

Изучение возможной взаимосвязи между уровнем ранних маркеров почечного повреждения и наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, находящихся на терапии апиксабаном

С.В. Батюкина¹, О.Д. Остроумова^{1,2}, Т.Н. Короткова³, И.В. Ворожко³, А.П. Ройтман¹, Н.Г. Ракова¹, Е.В. Клычникова⁵, М.С. Черняева⁴, М.А. Годков^{1,5}, А.В. Стародубова^{3,6}, А.И. Кочетков¹, Е.Ю. Эбзеева¹, Д.А. Сычев¹

¹ ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Российская Федерация

² ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

³ ФГБУ «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ», 109472, Москва, Волгоградский проспект, д. 168, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 117321, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Короткова Т.Н. и соавт. Изучение возможной взаимосвязи между уровнем ранних маркеров почечного повреждения и наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, находящихся на терапии апиксабаном. Нефрология и диализ. 2023. 25(4):515-526. doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-515-526

Study of the possible relationship between early markers of renal damage and bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease on apixaban therapy

S.V. Batyukina¹, O.D. Ostroumova^{1,2}, T.N. Korotkova³, I.V. Vorozhko³, A.P. Roitman¹, N.G. Rakova¹, E.V. Klychnikova⁵, M.S. Chernyaeva⁴, M.A. Godkov^{1,5}, A.V. Starodubova^{3,6}, A.I. Kochetkov¹, Ye.Yu. Ebzeeva¹, D.A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya str., building 1, Moscow, 125993, Russian Federation

Адрес для переписки: Кочетков Алексей Иванович
e-mail: ak_info@list.ru

Corresponding author: Alexey I. Kochetkov
e-mail: ak_info@list.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

- ² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8, Trubetskaya str., bld. 2, Moscow, 119991, Russian Federation
- ³ Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology,
21, Kashirskoe shosse, Moscow, 115446, Russian Federation
- ⁴ Hospital for War Veterans №2, 168, Volgogradsky avenue, Moscow, 109472, Russian Federation
- ⁵ Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine,
3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russian Federation
- ⁶ Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117321, Russian Federation

For citation: Batyukina S.V., Ostroumova O.D., Korotkova T.N. et al. Study of the possible relationship between early markers of renal damage and bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease on apixaban therapy. *Nephrology and Dialysis*. 2023. 25(4):515-526. doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-515-526

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антикоагулянты, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, кровотечения, нефрин, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, молекула первого типа почечного повреждения

Резюме

Актуальность: пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) нуждаются в назначении антикоагулянтов, однако данная терапия ассоциирована с повышением вероятности развития кровотечений, риск которых увеличивается в случае наличия у пациента сопутствующей хронической болезни почек (ХБП).

Цель исследования: изучить уровень маркеров подоцитарного повреждения (нефрин) и маркеров тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL; kidney injury molecule-1, KIM-1; уровень альбуминурии) в моче у пациентов с ФП и ХБП 3 и 4 стадий, получающих апиксабан, в зависимости от наличия кровотечений.

Материалы и методы: в исследование были включены 142 пациента с ФП и ХБП 3 и 4 стадий, получающие терапию апиксабаном, в возрасте от 58 до 99 лет (медиана возраста 84 [76; 90] года). Проводилась ретроспективная и проспективная оценка геморрагических осложнений, были определены уровни нефрина, NGAL, KIM 1, альбумина в моче.

Результаты: в ходе проспективного наблюдения пациенты с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений имели более высокий уровень нефрина в моче по сравнению с пациентами без кровотечений (1,1 [0,8; 1,4] нг/мл против 0,9 [0,6; 1,2] нг/мл, $p=0,049$). При ретроспективном анализе уровни нефрина в моче статистически значимо не различались у обследованных пациентов с наличием/отсутствием кровотечений в анамнезе. Уровни альбуминурии, KIM-1, NGAL в моче статистически значимо не различались между подгруппами с наличием и отсутствием кровотечений.

Выводы: результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнем маркера подоцитарного повреждения нефрина в моче и наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП 3 и 4 стадий, получающих апиксабан. Можно предположить, что эта ассоциация объясняется тем, что нефринурия, которая отражает тяжесть повреждения подоцитов и коррелирует с альбуминурией, тем самым косвенно отражает и увеличение проницаемости гломерулярных капилляров за счет повреждения эндотелия вследствие потерь белка с мочой.

Abstract

Background: patients with atrial fibrillation (AF) require prescription of an anticoagulant, although this therapy is associated with an increased risk of bleeding, the risk of which is increased in the presence of chronic kidney disease (CKD).

Aim: to investigate the level of podocyt damage (nephrin) markers and tubulointerstitial renal tissue damage markers (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL; kidney injury molecule-1, KIM-1, albuminuria level) in urine in patients with AF and CKD stages 3 and 4, receiving apixaban, depending on the presence of bleeding.

Methods: 142 patients with AF and CKD stages 3 and 4, receiving apixaban therapy, 58-99 years old (median age 84 [76; 90] years) were included in the study. Retrospective and prospective assessment of hemorrhagic complications was performed. The urine levels of nephrin, NGAL, KIM-1, and albumin were determined.

Results: during prospective follow-up, patients with AF and CKD stages 3-4 with bleeding had significantly higher urinary nephrin levels compared with patients without bleeding (1.1 [0.8; 1.4] ng/mL

vs. 0.9 [0.6; 1.2] ng/mL, respectively; $p=0.049$). In a retrospective analysis, urinary nephrin levels did not significantly differ in the patients in the presence or absence of bleeding history. Urinary levels of albumin, KIM-1, and NGAL were not significantly different between subgroups with and without bleeding.

