



Взаимосвязь уровня маркеров почечного повреждения с наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих ривароксабан

© Шаталова Н. А.¹, Остроумова О. Д.¹, Короткова Т. Н.², Ворожко И. В.², Клычникова Е. В.³, Эбзеева Е. Ю.¹, Годков М. А.^{1,3}, Стародубова А. В.^{2,4}, Мирзаев К. Б.¹, Сычев Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

² — ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Российская Федерация

³ — ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Хроническая болезнь почек (ХБП) часто является сопутствующей патологией у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Учитывая повышенный риск кровотечений у пациентов с ФП и ХБП при приеме антикоагулянтной терапии, требуется разработать новые методы прогнозирования риска развития кровотечений при назначении антикоагулянтов у данной категории пациентов.

Цель. Оценка возможной взаимосвязи между наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП С3–4 стадий, получающих ривароксабан, с уровнем маркеров почечного повреждения в моче.

Методы. В исследование включено 133 пациента с ФП и ХБП С3а–С4 в возрасте от 52 до 97 лет (медиана возраста 82 [74;86] лет); всем пациентам выполнены ретроспективная оценка наличия кровотечений, анализ экскреции маркеров почечного повреждения (альбумин; нефрин; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL); молекула первого типа почечного повреждения (kidney injury molecule-1; KIM-1)) с мочой. Дополнительно выполнен анализ уровня маркеров почечного повреждения в моче у 45 здоровых добровольцев.

Результаты. Уровни NGAL и KIM-1 в моче у пациентов с ФП и ХБП с наличием кровотечений в анамнезе (5,5 [3,81;23,83] нг/мл и 0,68 [0,27;1,10] нг/мл, соответственно) были статистически значимо выше по сравнению с пациентами без кровотечений (4,19 [2,22;15,53] нг/мл, $p=0,039$, и 0,38 [0,13;0,66] нг/мл, $p=0,019$, соответственно) и здоровыми людьми (2,6 [1,9;4,3] нг/мл, $p<0,001$, и 0,21 [0,10;0,69], $p=0,003$, соответственно).

Заключение. У пациентов с ФП и ХБП С3а–С4, получающих ривароксабан, с наличием кровотечений в анамнезе отмечается более высокий уровень экскреции KIM-1 и NGAL с мочой.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; кровотечение; ривароксабан; нефрин; липокалин; ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; молекула первого типа почечного повреждения

Для цитирования: Шаталова Н. А., Остроумова О. Д., Короткова Т. Н., Ворожко И. В., Клычникова Е. В., Эбзеева Е. Ю., Годков М. А., Стародубова А. В., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. Взаимосвязь уровня маркеров почечного повреждения с наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих ривароксабан. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):45-55. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-45-55>. EDN: NFMUDT

Поступила: 24.01.2024. В доработанном виде: 07.02.2024. Принята к печати: 15.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024

Relationship between renal damage marker levels and the presence of bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease receiving rivaroxaban

© Natalya A. Shatalova¹, Olga D. Ostroumova¹, Tatiana N. Korotkova², Ilya V. Vorozhko², Elena V. Klychnikova³, Elizaveta Yu. Ebzееva¹, Mikhail A. Godkov^{1,3}, Antonina V. Starodubova^{2,5}, Karin B. Mirzaev¹, Dmitriy A. Sychev¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² — Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

³ — Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴ — N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. Chronic kidney disease (CKD) is often concomitant pathology in patients with atrial fibrillation (AF). Because of the increased risk of bleeding in patients with AF and CKD while taking anticoagulant therapy, it is necessary to assess new methods for predicting the risk of bleeding when prescribing anticoagulants in this category of patients.

Objective. To evaluate the possible relationship between the presence of bleeding in patients with AF and CKD C3–4 receiving rivaroxaban and the level of renal damage markers in urine.

Methods. One hundred and thirty-three patients with AF and CKD C3a–C4 aged 52 to 97 years (median age 82 [74;86] years) were included in the study. All patients were assessed for bleeding and excretion of markers of renal damage (albumin; nephrin; neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and kidney injury molecule-1 (KIM-1)) in with urine have been identified. In addition, the levels of kidney injury markers in the urine of 45 healthy volunteers were analyzed.

Results. Urinary NGAL and KIM-1 levels in patients with AF and CKD with a history of bleeding (5.5 [3.81;23.83] ng/ml and 0.68 [0.27;1.10] ng/ml, respectively) were significantly higher than those in patients without bleeding (4.19 [2.22; 15.53] ng/ml, $p=0.039$, and 0.38 [0.13;0.66] ng/ml, $p=0.019$, respectively) and healthy subjects (2.6 [1.9;4.3] ng/ml, $p<0.001$, and 0.21 [0.10;0.69], $p=0.003$, respectively).

