сут, при длительности гипоальбуминемии более 3 месяцев их переводили на терапию малыми дозами варфарина с целью поддержания МНО в интервале от 1,5 до 2,5, а больные с концентрацией альбумина сыворотки 2,0–3,0 г/дл получали аспирин в дозе 75 мг/сут. Не было отмечено тромботических осложнений в первые недели терапии, в связи с чем авторы сделали заключение об эффективности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии для профилактики тромботических осложнений у больных НС [42].

Проблема антикоагулянтной терапии при НС решена не до конца [15]. Обсуждается возможность развития резистентности к терапии гепаринами вследствие потери с мочой антитромбина III у больных с НС. В этом случае прямые пероральные антикоагулянты могут иметь преимущества у этой категории больных. Однако вопрос о возможности назначения прямых пероральных антикоагулянтов — ингибиторов тромбина и фактора Ха — остается открытым [34]. Эффективность применения этих препаратов для лечения тромбоза при НС, в основном у больных МН, была продемонстрирована лишь в единичных клинических наблюдениях [43–45]. Предполагается, что применение

прямых пероральных антикоагулянтов, ингибиторов фактора Ха или ингибиторов тромбина, может оказаться более эффективным, чем назначение НМГ у больных с НС с низкой плазменной активностью антитромбина III. Однако эффективность и безопасность применения этих препаратов у больных с НС остается непредсказуемой. Содержание фактора Ха в крови больных с НС может варьировать от нормального до повышенного или даже уменьшаться у больных с НС [19]. Плазменная активность антитромбина III у больных с НС также не всегда снижена. Кроме того, потеря с мочой некоторых регуляторных компонентов гемостаза может сопровождаться риском кровотечений [34].

Опубликовано лишь одно рандомизированное пилотное исследование [46], в котором сравнили эффективность ривароксабана в дозе 30 мг/сут и дальтепарина по 5000 МЕ 2 раза в день подкожно для лечения венозных тромбозов у больных с НС и уменьшением плазменной активности антитромбина III менее 70 %. При наблюдении в течение 4 недель объем и степень реканализации тромбов были сопоставимыми в обеих группах. Увеличение плазменной активности антитромбина III в обеих группах в динамике, по-видимому, было связано с достижением ремиссии ХГН и уменьшением выраженности протеинурии в результате патогенетической терапии. Среди побочных эффектов отмечен только один случай кровоизлияния в подслизистый слой кишечной стенки в группе ривароксабана, серьезных кровотечений не было ни в одной из групп. Однако малое число обследованных больных (8 больных с НС и 8 человек в группе контроля) не позволяет сделать выводы и рекомендовать прямые пероральные антикоагулянтные препараты для широкого применения у больных с НС.

Более того, применение антикоагулянтов может сопровождаться риском острого почечного повреждения или прогрессии хронической болезни почек (ХБП), что обусловлено возникновением кровоизлияний в клубочки почек и обструкции канальцев эритроцитарными цилиндрами [47]. В исследовании S. Brodsky и соавт. [48] при увеличении МНО более 3,0 частота нефропатии, ассоциированной с варфарином, составила 33,0 % у больных с ХБП и 16,5 % — у больных без ХБП.

Назначение антикоагулянтных препаратов для профилактики тромбозов у больных с НС должно рассматриваться с учетом риска кровотечений (шкалы ATRIA или HAS-BLED) [49, 50]. Подходы к профилактическому назначению антикоагулянтов представлены на рис. 1. Они определяются морфологическим вариантом нефрита и концентрацией альбумина сыворотки крови. К дополнительным факторам риска развития тромбозов относятся длительный постельный режим, ожирение, семейный анамнез тромбозов