Conclusion: The results of the study indicate that there is a relationship between the level of a marker of podocyt nephrin damage in urine and the presence of bleeding in patients with AF and CKD stages 3 and 4 receiving apixaban. It can be assumed that this association can be explained by the fact that nephrinuria, which reflects the severity of podocyte damage and correlates with albuminuria, thereby, indirectly reflects an increase in the permeability of glomerular capillaries due to endothelial damage due to protein loss in urine.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulants, direct oral anticoagulants, apixaban, bleeding, nephrin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных клинически значимых нарушений ритма сердца: ежегодно диагностируется около 5 млн. новых случаев, при этом частота ее выявления увеличивается с возрастом [1]. ФП является одним из главных факторов риска кардиоэмболического инсульта, поэтому пациентам с ФП инициируют антикоагулянтную терапию, а в качестве антикоагулянтов первой линии предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) [2]. Однако их применение ассоциировано с повышением риска кровотечений [2-4]: частота так называемых "больших" кровотечений у больных с ФП, принимающих ПОАК, составляет 2-4% в год [3]. Альбуминурия является важнейшим биомаркером гломерулярного повреждения и одной из ключевых категорий классификации ХБП [5-7]. Однако в настоящее время отсутствуют научные данные о взаимосвязи уровня альбуминурии с риском развития кровотечений у пациентов с ФП, вместе с тем имеются сведения о такой взаимосвязи у больных с ХБП [8, 9]. В свете имеющихся данных научной литературы представляется актуальным изучение вопроса о возможной взаимосвязи уровня экскреции альбумина с мочой с риском кровотечений у пациентов с сочетанием ФП и ХБП.

В последние годы появились данные о том, что более чувствительным маркером для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является цистатин С, и использование формулы расчета СКФ на основе цистатина С позволяет более точно оценивать риск развития кровотечений у пациентов с ФП, получающих терапию ПОАК [10]. Так, субанализ рандомизированного двойного слепого исследования the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation Trial (ARISTOTLE) [10] демонстрирует, что добавление в методику расчета СКФ уровня цистатина С в крови позволяет повысить предиктивную ценность данного показателя в отношении риска развития "больших" кровотечений. В то же время, выделены другие, более ранние маркеры повреждения почечных клубочков (нефрин, подоцин) и канальцевого аппарата

почек (липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), молекула первого типа почечного повреждения (kidney injury molecule-1, KIM-1), печеночный тип белка, связывающего жирные кислоты L-type fatty acid binding protein, L-FABP) [11], которые также могут являться маркерами повышенного риска кровотечений [12, 13].

Исходя из вышеизложенного целью настоящего исследования являлась оценка возможной взаимосвязи уровня маркеров подоцитарного (нефринурия, альбуминурия) и тубулоинтерстициального повреждения (NGAL, KIM 1) с наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП 3 и 4 стадий на фоне приема апиксабана.

Материалы и методы

Этические аспекты исследования. Протокол настоящего исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 16 заседания от 25 ноября 2020 г.). Все больные добровольно подписали информированное согласие на участие в этом исследовании.

Дизайн исследования: проспективное, открытое, в параллельных группах. В исследование были включены пациенты с неклапанной ФП в сочетании с ХБП С3а, С3б и С4 стадий. Исследование включало 5 визитов, в том числе 4 телефонных визита: визиты 2, 3, 4, 5 – через 4, 8, 12 и 16 недель после визита 1. Период наблюдения – 16 недель.

Критерии включения: пациенты обоего пола ≥ 18 лет с неклапанной ФП, принимающие апиксабан, с сопутствующей ХБП 3а, 3б и 4 стадиями в соответствии с определением KDIGO 2012 г., наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения: возраст < 18 лет; беременность, лактация; пациенты с митральным стенозом средней/тяжелой степени или протезированными клапанами сердца, рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ, обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем и др.); клинически значимое активное кровотечение на момент включения; заболевания/состояния, сопровождающиеся существен-

ным повышением риска кровотечений (хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев, постоянный прием антиагрегантных препаратов, обильное кровотечение любой локализации, состояние после перенесенного геморрагического инсульта или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией в течение последних 12 месяцев, пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, анемия (Hb <100 г/л) или тромбоцитопения (<100×10⁹/л) любой этиологии, пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного

или спинного мозга (из анамнеза); наличие ряда сопутствующих заболеваний/состояний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, влияющие на гемостаз, онкологические заболевания, выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), тяжелые психические расстройства; длительный прием препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием; отказ дать информированное согласие; ожидаемая низкая приверженность к лечению; ожидаемая продолжительность жизни менее 2-х лет.

В исследование были включены 142 пациента обоего пола ≥18 лет с ФП и сопутствующей ХБП С3 и С4 стадий, получающие терапию аписабаном

Таблица 1 | Table 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Clinical characteristics of patients included in the study

Параметр	Группа 1 ФП+ХБП С3а n=50	Группа 2 ФП+ХБП С3б n=50	Группа 3 ФП+ХБП С4 n=42	P1-2	P1-3	P2-3
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	30 (60%)	22 (44%)	23 (54,8%)	0,109	0,613	0,304
Постоянная форма ФП, абс. (%)	18 (36%)	26 (52%)	17 (40,5%)	0,107	0,660	0,270
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (4,8%)	1,000	1,000	1,000
Средний балл по CHA(2)DS(2)-VASc, баллы, Ме [Q1; Q3]	5 [4; 6]	5 [5; 7]	5 [5; 6]	0,017*	0,125	0,353
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений#, абс. (%)	47 (94%)	49 (98%)	42 (100%)	0,610	0,305	1,000
Средний балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,473	<0,001*	0,001*
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	20 (40%)	21 (42%)	28 (66,7%)	0,839	0,011*	0,018*
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	29,8 [25,2; 23,1]	28,6 [24,04; 32,03]	26,5 [25,2; 30,2]	0,742	0,259	0,195
САД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	132,5 [128; 146,3]	132,5 [122; 140]	130 [124; 140]	0,810	0,748	0,787
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	80 [73,7; 80]	80 [75; 80]	80 [70; 80]	0,928	0,449	0,363
ЧСС, уд./мин, Ме [Q1; Q3]	75,5 [70; 80]	76 [69; 83,3]	76 [69,8; 80]	0,745	0,909	0,774
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	96 [88; 110]	119 [106; 140]	187 [155; 208]	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	5,5 [5,1; 6,1]	5,4 [5,1; 5,9]	5,4 [5; 6,5]	0,848	0,957	0,994
Общий холестерин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	3,9 [3,2; 4,9]	4,2 [3,2; 4,8]	3,9 [3,1; 4,9]	0,867	0,700	0,443
Прочие сопутствующие заболевания (кроме ХБП)						
АГ, абс. (%)	49 (98%)	48 (96%)	40 (95,2%)	1,000	0,878	1,000
ИБС: ПИКС, абс. (%)	10 (20%)	20 (40%)	19 (45,2%)	0,029*	0,009*	0,613
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	46 (92%)	45 (90%)	35 (83,3%)	0,834	0,202	0,344
Сахарный диабет, абс. (%)	17 (34%)	18 (36%)	18 (42,9%)	0,834	0,502	0,383
Анемия, абс. (%)	10 (20%)	10 (20%)	22 (52,4%)	1,000	0,001*	0,001*
Ожирение, абс. (%)	21 (42%)	23 (46%)	10 (23,8%)	0,687	0,066	0,027*
Антикоагулянтная терапия						
Аписабан 2,5 мг х 2 раза в сутки, абс. (%)	19 (38%)	26 (52%)	39 (92,9%)	0,159	<0,001*	<0,001*
Аписабан 5 мг х 2 раза в сутки, абс. (%)	31 (62%)	24 (48%)	3 (7,1%)			