Conclusion. Patients with AF and CKD C3a — C4 on rivaroxaban treatment with a history of bleeding have higher urinary excretion of KIM-1 and NGAL.

Keywords: atrial fibrillation; chronic kidney disease; bleeding; rivaroxaban; nephrin; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; kidney injury molecule-1

For citation: Shatalova NA, Ostroumova OD, Korotkova TN, Vorozhko IV, Klychnikova EV, Ebzeeva EYu, Godkov MA, Starodubova AV, Mirzaev KB, Sychev DA. Relationship between renal damage marker levels and the presence of bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease receiving rivaroxaban. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):45-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-45-55>. EDN: NFMUDT

Received: 24.01.2024. **Revision received:** 07.02.2024. **Accepted:** 15.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Введение / Introduction

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых частых клинически значимых наджелудочковых тахикардий [1]. Особенно она распространена у лиц пожилого и старческого роста, и в связи с ростом ожидаемой продолжительности жизни количество больных с ФП только возрастёт [1]. ФП редко бывает единственной патологией [1] чаще всего она сочетается с другими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и др. [1]. К наиболее частым сопутствующим патологиям при с ФП относится и хроническая болезнь почек (ХБП): её частота у данной категории больных составляет 48–50% [1].

У пациентов с ФП наличие сопутствующей ХБП обуславливает повышение как риска развития тромбоэмболических осложнений [1], так и риска кровотечений, ассоциированных с применением антитромботических препаратов [2]. Ассоциацией нефрологов для оценки тяжести и прогноза ХБП рекомендовано использовать расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень альбуминурии [3]. Однако в шкале HAS-BLED, которая реко-

мендована для оценки риска развития кровотечений у пациентов с ФП, учитывается только уровень креатинина [1].

В настоящее время выделен ряд маркеров повреждения почечных клубочков (альбуминурия, нефрин) и канальцевого аппарата почек (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (*англ.* neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL), молекула первого типа почечного повреждения (*англ.* kidney injury molecule-1; KIM-1) и др. [4], однако взаимосвязь уровня их экскреции с мочой с наличием кровотечений у пациентов с ФП, получающими антикоагулянты, ранее практически не изучалась.

Исходя из вышеизложенного целью настоящего исследования была оценка возможной взаимосвязи между наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП С3–4 стадий, получающих ривароксабан, с уровнем маркеров почечного повреждения в моче.

Материалы и методы / Materials and methods

Этические аспекты исследования. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 15 от 25 октября 2021 г.).

Исследование проводилось с ноября 2021 г. по июнь 2023 г. на базе отделений терапевтического профиля ГБУЗ «ГВВ №2 ДЗМ» (г. Москва).

Дизайн исследования: ретроспективное.

Критерии включения: пациенты обоюбого пола 18 лет и старше с ФП неклапанной этиологии с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, принимающие ривароксабан, в сочетании с ХБП 3а, 3б и 4 стадиями в соответствии с определением KDIGO 2012 г. [5], наличие подписанного информированного согласия.

Критерии не включения: возраст < 18 лет, беременность, лактация, пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжёлой степени, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин/1,73 м² по СКД-EPI, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта < 15 мл/мин., обратимые причины ФП, постоянный приём антиагрегантных препаратов, обильное кровотечение любой локализации, состояние после перенесённого геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией), внутричерепное кровоте-

чение (ВЧК) в анамнезе, анемия (Hb ≤ 100 г/л) или тромбоцитопения (тромбоциты $\leq 90 \times 10^9$ /л) любой этиологии, пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов, наличие некоторых сопутствующих заболеваний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, влияющие на гемостаз, онкологические заболевания, выраженная печёночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), тяжёлые психические расстройства), длительный приём препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием.

В конечном итоге в исследование были включены 133 пациента в возрасте от 52 до 97 лет: 70 пациентов с ФП в сочетании с ХБП С3а (медиана возраста 82 [74;85] лет, из них женщин — 51 (71,8%) и 63 пациента с ФП в сочетании с ХБП С3б и 4 (медиана возраста 82 [74;88] лет, 45 женщин (71%)). Пациенты принимали ривароксабан в дозировке 15 мг 1 раз в день и 20 мг 1 раз в день, в зависимости от клиренса креатинина согласно инструкции к препарату. Клинические характеристики пациентов, включённых в исследование, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1