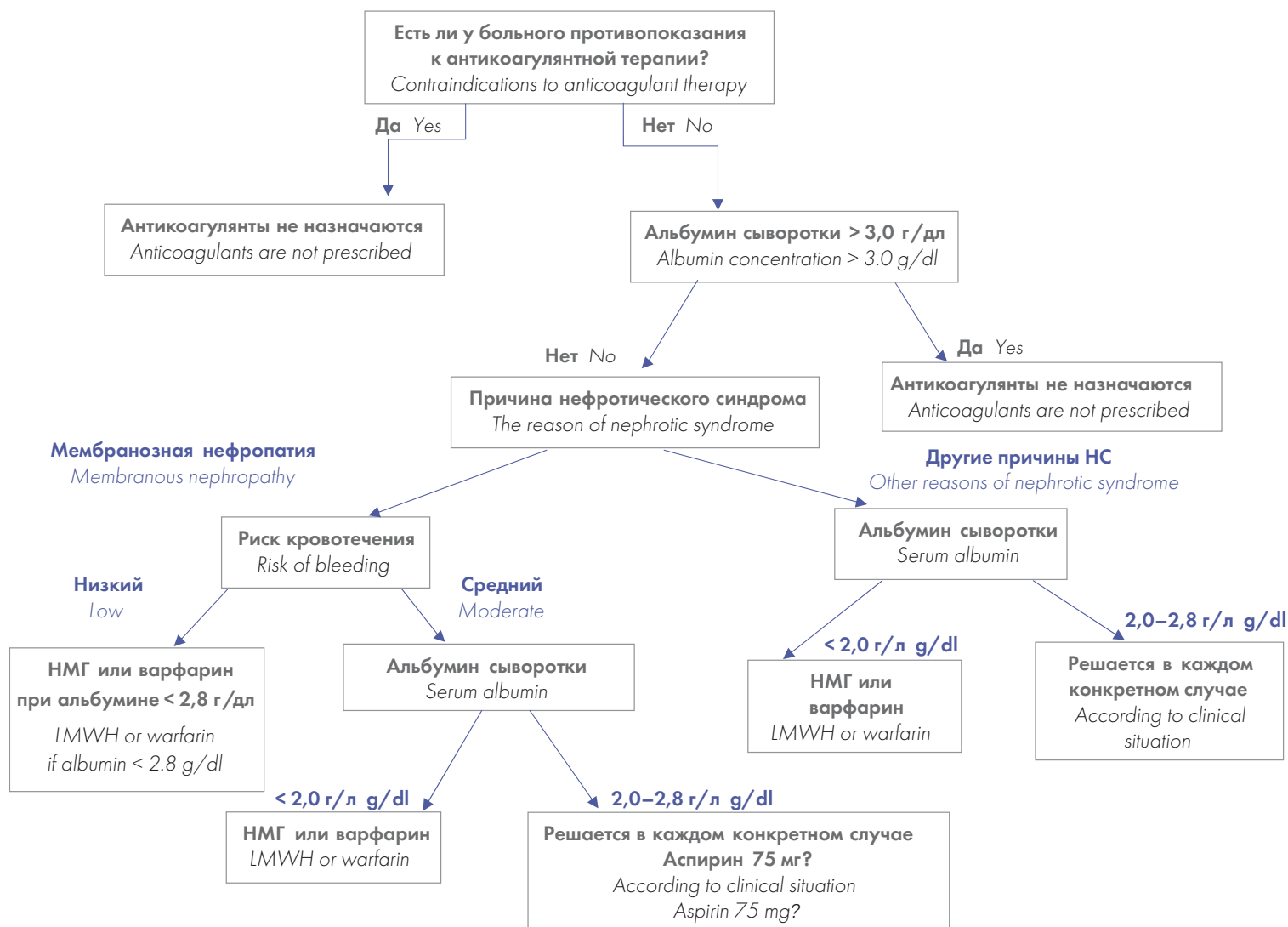


Рисунок 1. Алгоритм назначения профилактической антикоагулянтной терапии у больных НС.

Figure 1. Prescription algorithm for preventive anticoagulant therapy in NS patients.

Примечание. НМГ — низкомолекулярный гепарин.

Note. LMWH — low-molecular-weight heparin.

(генетическая тромбофилия, антифосфолипидный синдром), оперативные вмешательства в недавнем прошлом (гинекологические, на брюшной полости, ортопедические), дегидратация, лечение высокими дозами глюкокортикостероидов, беременность.

Продолжительность антикоагулянтной терапии, в том числе для профилактики тромботических осложнений НС, в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях точно не определена. Однако, по мнению экспертов, лечение тромбозов, а также профилактику тромботических осложнений у больных НС следует проводить до купирования НС или до достижения концентрации альбумина сыворотки 3,0 г/дл и более [31]. Назначение антикоагулянтных препаратов с прямым действием (апиксабан, ривароксабан) при НС можно обсуждать, если больной отка-

зывается от длительных инъекций НМГ, не удастся достигнуть целевого МНО при назначении варфарина, либо прямой антикоагулянтный препарат был назначен больному ранее.