Примечания. * – различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, САД – систолическое артериальное давление, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; # – высокий риск тромбоэмболических осложнений; # – высокий риск тромбоэмболических осложнений – балл по CHA(2)DS(2)-VASc ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин.

в дозе 5 мг 2 раза в сутки или в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, в возрасте от 58 до 99 лет (медиана возраста 84 [76; 90] года); 95 (66,9%) женщин и 47 (33,1%) мужчин. Среди включенных в исследование пациентов 50 пациентов с ФП и ХБП С3а, 50 больных с ФП и ХБП С3б и 42 пациента с ФП и ХБП С4. Исследование проводилось на базе отделений терапевтического профиля ГБУЗ "ГВВ №2 ДЗМ" с 01.05.2021 г. по 25.12.2022 г. Полная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Анализ наличия кровотечений на фоне приема ашкисабана с проводили с помощью специального опросника по кровотечениям [14]. Ретроспективная оценка наличия кровотечений осуществлялась за весь период приема ашкисабана, но не более чем за 12 месяцев, предшествующих первому визиту. Проспективная оценка проводилась на 2, 3, 4 и 5 визитах.

Для определения в моче уровней маркеров почечного повреждения (альбуминурия, нефрин, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL; молекула первого типа почечного повреждения – kidney injury molecule-1, KIM-1) у больных собирали среднюю порцию мочи при первом утреннем мочеиспускании с соблюдением рекомендаций гигиенического туалета в стерильный пластиковый контейнер (контейнер одноразовый медицинский полимерный стерильный 100 мл с встроенным держателем под вакуумную пробирку с завинчиваемой крышкой). В течение 4 часов в части утренней порции мочи определялось соотношение альбумин/креатинин иммунотурбидиметрическим методом, другую часть утренней мочи центрифугировали в течение 15 мин. при 1500 об./мин, затем алиquotировали в пробирки типа Эпшендорф и замораживали при температуре -70°C . После размораживания

мочи количественным иммунологическим методом определяли концентрацию нефрина, NGAL, KIM-1. Для определения в крови уровней нефрина, NGAL и KIM-1 использовался метод иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение среднего (SD). При отклонении распределения параметров от нормы данные представляли в виде медианы (Med), с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Оценка различий ненормально распределенных показателей проводилась с помощью U-критерия Манна-Уитни, различия между переменными, распределение которых подчинялось нормальному распределению, анализировали с использованием t-критерия Стьюдента. В случае непараметрических критериев статистическую значимость различий определяли с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе альбуминурии обнаружено, что у пациентов с ХБП С4 уровень экскреции альбумина с мочой был статистически значимо выше, чем у больных с сопутствующей ХБП С3а и С3б ($p < 0,0001$ и $0,004$ соответственно) (табл. 2).

Нами отмечено нарастание концентрации NGAL и KIM-1 по мере увеличения стадии ХБП: концентрация NGAL была максимальной у пациентов с ХБП С4 (статистически значимые различия по сравнению

Таблица 2 | Table 2

Сравнительная характеристика уровня альбуминурии у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Comparative characteristics of the level of albuminuria in the examined patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease of stages C3 and C4

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n=50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n=50	Группа 3 ФП + ХБП С4 n=42	P1-2	P1-3	P2-3
Уровень экскреции альбумина (разовая порция мочи), мкг/мг креатинина, Ме [Q1; Q3]	8,1 [4,4;29,7]	12,5 [5,8;38,7]	38,2 [13;126,7]	0,233	<0,0001*	0,004*
Нормоальбуминурия (<30 мкг/мг креатинина), абс. (%)	38 (76%)	36 (72%)	17 (40,5%)	0,648	0,001*	0,002*
Умеренная альбуминурия (30–300 мкг/мг), абс. (%)	9 (18%)	11 (22%)	20 (47,6%)	0,617	0,002*	0,010*
Тяжелая альбуминурия (>300 мкг/мг креатинина), абс. (%)	3 (6%)	3 (6%)	5 (11,9%)	1,000	0,529	0,529
Умеренная или тяжелая альбуминурия (≥ 30 мкг/мг), абс. (%)	12 (24%)	14 (28%)	25 (59,5%)	0,648	0,001*	0,002*

Примечания: «P1-2» – различия между первой и второй группами; «P1-3» – различия между первой и третьей группами; «P2-3» – различия между второй и третьей группами; * – различия между группами статистически значимы.