Clinical characteristics of patients included in the study

Параметр	Пациенты, включённые в исследование n=133
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	95 (71,4%) / 38 (28,6%)
Средний возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	82 [74;86]
Пароксизмальная форма ФП	70 (52,6%)
Персистирующая форма ФП	13 (9,7%)
Постоянная форма ФП	50 (37,5%)
Средний балл по CHA (2) DS (2) — VASc, баллы, Ме [Q1; Q3]	5 [4;6]
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений [#] , абс. (%)	124 (93,2%)
Средний балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3]	2 [2;3]
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	25 (18,7%)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	31 [26;34]
Систолическое АД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	132 [122;140]
Диастолическое АД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	80 [72;82]
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1; Q3]	76,5 [68,2;82]
Креатинин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	105 [94,5;129,5]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	45 [40;53]
Общий холестерин, ммоль/л; Ме [Q1; Q3]	4,3 [3,8;5,2]
Глюкоза, ммоль, Ме [Q1; Q3]	5,5 [4,9;6,5]

Параметр	Пациенты, включённые в исследование n=133
АГ	132 (99,2%)
ИБС: ПИКС	38 (28,5%)
Инсульт в анамнезе	23 (17,2%)
ХСН ФК I–III NYHA	125 (9,9%)
Сахарный диабет 2 типа	88 (66,1%)
Анемия	39 (29,3%)

Примечания: * — различия между группами статистически значимы; ТЭО — тромбоэмболические осложнения; # — высокий риск тромбоэмболических осложнений — балл по CHA (2) DS (2) — VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин; АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; САД — систолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФП — фибрилляция предсердий; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТЭО — тромбоэмболические осложнения; ЧСС — частота сердечных сокращений; NYHA — New York Heart Association.

Notes: * — differences between groups are statistically significant; TEC — thromboembolic complications; # — high risk of thromboembolic complications — CHA (2) DS (2) — VASc score ≥ 3 points for women and ≥ 2 points for men; AH — arterial hypertension; DBP — diastolic blood pressure; CHD — coronary heart disease; PICS — post-infarction cardiosclerosis; SBP — systolic blood pressure; GFR — glomerular filtration rate; AF — atrial fibrillation; DBP — diastolic blood pressure; TEC — thromboembolic complications; HR — heart rate; NYHA — New York Heart Association.

Анализ наличия кровотечений на фоне приёма ривароксабана проводили с помощью специального опросника по кровотечениям [6]. Ретроспективная оценка наличия кровотечений осуществлялась за весь период приёма ривароксабана, но не более чем за 12 месяцев, предшествующих первому визиту.

Также произведён сбор мочи у 45 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 35 лет (23 женщины (51,1%), 22 мужчины (48,8%)) — контрольная группа.

Для определения в моче уровней маркеров почечного повреждения (альбуминурия, нефрин, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL); молекула первого типа почечного повреждения (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 аликвотировали в пробирки типа Эппендорф и замораживали при температуре -70°C . После размораживания мочи количественным иммунологическим методом определяли концентрацию неф-

рина, NGAL, KIM-1. Для определения в крови уровня 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- и 75-го перцентилей. Оценка различий ненормально распределённых 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 / Results

Согласно результатам анкеты кровотечений пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты имеющие 1 и более баллов со-

гласно анкете кровотечений (46 пациентов (34,8%), медиана возраста 80 [71,7;85,2] лет). Во вторую группу были включены пациенты, имеющие 0 баллов по опроснику кровотечений: 87 пациентов (65,2%), медиана возраста 81 [74,7;86,0] год. Самыми частым видом кровотечения являлись синяки, они встречались у 26 пациентах (19%), у 11 пациентов (8,3%) в анамнезе были носовые кровотечения, у 6 пациентов отмечены кровотечения из мелких ран (4,3%), у 3 пациентов — мышечные гематомы (2,2%), у 3 пациентов — кровотечения из полости рта (2,2%) и у 1 (0,75%) пациента диагностировано геморроидальное кровотечение.

Группы пациентов с наличием/отсутствием кровотечений были сопоставимы по возрасту, клиническим характеристикам (возраст, статус курения, уровни АД, ЧСС, индекс массы тела и др.), спектру сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии, лабораторным параметрам (уровни гемоглобина, общего белка, альбумина, активность печёночных ферментов, количество эритроцитов, тромбоцитов в крови и др.). Однако в группе с наличием кровотечений в анамнезе процент женщин был статистически значимо больше, по сравнению с группой без кровотечений (39 (84,8%) женщин против 56(65,5%) женщин, $p=0,018$).

Уровень креатинина и СКФ также были сопоставимы в группах пациентов с наличием и отсутствием кровотечений в анамнезе (106,5 [94,5;130,2] ммоль/л

и 105,0 [93,7;130,0] ммоль/л соответственно; 46 [40;53] мл/мин/1,73 м² и 45,5 [40,7;53] мл/мин/1,73 м² соответственно).