Таким образом, НС сопровождается высоким риском тромботических осложнений, главным образом венозных. Основными факторами риска венозных тромбозов являются морфологический вариант нефропатии и концентрация альбумина сыворотки крови, в то время как риск артериальных тромбозов определяется также и общепопуляционными факторами — возрастом, полом, курением, наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии и распространенного атеросклероза. Антикоагулянтная терапия у больных с НС проводится на основании оценки риска тромботических осложнений и кровотечений.

Литература

1. Zumberg M., Kitchens C.S. Consultative hemostasis and thrombosis. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007.
2. Bellomo R., Atkins R.C. Membranous nephropathy and thromboembolism: Is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron*. 1993; 63: 249–54. DOI: 10.1159/000187205.
3. Orth S.R., Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1202–11. DOI: 10.1056/NEJM199804233381707.
4. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23: 271–80. DOI: 10.1055/s-2007-996100.
5. Llach F., Koffler A., Finck E., Massry S.G. On the incidence of renal vein thrombosis in the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med*. 1977; 137: 333–6.
6. 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.
7. Mahmoodi B.K., Kate M.K., 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716951.
8. Zhang L.J., Zang Z., Li S.J. et al. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: Prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology*. 2014; 273(3): 897–906. DOI: 10.1148/radiol.14140121.
9. Lionaki S., Derebail V.K., Susan L., Hogan S.L. et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 43–51. DOI: 10.2215/CJN.04250511.
10. Forero F.V., Prugue N.G., Morales N.R. Idiopathic nephrotic syndrome of the adult with asymptomatic thrombosis of the renal vein. *Am J Nephrol*. 1988; 8(6): 457–62. DOI: 10.1159/000167654.
11. Изотова А.В., Арьев А.Л., Ракитянская И.А. Тромбоз почечных вен как осложнение нефротического синдрома (клинико-морфологический анализ 24 пациентов с мембранозной нефропатией). *Нефрология*. 2000; 4(2): 110.
12. Wagoner R.D., Stanson A.W., Holley K.E., Winter C.S. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: Incidence and significance. *Kidney Int*. 1983; 23: 368–74. DOI: 10.1038/ki.1983.28.
13. Rankin A.J., McQuarrie E.P., Fox J.G. et al. Venous thromboembolism in primary nephrotic syndrome—is the risk high enough to justify prophylactic anticoagulation? *Nephron*. 2017; 135: 39–45. DOI: 10.1159/000448628.
14. Barbour S.J., Greenwald A., Djurdjev O. et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012; 81: 190–5. DOI: 10.1038/ki.2011.312.
15. Glasscock R.G. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 2221–5. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006111300>.
16. Maas R.J., Deegens J.K., Beukhof J.R. et al. The clinical course of minimal change nephrotic syndrome with onset in adulthood or late adolescence: A case series. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(5): 637. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.10.032.
17. Gyamlani G., Miklos Z., Molnar M.Z. 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. DOI: 10.1093/ndt/gfw227.
18. Kerlin B.A., Haworth K., Smoyer W.E. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 989–97. DOI: 10.1007/s00467-013-2525-5.
19. Kerlin B.A., Ayoob R., Smoyer W.E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 513–20. DOI: 10.2215/CJN.10131011.