Таблица 3 | Table 3

Сравнительная характеристика концентрации маркеров почечного повреждения у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (Ме [Q1; Q3])

Comparative characteristics of the concentration of markers of renal damage in the examined patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages C3 and C4 (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 ФП+ХБП С3а n=50	Группа 2 ФП+ХБП С3б n=50	Группа 3 ФП+ХБП С4 n=42	P1-2	P1-3	P2-3
Нефрин (Human Nephryn), нг/мл	1,1 [0,8; 1,4]	0,9 [0,5; 1,2]	0,8 [0,5; 1,2]	0,014*	0,008*	0,820
NGAL (Human Lipocalin-2), нг/мл	2,9 [0,3; 9,1]	3,9 [0,3; 10,7]	7,8 [3,01; 24,4]	0,376	0,002*	0,010*
KIM-1 (Human Urinary TIM-1/KIM-1), нг/мл	0,26 [0,08; 0,52]	0,21 [0,08; 0,59]	0,4 [0,2; 0,98]	0,780	0,108	0,043*

Примечания: «P1-2» – различия между первой и второй группами; «P1-3» – различия между первой и третьей группами; «P2-3» – различия между второй и третьей группами; * – различия между группами статистически значимы.

с пациентами с ХБП С3а и ХБП С4 (табл. 3); концентрация KIM-1 также была максимальной у пациентов с ХБП С4 (между 2 и 3 группами различие статистически значимо) (табл. 3).

Концентрация нефрина в моче, напротив, уменьшалась по мере нарастания стадии ХБП: статистически значимые различия обнаружены между пациентами с ХБП С3а, с одной стороны, и больными с ХБП С3б и с ХБП С4 (табл.3). Сравнительная характеристика концентрации маркеров почечного повреждения в моче представлена в таблице 3.

Анализ результатов ретроспективного анализа наличия кровотечений

Согласно результатам ретроспективного анализа кровотечений по соответствующей анкете включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу были включены 44 (30,98%) пациента с наличием кровотечений в анамнезе (набравшие ≥ 1 баллов по анкете кровотечений), во вторую – 97 (68,3%) пациентов с отсутствием кровотечений в анамнезе (0 баллов по анкете кровотечений).

При сравнении уровней альбуминурии, нефрина, NGAL и KIM-1 в моче в группах пациентов с наличием/отсутствием кровотечений в анамнезе статистически значимых различий между группами не обнаружено. В группе пациентов с кровотечением(-ями) в анамнезе уровень нефрина в крови был несколько

больше (1,07 [0,75; 1,34] нг/мл), чем в группе без кровотечений в анамнезе (0,87 [0,58; 1,23] нг/мл, $p=0,061$).

Анализ результатов проспективного наблюдения

В течение периода наблюдения (16 недель) было 26 (18,3%) пациентов по различным причинам, поэтому в анализ были включены данные 116 пациентов.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия кровотечений по анкете за период наблюдения: в 1-ю группу вошли 35 (30,2%) больных с наличием кровотечения(-ий) за период наблюдения (≥ 1 баллов по анкете кровотечений), во вторую – 81 (69,8%) больной, у которых не было кровотечений за период наблюдения (0 баллов по анкете кровотечений).

При сравнении уровней альбуминурии статистически значимых различий между группами не выявлено.

При сравнительной оценке уровней NGAL, KIM-1 и нефрина между группами больных с наличием/отсутствием кровотечений за период наблюдения выявлено единственное статистически значимое различие (табл. 4): у больных с кровотечением(-ями) за период наблюдения концентрация нефрина была выше (1,1 [0,8; 1,4] нг/мл) по сравнению с таковой у пациентов без кровотечений за период наблюдения (0,9 [0,6; 1,2] нг/мл), $p=0,049$ (табл. 4).

Таблица 4 | Table 4

Сравнительная характеристика маркеров почечного повреждения у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (Ме [Q1; Q3])

Comparative characteristics of markers of renal damage in examined patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages C3 and C4 depending on the presence of bleeding during the observation period (Me [Q1; Q3])

Параметр	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n=35	Без кровотечений за период наблюдения n=81	P
Нефрин (Human Nephryn), нг/мл	1,1 [0,8; 1,4]	0,9 [0,6; 1,2]	0,049*
NGAL (Human Lipocalin-2), нг/мл	3,6 [0,3; 9,9]	4,7 [0,3; 14,7]	0,247
KIM-1 (Human Urinary TIM-1/KIM-1), нг/мл	0,3 [0,1; 0,7]	0,3 [0,1; 0,6]	0,998

Примечание: * – различие между группами статистически значимо.

Обсуждение

ХБП имеет место примерно у 30% пациентов с ФП [15], а ее наличие ассоциировано с возрастанием риска и тромбоэмболических событий и кровотечений [16, 17]. Так, согласно результатам исследования, проведенному J.V. Olesen и соавт. [17], у пациентов с сочетанием ФП и ХБП (в исследовании не были включены пациенты с терминальной стадией ХБП) риск инсульта или системной тромбоэмболии был выше в 1,5 раза ($p < 0,001$), а риск кровотечений – на 33% (отношение шансов, ОШ – 1,49 (95% ДИ: 1,38-1,59) и ОШ 1,33 (95% ДИ: 1,16-1,53) соответственно; $p < 0,001$ в обоих случаях) по сравнению с пациентами без сопутствующей ХБП. В одном крупном когортном исследовании (12394 пациентов) было продемонстрировано, что именно пациенты с ФП и ХБП имели самый высокий риск кровотечений (показатель заболеваемости 17,2 на 1000 человеко-лет) [4]. В другом ретроспективном обсервационном когортном исследовании было показано, что у пациентов с ФП наличие ХБП было ассоциировано с увеличением частоты кровотечений с 0,89 до 4,91 событий/100 человеко-лет, в том числе частоты желудочно-кишечных кровотечений – с 0,60 до 3,97/100 человеко-лет, а частоты внутримозговых кровоизлияний – с 0,29 до 0,94/100 человеко-лет по сравнению с пациентами с ФП с нормальной функцией почек [5].