При оценке уровня экскреции альбумина с мочой статистической разницы между группами выявлено не было (10,3 [6,4;22,2] и 12,0 [5,6;24,4] мкг/мг креатинина соответственно); также не обнаружено статистически значимых различий в количестве пациентов с микроальбуминурией (30–300 мкг/мг креатинина) в этих двух группах (19,6% и 20,7% соответственно).

Уровень одного из маркеров канальцевого повреждения (NGAL) в моче был статистически значимо выше в группе пациентов с наличием кровотечений в анамнезе (табл. 2) по сравнению как с пациентами без кровотечений в анамнезе, так и со здоровыми лицами. Уровень другого маркера канальцевого повреждения (КИМ-1) у пациентов с кровотечениями в анамнезе также был статистически значимо выше, чем у больных без геморрагических осложнений, но при этом уровень экскреции КИМ-1 с мочой у пациентов без кровотечений был сопоставим с таковым у здоровых лиц (табл. 2). Уровень подоцитарного повреждения (нефрин) в моче не различался у пациентов с наличием/отсутствием кровотечений, но при этом в обеих группах пациентов с ФП и ХБП С3–4 он был статистически значимо выше, чем у здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 2

Уровень экскреции маркеров повреждения почек с мочой у пациентов с ФП и ХБП 3 и 4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (Me [Q1; Q3])

Table 2

Level of excretion of markers of kidney damage in urine in patients with AF and CKD stages 3 and 4 depending on the results of the bleeding questionnaire (Me [Q1; Q3])

Параметр	Контрольная группа (здоровые лица)	1 группа ≥ 1 баллов $n = 46$	2 группа 0 баллов $n = 87$	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Нефрин (Human Nephryn), нг/мл	0,24 [0,22;0,29]	0,86 [0,32;1,33]	0,62 [0,30;1,01]	<0,001*	<0,001*	0,16
NGAL (Human Lipocalin-2), нг/мл	2,6 [1,9;4,3]	5,5 [3,81;23,83]	4,19 [2,22;15,53]	<0,001*	0,006*	0,039*
КИМ-1 (Human Urinary TIM-1/KIM-1), нг/мл	0,21 [0,10;0,69]	0,68 [0,27;1,10]	0,38 [0,13;0,66]	0,003*	0,17	0,019*

Примечания: * — различия между группами статистически значимы; P1–2 — различия между первой и контрольной группами; P1–3 — различия между второй и контрольной группами; P2–3 — различия между первой и второй группами.

Notes: * — differences between groups are statistically significant; P1–2 — differences between the first and control groups; P1–3 — differences between the second and control groups; P2–3 — differences between the first and second groups.

Обсуждение / Discussion

Механизм развития гипокоагуляции у пациентов с ХБП включает несколько звеньев [7]. Во-первых, дисфункция тромбоцитов, которая часто встречается при ХБП, может ухудшать гемостаз, способствуя развитию прогеморрагического состояния [8]. К изменению функции и активации тромбоцитов приводят изменение состава α -гранул, аномальная мобилизация кальция, нарушение регуляции метаболизма арахидоновой кислоты и усиление окислительного стресса [8]. Агрегация тромбоцитов также нарушается за счёт конкурентного ингибирования рецепторного комплекса GPIIb/IIIa циркулирующими фрагментами фибриногена, присутствующими при уремии, а также за счёт изменения функции рецепторного комплекса [8].

При анализе параметров, отражающих коагуляционный гемостаз, отмечено, что у пациентов с ХБП повышен уровень фибриногена, этот факт ассоциирован с повышенным уровнем провоспалительных маркеров, таких как, например, С-реактивный белок и интерлейкин-6 [9]. Кроме того, у пациентов с почечной недостаточностью выявлены повышенные уровни тромбоцитарного тканевого фактора, который присутствует в субэндотелиальной ткани и лейкоцитах [10]. Помимо коагуляции, он также принимает участие в процессах воспаления, поскольку тромбоцитарный тканевой фактор индуцирует провоспалительный фактор транскрипции Nf- κ B, а также активируемый протеазой рецептор-1 [11]. Также было показано, что у пациентов с почечной недостаточностью повышается концентрация в крови факторов свёртывания крови XIIa и VIIa, а также активированного комплекса протеина С и комплексов тромбин-антитромбин [12]. С другой стороны, у таких пациентов снижается активность антитромбина [12], что тоже способствует гиперкоагуляции.

В настоящее время опубликованы результаты лишь одного исследования, в котором изучался риск возникновения кровотечений у пациентов с ФП и ХБП на фоне антикоагулянтной терапии: *Батюкина С. В. и соавт.* [13] включили в исследование 142 пациента с ФП и ХБП С3а-С4, получавших терапию аписабаном. Авторы обнаружили, что у пациентов с кровотечениями отмечался более высокий уровень нефрина в моче, по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе, при этом уровни NGAL и KIM-1 в моче у пациентов с наличием кровотечений в анамнезе и без таковых не различались. Необходимо отметить, что пациенты в исследовании *Батюкиной С. В. и соавт.* получали аписабан, кото-

рый выводится почками с мочой в меньшем количестве по сравнению с ривароксабаном [14].