References

1. Zumberg M., Kitchens C.S. Consultative hemostasis and thrombosis. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007.
2. Bellomo R., Atkins R.C. Membranous nephropathy and thromboembolism: Is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron*. 1993; 63: 249–54. DOI: 10.1159/000187205.
3. Orth S.R., Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1202–11. DOI: 10.1056/NEJM199804233381707.
4. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23: 271–80. DOI: 10.1055/s-2007-996100.
5. Llach F., Koffler A., Finck E., Massry S.G. On the incidence of renal vein thrombosis in the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med*. 1977; 137: 333–6.
6. 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.
7. Mahmoodi B.K., Kate M.K., 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716951.
8. Zhang L.J., Zang Z., Li S.J. et al. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: Prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology*. 2014; 273(3): 897–906. DOI: 10.1148/radiol.14140121.
9. Lionaki S., Derebail V.K., Susan L., Hogan S.L. et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 43–51. DOI: 10.2215/CJN.04250511.
10. Forero F.V., Prugue N.G., Morales N.R. Idiopathic nephrotic syndrome of the adult with asymptomatic thrombosis of the renal vein. *Am J Nephrol*. 1988; 8(6): 457–62. DOI: 10.1159/000167654.
11. Izotova A.V., Arev A.L., Rakityanskaya I.A. Renal veins thrombosis as a complication of nephrotic syndrome (clinical and histological analysis of 24 patients with membranous nephropathy). *Nefrologiya*. 2000; 4(2): 110 (In Russian).
12. Wagoner R.D., Stanson A.W., Holley K.E., Winter C.S. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: Incidence and significance. *Kidney Int*. 1983; 23: 368–74. DOI: 10.1038/ki.1983.28.
13. Rankin A.J., McQuarrie E.P., Fox J.G. et al. Venous thromboembolism in primary nephrotic syndrome—is the risk high enough to justify prophylactic anticoagulation? *Nephron*. 2017; 135: 39–45. DOI: 10.1159/000448628.
14. Barbour S.J., Greenwald A., Djurdjev O. et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012; 81: 190–5. DOI: 10.1038/ki.2011.312.
15. Glasscock R.G. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 2221–5. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006111300>.
16. Maas R.J., Deegens J.K., Beukhof J.R. et al. The clinical course of minimal change nephrotic syndrome with onset in adulthood or late adolescence: A case series. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(5): 637. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.10.032.
17. Gyamlani G., Miklos Z., Molnar M.Z. 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. DOI: 10.1093/ndt/gfw227.
18. Kerlin B.A., Haworth K., Smoyer W.E. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 989–97. DOI: 10.1007/s00467-013-2525-5.
19. Kerlin B.A., Ayoob R., Smoyer W.E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 513–20. DOI: 10.2215/CJN.10131011.