В настоящее время потенциальные механизмы ассоциации поражения почек с риском кровотечений в доступной литературе приводятся в целом для пациентов с ХБП без рассмотрения возможной роли сопутствующих заболеваний, в том числе ФП, в формируемых патогенетических взаимосвязях [8, 9]. Как предполагается, вклад в геморрагические риски при наличии ХБП могут вносить множество факторов: во-первых, это дефекты тромбоцитарного звена гемостаза, заключающиеся в нарушениях состава α -гранул тромбоцитов, с увеличением в них соотношения аденозинтрифосфат/аденозиндифосфат (АДФ) и снижением содержания серотонина. В тромбоцитах у пациентов с ХБП 5 стадии выявлено также нарушение обмена арахидоновой кислоты и простагландинов, в результате чего снижается синтез тромбоксана А₂ с подавлением способности данных форменных элементов к адгезии и агрегации [8, 9]. В дополнение к этому циркулирующие фрагменты фибриногена в условиях патологии почек могут конкурентно взаимодействовать с гликопротеиновыми P_b/P_a рецепторами тромбоцитов, тем самым еще больше угнетая потенциал к адгезии и агрегации. У пациентов с поздними стадиями ХБП, вероятно, ввиду интенсификации протеолиза, уменьшается количество гликопротеина P_b на тромбоцитах, что также может нарушать процессы гемостаза [8, 9]. К последним также может вести избыточная продукция оксида азота и простагланцинов

в условиях патологии почек, поскольку данные субстанции способны подавлять активность тромбоцитов и вести к повышенному риску кровотечений посредством модуляции сосудистого тонуса [8, 9]. Роль в генезе геморрагических событий при ХБП может иметь и сопутствующая анемия, так как считается, что наличие в норме в просвете сосуда должного количества эритроцитов создает условия для более тесного взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой, стимулирует высвобождение из них АДФ, а содержащийся в эритроцитах гемоглобин выступает в качестве фактора, связывающего избыточное количество оксида азота [8, 9]. С точки зрения повышенного риска кровотечений у пациентов с ХБП может иметь значение и более частое наличие у них сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, требующих назначения антитромботической терапии, что в условиях компрометированного функционального статуса почек еще больше может усугублять подобные риски, но уже через ятрогенные состояния ввиду повышения концентрации в крови антиагрегантов и/или антикоагулянтов [8, 9]. Наконец, следует подчеркнуть, что альбуминурия, являющаяся в первую очередь биомаркером повреждения подоцитов, отражает также и повреждение эндотелия, что свидетельствует о глубоких нарушениях в состоянии сосудистого русла и указывает на «уязвимость» сосудистой системы в том числе в отношении геморрагических событий [8, 9].

Альбуминурия, являющаяся ключевым биомаркером повреждения клубочков, отражает нарушение структуры и функции гломерулярного фильтрационного барьера, состоящего из базальной мембраны гломерулярных капилляров, слоя эндотелиальных клеток и слоя эпителиальных клеток – подоцитов, выстилающих базальную мембрану снаружи. Основными функциями подоцитов являются: регуляция селективной проницаемости гломерулярного барьера, поддержание структуры гломерулярных капилляров, ремоделирование гломерулярной базальной мембраны, и эндоцитоз профильтрованных белков. Повреждение и дисфункция подоцитов возникают при целом ряде заболеваний, таких как болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия, волчаночный нефрит, диабетическая нефропатия и других. Повреждения подоцитов включают нарушение диаметра щелевой диафрагмы, распластывание малых отростков подоцитов и затем – отслойку подоцитов от базальной мембраны. Нефрин – трансмембранный белок адгезии, экспрессируемый на подоцитах и играющий ключевую роль в поддержании диаметра щелевой диафрагмы и тем самым – нормальном функционировании гломерулярного фильтра. Снижение экспрессии нефрина наблюдается при таких состояниях, как врожденный нефротический синдром, фокальный сегментарный гломерулосклероз, диабетическая нефропатия или

ВИЧ-ассоциированная нефропатия, и является как ранним маркером повреждения почек, так и предиктором неблагоприятного почечного исхода. В свою очередь нефринурия коррелирует с протеинурией и тяжестью повреждения подоцитов [18-22].

В научной литературе имеются данные ряда исследований, демонстрирующие, что уровень нефрина в моче является более чувствительным биомаркером, чем уровень альбуминурии, при ранних стадиях диабетической нефропатии [22, 23]. Однако в упомянутые выше исследования включали преимущественно пациентов без снижения рСКФ. Согласно результатам нашего исследования уровень нефринурии статистически значимо уменьшался с нарастанием стадии ХБП, и был наименьшим у пациентов с ХБП С4. Это может быть связано с тем, что по мере прогрессирования ХБП увеличивается доля склерозированных клубочков [24], а это, в свою очередь, может способствовать снижению экскреции нефрина. Так, ранее было показано, что у пациентов с хроническим гломерулонефритом экспрессия нефрина была ниже в тех областях, где были повреждены ножки подоцитов, в то же время экспрессия нефрина была сопоставима с таковой в здоровых почках [25].

Ассоциированный с нейтрофильной желатиной липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin/NGAL/липокалин 2) это небольшой белок с молекулярной массой 25 кДа, принадлежащий к суперсемейству липокалинов, он из поврежденных канальцевых клеток выделяется в кровь и мочу вскоре после повреждения, раньше, чем происходит повышение уровня креатинина в сыворотке крови [26]. На основе этого свойства NGAL рассматривают как ранний, специфический и чувствительный предиктор развития острого повреждения почек (ОПП) после операции на сердце, введения рентген-контрастных веществ, септического шока и трансплантации почки [27-32]. В настоящем исследовании по мере увеличения стадии ХБП уровень NGAL в моче статистически значимо возрастал, что соотносится с результатами, полученными в других исследованиях [13, 33, 34].