Мы изучали возможную взаимосвязь определённых маркеров почечного повреждения с наличием кровотечений у пациентов с сочетанием ФП и ХБП С3–4, получающих антикоагулянтную терапию ривароксабаном [15] и обнаружили, что у пациентов с ФП и ХБП при наличии кровотечений в анамнезе уровни экскреции с мочой NGAL и KIM-1, но не альбумина и нефрина, были статистически значимо выше, чем у пациентов с их отсутствием.

Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), представляет собой белок, секретируемый активированными нейтрофилами [16]. Хотя нейтрофилы являются основным источником NGAL, их экспрессия также обнаружена во многих тканях человека, включая клетки почечных канальцев, сердца, лёгких, печени, желудка, толстой кишки, эпителиальные клетки, макрофаги и адипоциты [17]. NGAL секретируется повреждёнными клетками почек и, принимая участие в пролиферативных процессах и апоптозе, отвечает за функционирование клеток канальцев [18]. Он опосредует передачу сигналов рецептора эпидермального фактора роста, активация которого стимулирует фактор, индуцируемый гипоксией (*англ.* factor hypoxia-inducible factor-1 subunit alpha; HIF-1 α), и усиливает пролиферацию, цитогенез, повреждение почек и прогрессирование ХБП [19].

Согласно результатам исследований последних лет, NGAL является не только маркером почечного повреждения, но и предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [20]. Так, NGAL может экспрессироваться в тканях сердца и атеросклеротических бляшках [20]. Его уровни в плазме крови повышаются при ИБС, а также при острой и хронической сердечной недостаточности [21]. Так, в исследовании, выполненном *Каретниковой В. Н. и соавт.* [22], оценивался уровень NGAL в крови у пациентов с острым инфарктом миокарда, и было обнаружено, что более высокий уровень сывороточного NGAL был ассоциирован с более высоким риском неблагоприятных госпитальных исходов (рецидив инфаркта миокарда, ранняя постинфарктная стенокардия, инсульт, летальный исход). Результаты исследования *Kafkas N и соавт.* [23], в которое было включено 140 пациентов с ИБС, свидетельствуют о том, что концентрации NGAL в сыворотке крови повышаются параллельно с нарастанием тяжести ИБС — стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST (ИМ-бпST), инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST ((ИМпST)) — с самым высоким значением у паци-

ентов с ИМпСТ. *Avci A и соавт.* [24] (235 пациентов с ИМпСТ) обнаружили, что концентрации NGAL в плазме крови были статистически значимо выше у умерших пациентов по сравнению с выжившими участниками. Кроме того, у пациентов со сниженной фракцией выброса уровни NGAL в сыворотке крови были статистически значимо выше по сравнению с участниками с сохраненной фракцией выброса. Повышенные уровни NGAL в сыворотке крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями могут быть связаны с почечной дисфункцией; однако в ряде исследований высокие концентрации NGAL у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями были обнаружены и в отсутствие повреждения почек [25].

В научной литературе имеются и единичные исследования, посвященные изучению прогностической значимости NGAL у пациентов с ФП. Так, *Mlodawska E и соавт.* [26] (83 пациента с персистирующей ФП) не обнаружили связи уровня сывороточного NGAL и NGAL мочи с рецидивом ФП, однако выявили, что при увеличении концентрации комплекса MMP-NGAL на 1 нг/мл вероятность рецидива ФП увеличивается на 4%. Следует отметить, что средний уровень СКФ у пациентов, принимавших участие в данном исследовании, составлял 61 ± 15 мл/мин/1,73 м², в то время как медиана СКФ в нашем исследовании составила 45,5 [40,0;53,0] мл/мин/1,73 м².

В работе *Sonmez O и соавт.* [27] не было выявлено связи между высоким уровнем NGAL в сыворотке крови и наличием ФП: в работе сравнивались группы пациентов с синусовым ритмом и с ФП. И в этом исследовании у пациентов отсутствовала сопутствующая ХБП.

С другой стороны, известно, что увеличение уровня NGAL в моче отражает тяжесть течения ХБП и четко коррелирует с длительностью и тяжестью почечного повреждения [28].

KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, принадлежит к семейству белков Т-клеточного иммуноглобулинового домена и муцинового домена, (семейство рецепторов, экспрессируемых на Т-клетках, которые играют важную роль в клеточном иммунитете) [29]. KIM-1 представлен на иммунных клетках и участвуют в регуляции иммунных реакций [30]. Однако, в отличие от других членов данного семейства, KIM-1 экспрессируется не только иммунокомпетентными клетками, но и эпителиальными клетками [31]. KIM-1 локализуется на плазматической мембране, образуя внеклеточные, трансмембранные и цитоплазматические домены [32].

Egli P и соавт. [32] в популяционном исследовании (2060 условно здоровых людей в возрасте 25–41 года) выявили, что уровни KIM-1 в плазме крови не коррелируют с уровнями креатинина и цистатина С в этой популяции, но статистически значимо ассоциированы с наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: уровнем систолического и диастолического артериального давления, содержанием в крови липопротеидов низкой и высокой плотности, С-реактивного белка, возрастом пациентов, индексом массы тела, статусом курения. *Wybraniec MT и соавт.* [34] в своем исследовании наблюдали 95 пациентов со стабильной и нестабильной ИБС, которым до и после проведения коронарографии определяли уровень KIM-1 в моче, и установили, что увеличение KIM-1 в моче после коронарографии (острое повреждение почек) у пациентов с ИБС является независимым предиктором развития инфаркта или инсульта за период наблюдения (12 месяцев).

Toprak B и соавт. [35] в своем исследовании обнаружили, что уровень KIM-1 в крови в момент госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом статистически значимо ассоциирован с развитием «больших» неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация в кардиологический стационар, повторный инфаркт миокарда, эпизод повторного стентирования) в течение последующего 1 года наблюдения.

Анализ данных пяти когортных проспективных исследований, включавших пациентов с атеросклерозом, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек, а также лиц пожилого возраста, отнесенных к общепринятым группам риска, показал, что повышение уровня KIM-1 в моче коррелирует со снижением СКФ, уровнем альбуминурии и риском развития хронической почечной недостаточности, что подтверждает тесную взаимосвязь между клубочковой и канальцевой дисфункцией [58].

Однако в настоящее время клиническая и прогностическая значимость уровня KIM-1 в моче у пациентов с ХБП и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями нуждается в уточнении, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Как уже было упомянуто выше, в настоящий момент опубликованы результаты лишь одного исследования, в котором изучалась взаимосвязь уровня KIM-1 в моче с наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП, получающих прямой оральный антикоагулянт [13], и она не была обнаружена автора-

ми. В нашем исследовании пациенты с ФП и ХБП 3–4 стадий в качестве антикоагулянтной терапии получали ривароксабан, а, как известно, примерно 36% дозы ривароксабана выводится почками в неизменном виде, посредством активной транспортер-опосредованной секреции Р-гликопротеина и BCRP в проксимальных почечных канальцах [36] (для сравнения почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса [37]). NGAL и KIM-1 синтезируются в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев, поэтому повышение их уровня в моче отражает поражение именно данной части нефрона [38]. Можно предположить, что при поражении проксимальных канальцев уменьшается выведение ривароксабана и, следовательно, возрастает концентрация препарата в плазме крови. Это, в свою очередь, обуславливает повышение риска кровотечений.

Заключение / Conclusion

Полученные нами результаты исследования говорят о наличии статистически значимой ассоциации между наличием кровотечений у пациентов с ФП и ХБП 3–4 стадий, получающих ривароксабан, с уровнем маркеров канальцевого повреждения KIM-1 и NGAL в моче. Выявленный нами факт диктует необходимость проведения новых, более масштабных исследований, посвящённых данной проблеме. Однако уже сейчас можно говорить о том, что изучение биомаркеров повреждения почек является перспективным направлением для определения дополнительных факторов риска развития кровотечений, помимо уже известных на сегодняшний день, ассоциированных с применением прямых оральных антикоагулянтов, что, в конечном итоге, позволит повысить безопасность антикоагулянтной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. *Шаталова Н. А.* — сбор и обработка материала, написание текста рукописи, работа с замечаниями, оформление финального варианта текста; *Остроумова Д. О.* — формирование концепции работы, контроль написания материала, редактирование текста, критический пересмотр содержания, координация работы соавторов, утверждение финального варианта материала; *Короткова Т. Н., Клычникова Е. В.* — обработка материала, консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания; *Ворожко И. В.* — выполнение лабораторных исследований, консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания; *Годков М. А.* — консультирование по аспектам лабораторной диагностики; критический анализ содержания, утверждение финального варианта материала; *Стародубова А. В.* — редактирование текста, критический пересмотр содержания, утверждение финального варианта материала; *Эбзеева Е. Ю.* — редактирование текста рукописи, оформление финального варианта текста; *Сычев Д. А.* — формирование концепции обзорной работы, контроль написания материала, редактирование текста, критический пересмотр содержания, координация работы соавторов, утверждение финального варианта материала; *Мирзаев К. Б.* — редактирование текста рукописи, оформление финального варианта текста, утверждение финального варианта материала.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship. *Shatalova NA* — collection and processing of material, writing the text of the manuscript, working with comments, designing the final version of the text; *Ostroumova DO* — formation of the concept of the work, control of the writing of the material, text editing, critical revision of the content, coordination of the work of co-authors, approval of the final version of the material; *Korotkova TN, Klychnikova EV* — material processing, consulting on aspects of laboratory diagnostics; critical content analysis; *Vorozhko IV* — performing laboratory tests, consulting on aspects of laboratory diagnostics; critical content analysis; *Godkov MA* — consulting on aspects of laboratory diagnostics; critical analysis of the content, approval of the final version of the material; *Starodubova AV* — text editing, critical revision of content, approval of the final version of the material; *Ebzeeva EYu* — editing the text of the manuscript, design of the final version of the text; *Sychev DA* — formation of the concept of the review work, control of the writing of the material, text editing, critical revision of the content, coordination of the work of co-authors, approval of the final version of the material; *Mirzaev KB* — editing the text of the manuscript, designing the final version of the text, approving the final version of the material.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ № 22–15–00251 «Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода».