20. Cherng S.C., Huang W.S., Wang Y.F. et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med.* 2000; 25(3): 167. DOI: 10.1097/00003072-200003000-00001.
21. Kuhlmann U., Steurer J., Bollinger A. et al. Incidence and clinical significance of thromboses and thrombo-embolic complications in nephrotic syndrome patients. *Schweiz Med Wochenschr.* 1981; 111: 1034.
22. Waldman M., Crew R.J., Valeri A. et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 445. DOI: 10.2215/CJN.03531006.
23. Li S-J., Tu Y.-M., Zhou C.-S. et al. Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20(2): 212–7. DOI: 10.1007/s10157-015-1149-4.
24. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 956–8. DOI: 10.1056/NEJMcibr1209459.
25. Fahal I.H., McClelland P., Hay C.R. et al. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J.* 1994; 70(830): 905–9. DOI: 10.1136/pgmj.70.830.905.
26. Hofstra J.M., Wetzels J.F.M. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int.* 2016; 89(5): 981–3. DOI: 10.1016/j.kint.2016.01.019.
27. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А. и др. Клинико-морфологические особенности нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив.* 2007; 79(6): 16–25.
28. Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Генетическая тромбофилия и почки. *Клиническая нефрология.* 2009; 3: 23–35.
29. Боброва Л.А., Козловская Н.Л., Шкарупо В.В. и др. Влияние генетической формы тромбофилии на клинико-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ.* 2010; 12(1): 25–33.
30. Roy C.D.Y., Sabbagh R., Roy D. et al. Ischemic stroke of possible embolic etiology associated with nephritic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2017; 2: 988–94.
31. Mirrakhimov A.E., Ali A.M., Barbaryan A. et al. Primary nephrotic syndrome in adults as a risk factor for pulmonary embolism: An up-to-date review of the literature. *Int J Nephrol.* 2014; 916760. DOI: 10.1155/2014/916760.
32. Hamano K., Iwano M., Akai Y. et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 695–705. DOI: 10.1053/ajkd.2002.31986.
33. Sexton D.J., Clarkson M.R., Mazur M.J. et al. Serum D-dimer concentrations in nephrotic syndrome track with albuminuria, not estimated glomerular filtration rate. *Am J Nephrol.* 2012; 36: 554–60. DOI: 10.1159/000345475.
34. Sexton D.J., de Freitas D.G., Little M.A. et al. Direct-acting oral anticoagulants as prophylaxis against thromboembolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018; 3:784–93. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.02.010.
35. Sirolli V., Ballone E., Garofalo D. et al. Platelet activation markers in patients with nephrotic syndrome. A comparative study of different platelet function tests. *Nephron.* 2002; 91: 424–30. DOI: 10.1159/000064282.
36. Barbano B., Gigante A., Amoroso A. et al. Thrombosis in nephrotic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39: 469–76.
37. Yalcinkaya F., Tomer N., Gorgani A.N. et al. Haemostatic parameters in childhood nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 1995; 27(5): 643–7.
38. Mortazavi F., Majidi J. Evaluation of hemostatic factors in children with nephrotic syndrome. *Pak J Med Sci.* 2008; 24(3): 356–9.
39. Chen T.-J., Huang C.-C., Tsao C.-J. Hemostatic molecular markers in nephrotic syndrome. *Am J Hematol.* 1993; 44: 276–9.
40. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International.* 2012; 2(Suppl 2).
20. Cherng S.C., Huang W.S., Wang Y.F. et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med.* 2000; 25(3): 167. DOI: 10.1097/00003072-200003000-00001.
21. Kuhlmann U., Steurer J., Bollinger A. et al. Incidence and clinical significance of thromboses and thrombo-embolic complications in nephrotic syndrome patients. *Schweiz Med Wochenschr.* 1981; 111: 1034.
22. Waldman M., Crew R.J., Valeri A. et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 445. DOI: 10.2215/CJN.03531006.
23. Li S-J., Tu Y.-M., Zhou C.-S. et al. Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20(2): 212–7. DOI: 10.1007/s10157-015-1149-4.
24. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 956–8. DOI: 10.1056/NEJMcibr1209459.
25. Fahal I.H., McClelland P., Hay C.R. et al. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J.* 1994; 70(830): 905–9. DOI: 10.1136/pgmj.70.830.905.
26. Hofstra J.M., Wetzels J.F.M. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int.* 2016; 89(5): 981–3. DOI: 10.1016/j.kint.2016.01.019.
27. Kozlovskaya N.L., Shilov E.M., Meteleva N.A. et al. Clinicomorphological features of nephropathy in primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2007; 79(6): 16–25 (In Russian).
28. Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. Genetic thrombophilia and the kidney. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2009; 3: 23–35 (In Russian).
29. Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L., Shkarupo V.V. et al. The influence of the genetic form of thrombophilia on the clinical and morphological debuts and the course of chronic glomerulonephritis. *Nefrologiya i dializ.* 2010; 12(1): 25–33 (In Russian).
30. Roy C.D.Y., Sabbagh R., Roy D. et al. Ischemic stroke of possible embolic etiology associated with nephritic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2017; 2: 988–94.
31. Mirrakhimov A.E., Ali A.M., Barbaryan A. et al. Primary nephrotic syndrome in adults as a risk factor for pulmonary embolism: An up-to-date review of the literature. *Int J Nephrol.* 2014; 916760. DOI: 10.1155/2014/916760.
32. Hamano K., Iwano M., Akai Y. et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 695–705. DOI: 10.1053/ajkd.2002.31986.
33. Sexton D.J., Clarkson M.R., Mazur M.J. et al. Serum D-dimer concentrations in nephrotic syndrome track with albuminuria, not estimated glomerular filtration rate. *Am J Nephrol.* 2012; 36: 554–60. DOI: 10.1159/000345475.
34. Sexton D.J., de Freitas D.G., Little M.A. et al. Direct-acting oral anticoagulants as prophylaxis against thromboembolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018; 3:784–93. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.02.010.
35. Sirolli V., Ballone E., Garofalo D. et al. Platelet activation markers in patients with nephrotic syndrome. A comparative study of different platelet function tests. *Nephron.* 2002; 91: 424–30. DOI: 10.1159/000064282.
36. Barbano B., Gigante A., Amoroso A. et al. Thrombosis in nephrotic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39: 469–76.
37. Yalcinkaya F., Tomer N., Gorgani A.N. et al. Haemostatic parameters in childhood nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 1995; 27(5): 643–7.
38. Mortazavi F., Majidi J. Evaluation of hemostatic factors in children with nephrotic syndrome. *Pak J Med Sci.* 2008; 24(3): 356–9.
39. Chen T.-J., Huang C.-C., Tsao C.-J. Hemostatic molecular markers in nephrotic syndrome. *Am J Hematol.* 1993; 44: 276–9.
40. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International.* 2012; 2(Suppl 2).