Молекула почечного повреждения 1 типа (kidney injury molecule-1/КИМ-1) первоначально идентифицированная как рецептор вируса гепатита А (HAVCR1, также известная как Tim-1), представляет собой трансмембранный белок типа 1, он чаще всего высвобождается в ответ на ишемическое или токсическое повреждение почек [35]. В неповрежденной почке КИМ-1 не обнаруживается, но после повреждения его экспрессия активируется в большей степени, чем любого другого белка, он появляется на апикальной поверхности выживших эпителиальных клеток проксимальных канальцев [36], способствуя восстановлению нефрона [37]. КИМ-1 экспрессируется и при ХБП [38], и его экспрессия прямо коррелирует с интерстициальным фиброзом в аллотранспланта-

тах почек человека [39]. Повышенный уровень КИМ-1 в моче является важным прогностическим критерием долгосрочной выживаемости трансплантата, также данный белок повышен у людей с недиабетической протеинурической ХБП [40]. Таким образом, КИМ-1 также является чувствительным биомаркером хронического повреждения проксимальных канальцев [41]. В ряде исследований было выявлено, что уровень КИМ-1 в моче сильно коррелирует с заболеваемостью и прогнозом ХБП как у детей, так и у взрослых [42-44]. Согласно полученным нами результатам, концентрация КИМ-1 нарастала по мере увеличения тяжести ХБП, и у пациентов с ХБП С4 достигала максимальных значений.

В настоящее время в доступной научной литературе отсутствуют исследования, в которых бы оценивался уровень маркеров повреждения почечных клубочков (нефрин) и канальцевого аппарата (NGAL, КИМ-1) в качестве факторов, ассоциированных с кровотечениями у пациентов с ФП и ХБП, получающих антикоагулянтную терапию.

При проведении настоящего исследования нами установлено, что у пациентов с ФП и ХБП, находящихся на терапии апиксабаном, у которых были кровотечения за период наблюдения (проспективная часть исследования) уровень нефрина в моче, был статистически значимо выше по сравнению с пациентами без кровотечений (медиана 1,1 [0,8; 1,4] и медиана 0,9 [0,6; 1,2] соответственно; $p=0,049$). У больных с наличием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ) уровень нефрина в моче также был выше, чем у пациентов без кровотечений в анамнезе, хотя эти различия и не достигли статистической значимости (1,07 [0,75; 1,34] и 0,87 [0,58; 1,23] соответственно, $p=0,061$). Необходимо отметить, что в подгруппах с наличием/отсутствием кровотечений распределение пациентов с различными стадиями ХБП было сопоставимым и статистически значимо между подгруппами не различалось.

На сегодняшний день общепринятыми маркерами повреждения почек являются альбуминурия/протеинурия и снижение рСКФ, однако снижение рСКФ может не наблюдаться до того момента, пока почечная функция не будет серьезно нарушена [45]. В последние годы была изучена прогностическая значимость уровня цистатина С, который был признан более чувствительным и специфическим маркером, отражающим функцию почек, чем уровень креатинина в крови [45, 46]. Кроме того, доказано, что у пациентов с ФП и ХБП уровень цистатина С статистически значимо ассоциирован с повышением риска развития "больших" кровотечений [46].

В нашем исследовании более высокие значения нефрина в моче говорят о прогрессирующем повреждении клубочков у пациентов с ФП и ХБП и наличием кровотечений, что может являться следствием поражения мелких сосудов у данной категории пациентов, и может приводить к кровотечениям [47, 48].

Что касается уровней маркеров канальцевого повреждения почек (NGAL, KIM-1), нам не удалось выявить их взаимосвязь с наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП: уровни KIM-1 и NGAL в моче статистически значимо не различались в подгруппах пациентов с наличием или отсутствием кровотечений как в проспективной, так и в ретроспективной частях анализа.

Ранее ассоциация между уровнем NGAL и геморрагическими осложнениями изучалась только в одном исследовании: его авторы [12] оценили прогностическую значимость уровня NGAL в сыворотке крови у пациентов с острым (<24 час) внутримозговым кровоизлиянием. В результате проведенного исследования было обнаружено, что у пациентов, перенесших внутримозговое кровоизлияние, по сравнению со здоровыми лицами контрольной группой уровень NGAL в сыворотке крови был статистически значимо выше, он коррелировал с уровнем vCSFB, тяжестью клинических симптомов заболевания и объемом внутримозговой гематомы, наконец, уровень NGAL в сыворотке крови являлся независимым предиктором развития неблагоприятных исходов (худшие темпы восстановления, более выраженные изменения в неврологическом статусе) на 90-е сутки наблюдения [12].

Ограничениями настоящего исследования являются небольшая выборка пациентов и короткий период наблюдения, что не позволило нам зафиксировать "большие" кровотечения за период наблюдения.

Таким образом, в ходе проведенного исследования нами зафиксировано увеличение частоты встречаемости умеренной альбуминурии и нарастание концентрации NGAL и KIM-1 при более тяжелых стадиях ХБП. Пациенты с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений имели более высокий уровень нефрина в моче ($p=0,049$) по сравнению с пациентами без кровотечений, тогда как уровни альбуминурии, KIM-1, NGAL в моче статистически значимо не различались между этими подгруппами. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение уровня различных почечных маркеров на разных стадиях ХБП у пациентов с ФП, находящихся на терапии ПОАК, и их взаимосвязи с риском кровотечений. В дальнейшем это поможет разработать эффективные меры профилактики кровотечений.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует, что у пациентов с ФП в сочетании с ХБП С3-4, находящихся на терапии апискабаном, с историей кровотечений, выявляется более высокий уровень нефрина в моче по сравнению с пациентами без кровотечений. Данные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения уровня нефрина в качестве прогностического маркера кровотечений у больных с ФП и ХБП.

Источник финансирования: Работа поддержана грантом РФФИ № 22–15–00251

"Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода".