41. Rostoker G., Durand-Zaleski I., Petit-Phar M. et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron*. 1995; 69: 20. DOI: 10.1159/000188355.
42. Medjeral-Thomas N., Ziaj S., Condon M. et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 478–83. DOI: 10.2215/CJN.07190713.
43. Sasaki Y., Raita Y., Uehara G. et al. Carotid thromboembolism associated with nephrotic syndrome treated with dabigatran. *Case Rep Nephrol Urol*. 2014; 4: 42–52. DOI: 10.1159/000362162.
44. Shimada Y., Nagaba Y., Nagaba H. et al. Edoxaban was effective for treating renal vein thrombosis in a patient with nephrotic syndrome. *Intern Med*. 2017; 56: 2307–10. DOI: 10.2169/internalmedicine.8742-16.
45. Dupree L.H., Reddy P. Use of rivaroxaban in a patient with history of nephrotic syndrome and hypercoagulability. *Ann Pharmacother*. 2014; 48: 1655–8. DOI: 10.1177/1060028014549349.
46. Zhang L., Zhang H., Zhang J. et al. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome and low AT-III: a pilot study. *Exp Ther Med*. 2018; 15: 739–44. DOI: 10.3892/etm.2017.5471.
47. Brodsky S.V., Satoskar A., Chen J. et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 1121–6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024.
48. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H. et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011; 80(2): 181–9. DOI: 10.1038/ki.2011.44.
49. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. (Clinical guideline 180). 2014. <http://guidance.nice.org.uk/CG180>.
50. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 395–401.
41. Rostoker G., Durand-Zaleski I., Petit-Phar M. et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron*. 1995; 69: 20. DOI: 10.1159/000188355.
42. Medjeral-Thomas N., Ziaj S., Condon M. et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 478–83. DOI: 10.2215/CJN.07190713.
43. Sasaki Y., Raita Y., Uehara G. et al. Carotid thromboembolism associated with nephrotic syndrome treated with dabigatran. *Case Rep Nephrol Urol*. 2014; 4: 42–52. DOI: 10.1159/000362162.
44. Shimada Y., Nagaba Y., Nagaba H. et al. Edoxaban was effective for treating renal vein thrombosis in a patient with nephrotic syndrome. *Intern Med*. 2017; 56: 2307–10. DOI: 10.2169/internalmedicine.8742-16.
45. Dupree L.H., Reddy P. Use of rivaroxaban in a patient with history of nephrotic syndrome and hypercoagulability. *Ann Pharmacother*. 2014; 48: 1655–8. DOI: 10.1177/1060028014549349.
46. Zhang L., Zhang H., Zhang J. et al. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome and low AT-III: a pilot study. *Exp Ther Med*. 2018; 15: 739–44. DOI: 10.3892/etm.2017.5471.
47. Brodsky S.V., Satoskar A., Chen J. et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 1121–6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024.
48. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H. et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011; 80(2): 181–9. DOI: 10.1038/ki.2011.44.
49. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. (Clinical guideline 180). 2014. <http://guidance.nice.org.uk/CG180>.
50. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 395–401.

Информация об авторах

Чеботарева Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
e-mail: natasha_tcheb@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

Бернс Ангелина Сергеевна, аспирант кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
e-mail: 89099172603@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6838-0754>

Information about the authors

Natalia V. Chebotareva, Doc. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
e-mail: natasha_tcheb@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

Angelina S. Berns, Postgraduate Student, Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
e-mail: 89099172603@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6838-0754>

Лебедева Марина Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

e-mail: marinaamica@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5923-1837>

Моисеев Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),

e-mail: avt420034@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 20.03.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Marina V. Lebedeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,

e-mail: marinaamica@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5923-1837>

Sergey V. Moiseev, Doc. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,

e-mail: avt420034@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

*** Corresponding author**

Received 20 Mar 2020

Accepted 27 Oct 2020