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

С.В.Б. – сбор и обработка материала, написание текста рукописи, редактирование текста, работа с замечаниями, оформление финального варианта текста. О.Д.О. – формирование концепции обзорной работы, контроль написания материала, редактирование текста, критический пересмотр содержания, координация работы соавторов, утверждение финального варианта материала. Т.Н.К. – обработка материала, консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания. И.В.В. – выполнение лабораторных исследований, консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания. А.П.Р. – консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания, утверждение финального варианта материала. Н.Г.Р. – выполнение лабораторных исследований, консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания. Е.В.К. – обработка материала, консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания. М.С.С. – редактирование текста рукописи, оформление финального варианта текста, утверждение финального варианта материала. М.А.Г. – консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания, утверждение финального варианта материала. А.В.С. – редактирование текста, критический пересмотр содержания, утверждение финального варианта материала. А.И.К. – редактирование текста рукописи, оформление финального варианта текста, утверждение финального варианта материала. Е.Ю.Э. – редактирование текста рукописи, оформление финального варианта текста. Д.А.С. – формирование концепции обзорной работы, контроль написания материала, редактирование текста, критический пересмотр содержания, координация работы соавторов, утверждение финального варианта материала.

Author's contribution:

B.V.S. – collection and processing of material, writing the manuscript, editing the text, working with comments, finalizing the text. O.D.O. – conceptualization of the review paper, supervision of writing of the material, editing of the text, critical revision of the content, coordination of the co-authors, approval of the final version of the material. T.N.K. – processing of material, advising on aspects of laboratory diagnosis; critical revision of content. I.V.V. – Performing laboratory tests, advising on aspects of laboratory diagnosis; critical analysis of content. A.P.R. – advising on aspects of laboratory diagnosis; critical analysis of content, approval of final material. N.G.R. – performing laboratory tests, advising on aspects of laboratory diagnosis; critical analysis of content. E.V.K. – processing of material, advising on aspects of laboratory diagnosis; critical analysis of content. M.S.C. – Editing of the manuscript text, design of the final version of the text, approval of the final

version of the material. M.A.G. – advising on aspects of laboratory diagnostics; critical review of content, approval of final version of the material. A.V.S. – text editing, critical revision of content, approval of final version of the material. A.I.K. – text editing of the manuscript, design of the final version of the text, approval of the final version of the material. E.Yu.E. – editing of the manuscript text, finalization of the final version of the text. D. A. S. – conceptualization of the review paper, supervision of the writing of the material, editing of the text, critical revision of the content, coordination of the co-authors, approval of the final version of the material.

Информация об авторах:

Батюкина Светлана Владимировна – аспирант, кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси. ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>; e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Короткова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, заведующая лабораторией биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>; e-mail: ntisha@gmail.com

Ворожко Илья Викторович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; <https://orcid.org/0000-0003-2529-9152>; e-mail: Bio455@inbox.ru

Ройтман Александр Польевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0003-2592-6857>; e-mail: a-roitman@mail.ru

Ракова Наталья Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0002-1168-6795>; e-mail: n_rakova@mail.ru

Клычникова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, заведующая клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; e-mail: sklif@zdrav.mos.ru <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>

Черняева Марина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, врач-гериатр, терапевт ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2» ДЗМ; <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>; e-mail: doctor@cherniaeva.ru

Годков Михаил Андреевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <http://orcid.org/0000-0001-9612-6705>; e-mail: mgodkov@yandex.ru

Стародубова Антонина Владимировна – д-р мед. наук, заведующая отделением сердечно-сосудистой патологии, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФGAOY BO PИИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>; e-mail: lechebnoedelo@yandex.ru

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; e-mail: ak_info@list.ru

Эбзева Елизавета Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>; e-mail: veta-veta67@mail.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; e-mail: rmapo@rmapo.ru

Author's information:

Batyukina V. Svetlana, e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

Olga D. Ostroumova, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Tatiana N. Korotkova, e-mail: ntisha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

Ilya V. Vorozhko, e-mail: Bio455@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2529-9152>

Alexander P. Roitman, e-mail: a-roitman@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2592-6857>

Natalya G. Rakova, e-mail: n_rakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1168-6795>

Elena V. Klychnikova, e-mail: sklif@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>

Marina S. Chernyaeva, e-mail: doctor@cherniaeva.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Mikhail A. Godkov, e-mail: mgodkov@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9612-6705>

Antonina V. Starodubova, e-mail: lechebnoedelo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

Alexey I. Kochetkov, e-mail: ak_info@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Elizaveta Yu. Ebzeva, e-mail: veta-veta67@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Dmitriy A. Sychev, e-mail: rmapo@rmapo.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Список литературы

1. *Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001. 285(18):2370-5. doi:10.1001/jama.285.18.2370

2. *Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European

Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021. 42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612

3. *Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014. 383(9921):955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0

4. *Ocak G., Khairoun M., Khairoun O. et al.* Chronic kidney disease and atrial fibrillation: A dangerous combination. *PLoS One*. 2022. 17(4):e0266046. doi:10.1371/journal.pone.0266046

5. *Arnsen Y., Hosben M., Berliner-Sendrey A.R. et al.* Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Cardiology*. 2020. 145(3):178-186. doi:10.1159/000504877

6. *Márquez D.F., Ruiz-Hurtado G., Segura J. et al.* Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations. *F1000Res*. 2019. 8:F1000 Faculty Rev-1659. doi:10.12688/f1000research.17212.1

7. *Vassalotti J.A., Centor R., Turner B.J. et al.* Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *Am J Med*. 2016. 129(2):153-162. e7. doi:10.1016/j.amjmed.2015.08.025

8. *Ocak G., Rookmaaker M.B., Algra A. et al.* Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemost*. 2018. 16(1):65-73. doi:10.1111/jth.13904

9. *Molnar A.O., Bota S.E., Garg A.X. et al.* The Risk of Major Hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016. 27(9):2825-32. doi:10.1681/ASN.2015050535

10. *Hijazi Z., Granger C.B., Hobnloser S.H. et al.* Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020. 9(18):e017155. doi:10.1161/JAHA.120.017155

11. *Umaezuoke S.N.* The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017. 10:221-231. doi:10.2147/IJNRD.S143186

12. *Chen S., Chen X.C., Lou X.H. et al.* Determination of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a prognostic biomarker of acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clin Chim Acta*. 2019. 492:72-77. doi:10.1016/j.cca.2019.02.009

13. *Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G. et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009. 4(2):337-44. doi:10.2215/CJN.03530708

14. *Bowman M., Mundell G., Grabell J. et al.* Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost*. 2008. 6(12):2062-6. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03182.x

15. *Reinecke H., Nabauer M., Gerth A. et al.* Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015. 87(1):200-9. doi:10.1038/ki.2014.195

16. *Parada Barcia J.A., Raposeiras Roubin S., Abu-Assi E. et al.* Comparison of Stroke and Bleeding Risk Profile in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol*. 2023. 196:31-37. doi:10.1016/j.amjcard.2023.03.018

17. *Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. et al.* Stroke and bleed-

ing in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012. 367(7):625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594

18. *Martin C.E., Jones N.* Nephron Signaling in the Podocyte: An Updated View of Signal Regulation at the Slit Diaphragm and Beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. 9:302. doi:10.3389/fendo.2018.00302

19. *Kandasamy Y., Smith R., Lumbers E.R. et al.* Nephron - a biomarker of early glomerular injury. *Biomark Res*. 2014. 2:21. doi:10.1186/2050-7771-2-21

20. *Dumont V., Tolvanen T.A., Kuusela S. et al.* PACSIN2 accelerates nephrin trafficking and is up-regulated in diabetic kidney disease. *FASEB J*. 2017. 31(9):3978-3990. doi:10.1096/fj.201601265R

21. *Ni W.J., Tang L.Q., Wei W.* Research progress in signaling pathway in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015. 31(3):221-33. doi:10.1002/dmrr.2568

22. *Kondapi K., Kumar N.L., Moorthy S. et al.* A Study of Association of Urinary Nephrin with Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy. *Indian J Nephrol*. 2021. 31(2):142-148. doi:10.4103/ijn.IJN_305_19

23. *Kostovska I., Tosheska-Trajkowska K., Topuzovska S. et al.* Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. *J Med Biochem*. 2020. 39(1):83-90. doi:10.2478/jomb-2019-0026

24. *Aucella F., De Bonis P., Gatta G. et al.* Molecular analysis of NPHS2 and ACTN4 genes in a series of 33 Italian patients affected by adult-onset nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Clin Pract*. 2005. 99(2):c31-6. doi:10.1159/000082864

25. *Hub W., Kim D.J., Kim M.K. et al.* Expression of nephrin in acquired human glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002. 17(3):478-84. doi:10.1093/ndt/17.3.478

26. *Al-Refai A.A., Tayel S.I., Ragheb A. et al.* Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin as a marker of tubular damage in type 2 diabetic patients with and without albuminuria. *Open J Nephrol*. 2014. 4(1):37-46. doi:10.4236/ojneph.2014.41006

27. *Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005. 365(9466):1231-8. doi:10.1016/S0140-6736(05)74811-X

28. *Hirsch R., Dent C., Pfriem H. et al.* NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2007. 22(12):2089-95. doi:10.1007/s00467-007-0601-4

29. *Ling W., Zhaobui N., Ben H., Leyi G. et al.* Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract*. 2008. 108(3):c176-81. doi:10.1159/000117814

30. *Wheeler D.S., Devarajan P., Ma Q., Harmon K. et al.* Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med*. 2008. 36(4):1297-303. doi:10.1097/CCM.0b013e318169245a

31. *Parikh C.R., Jani A., Mishra J. et al.* Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006. 6(7):1639-45. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01352.x

32. *Mori K., Nakao K.* Neutrophil gelatinase-associated lipo-

calin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* 2007. 71(10):967-70. doi:10.1038/sj.ki.5002165

33. *Bolignano D, Coppolino G, Campo S. et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008. 23(1):414-6. doi:10.1093/ndt/gfm541

34. *Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G. et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2008. 31(4):255-8. doi:10.1159/000143726

35. *Rennert P.D.* Novel roles for TIM-1 in immunity and infection. *Immunol Lett.* 2011. 141(1):28-35. doi:10.1016/j.imlet.2011.08.003.

36. *Ichimura T, Bonventre J.V., Bailly V. et al.* Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998. 273(7):4135-42. doi:10.1074/jbc.273.7.4135

37. *Ichimura T, Asselton E.J., Humphreys B.D. et al.* Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest.* 2008. 118(5):1657-68. doi:10.1172/JCI34487

38. *Kuehn E.W., Park K.M., Somlo S. et al.* Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002. 283(6):F1326-F1336. doi:10.1152/ajprenal.00166.2002

39. *Schröppel B, Krüger B, Walsh L. et al.* Tubular expression of KIM-1 does not predict delayed function after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010. 21(3):536-42. doi:10.1681/ASN.2009040390

40. *Waanders F, Vaidya V.S., van Goor H. et al.* Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a *post hoc*

analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009. 53(1):16-25. doi:10.1053/j.ajkd.2008.07.021

41. *Gardiner L, Akintola A, Chen G. et al.* Structural equation modeling highlights the potential of Kim-1 as a biomarker for chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2012. 35(2):152-63. doi:10.1159/000335579

42. *Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Martin-Cleary C. et al.* Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2017. 136(4):263-267. doi:10.1159/000447649

43. *Waikar S.S., Sabbisetti V., Ärnlöv J. et al.* Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. 31(9):1460-70. doi:10.1093/ndt/gfw203

44. *Carter J.L., Parker C.T., Stevens P.E. et al.* Biological Variation of Plasma and Urinary Markers of Acute Kidney Injury in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin Chem.* 2016. 62(6):876-83. doi:10.1373/clinchem.2015.250993

45. *Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C.* Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2004. 30(1):33-37. doi:10.1007/s00134-003-2078-3

46. *Hijazi Z., Oldgren J., Lindbäck J. et al.* The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016. 387(10035):2302-2311. doi:10.1016/S0140-6736(16)00741-8

47. *Pantoni L.* Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis.* 2002. 13(Suppl 2):7-10. doi:10.1159/000049143

48. *Cho A.H., Lee S.B., Han S.J. et al.* Impaired kidney function and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke. *Neurology.* 2009. 73(20):1645-8. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c1defa

Дата получения статьи: 17.09.2023

Дата принятия к печати: 27.10.2023

Submitted: 17.09.2023

Accepted: 27.10.2023