Соответствие принципам этики

Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация (Протокол № 15 от 25 октября 2021 г.).

Ограничение исследования

В исследовании отсутствовала группа пациентов с ФП без ХБП / с нормальной СКФ, мы не оценивали уровень NGAL и KIM-1 в плазме крови.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шаталова Наталья Андреевна — ассистент, кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: natalia.sh2018@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>

РИНЦ SPIN-код: 2456–6361

Остроумова Ольга Дмитриевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

РИНЦ SPIN-код: 3910–6585

Короткова Татьяна Николаевна — к. м. н., заведующий лабораторией биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

РИНЦ SPIN-код: 6502–3727

Ворожко Илья Викторович — к. м. н., с. н. с. лаборатории биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2529-9152>

РИНЦ SPIN-код: 9117–5890

Клычникова Елена Валерьевна — к. м. н., заведующая клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>

РИНЦ SPIN-код: 6311–6795

Financing

The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22–15–00251 “Personalized use of direct oral anticoagulants based on a pharmacogenomic approach.”

Ethics approval

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation (Protocol No. 15 of October 25, 2021).

Limitation of the study

The study did not include a group of patients with AF without CKD/with normal GFR, and we did not evaluate plasma NGAL and KIM-1 levels.

ABOUT THE AUTHORS

Natalya A. Shatalova — Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: natalia.sh2018@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-6077>

RSCI SPIN code: 2456–6361

Olga D. Ostroumova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

RSCI SPIN code: 3910–6585

Tatiana N. Korotkova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Immunology and Allergology, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

RSCI SPIN code: 6502–3727

Ilya V. Vorozhko — PhD, Cand. Sci. (Med.), senior research fellow of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Immunology and Allergology, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2529-9152>

RSCI SPIN code: 9117–5890

Elena V. Klychnikova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Investigation Methods, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>

RSCI SPIN code: 6311–6795

Эбзеева Елизавета Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>
РИНЦ SPIN-код: 2011–6362

Годков Михаил Андреевич — д. м. н., профессор, руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>

Стародубова Антонина Владимировна — д. м. н., зав. отделением сердечно-сосудистой патологии, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>
РИНЦ SPIN-код: 3538–6196

Мирзаев Карин Бадавиевич — д. м. н., проректор по научной работе и инновациям, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
РИНЦ SPIN-код: 8308–7599

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
РИНЦ SPIN-код: 4525–7556

Elizaveta Yu. Ebzeeva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>
RSCI SPIN code: 2011–6362

Mikhail A. Godkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Laboratory Diagnostics Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>

Antonina V. Starodubova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; Professor, Chair of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>
RSCI SPIN code: 3538–6196

Karin B. Mirzaev — Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Director of Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
RSCI SPIN code: 8308–7599

Dmitry A. Sychev — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician RAS, Head, Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchala, Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
RSCI SPIN code: 4525–7556

Список литературы / References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4701. [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). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4701. (In Russ.) (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.
2. Ocak G, Khairoun M, Khairoun O, et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: A dangerous combination. *PLoS One*. 2022 Apr 7;17(4):e0266046. doi: 10.1371/journal.pone.0266046.

3. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.).] doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
4. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Mar;219(3):554-572. doi: 10.1111/apha.12764.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. suppl*. 2013;3(1): 1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.48.
6. 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 Dec;6(12):2062-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03182.x.
7. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev*. 2011 Nov;25(6):271-8. doi: 10.1016/j.blre.2011.07.001.
8. Baaten CCFM, Sternkopf M, Henning T, et al. Platelet Function in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Jul;32(7):1583-1598. doi: 10.1681/ASN.2020101440.
9. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):87-92. doi: 10.1161/01.cir.0000042700.48769.59.
10. Pawlak K, Tankiewicz J, Mysliwiec M, Pawlak D. Tissue factor/its pathway inhibitor system and myrenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009 Oct;20(7):590-4. doi: 10.1097/MBC.0b013e328323da16d.
11. Matsuo T, Koide M, Kario K, et al. Extrinsic coagulation factors and tissue factor pathway inhibitor in end-stage chronic renal failure. *Haemostasis*. 1997 Jul-Aug;27(4):163-7. doi: 10.1159/000217449.
12. Tomura S, Nakamura Y, Deguchi F, et al. Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment. *Thromb Res*. 1991 Oct 1;64(1):81-90. doi: 10.1016/0049-3848(91)90207-d.
13. Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Короткова Т.Н. и др. 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. [Batyukina SV, Ostroumova OD, Korotkova TN 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. (In Russ.).] doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-515-526.
14. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Oct;58(10):1265-1279. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z.
15. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct 29;74(17):2204-2215. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1031.
16. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993 May 15;268(14):10425-32.
17. Jaber SA, Cohen A, D'Souza C, et al. Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomed Pharmacother*. 2021 Oct;142:112002. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112002.
18. Smith ER, Lee D, Cai MM, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin may aid prediction of renal decline in patients with non-proteinuric Stages 3 and 4 chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jun;28(6):1569-79. doi: 10.1093/ndt/gfs586.
19. Ntrinias T, Papisotiriou M, Balta L, et al. Biomarkers in Progressive Chronic Kidney Disease. Still a Long Way to Go. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2019 Dec 1;40(3):27-39. doi: 10.2478/prilozi-2020-0002.
20. Palazzuoli A, Beltrami M, Pellegrini M, Nuti R. Natriuretic peptides and NGAL in heart failure: does a link exist? *Clin Chim Acta*. 2012 Nov 20;413(23-24):1832-8. doi: 10.1016/j.cca.2012.07.010.
21. Yang HH, Wang X, Li S, et al. Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2023 Apr;244:108385. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108385.
22. Каретникова В.Н., Осокина А.В., Евсева М.В., и др. Роль сывороточного NGAL в оценке госпитального прогноза у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2015;6(122):61-67. [Karetnikova VN, Osokina AV, Evseeva MV, et al. Role of the serum NGAL for assessment of hospital prognosis in men with ST elevation myocardial infarction. *Russ J Cardiol*. 2015;6(122):61-67. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2015-6-61-67.
23. Kafkas N, Demponeras C, Zoubouloufou F, et al. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease. *Int J Inflamm*. 2012;2012:189797. doi: 10.1155/2012/189797.
24. Avci A, Ozturk B, Demir K, et al. The Prognostic Utility of Plasma NGAL Levels in ST Segment Elevation in Myocardial Infarction Patients. *Adv Prev Med*. 2020;2020:4637043. doi: 10.1155/2020/4637043.
25. Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 20;59(12):1101-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.046.
26. Mlodawska E, Tomaszuk-Kazberuk A, Lopatowska P, et al. Matrix Metalloproteinase Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Complex Predicts Atrial Fibrillation Recurrence after Electrical Cardioversion in Obese Patients. *Cardiorenal Med*. 2016 Nov;7(1):11-20. doi: 10.1159/000448225.
27. Sonmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit*. 2014 Mar 21;20:463-70. doi: 10.12659/MSM.890635.
28. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., и др. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2017;21(2):24-32. [Kuzmin OB, Zheza VV, Belaynin VV. Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(2):24-32. (In Russ.).] doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32.
29. Lu X. Structure and Functions of T-cell Immunoglobulin-domain and Mucin- domain Protein 3 in Cancer. *Curr Med Chem*. 2022;29(11):1851-1865. doi: 10.2174/0929867328666210806120904.
30. Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin AD. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): a Multifunctional Glycoprotein and Biological Marker (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(3):64-78. doi: 10.17691/stm2021.13.3.08.
31. Song J, Yu J, Prayogo GW, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res*. 2019 Mar 15;11(3):1219-1229.
32. Egli P, Aeschbacher S, Bossard M, et al. Relationships of kidney injury molecule-1 with renal function and cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Chim Acta*. 2018 Mar;478:13-17. doi: 10.1016/j.cca.2017.12.019.
33. Wybraniec MT, Chudek J, Mizia-Stec K. Association between elevated urinary levels of kidney injury molecule type 1 and adverse cardiovascular events at 12 months in patients with coronary artery disease. *Pol Arch Intern Med*. 2018 May 30;128(5):301-309. doi: 10.20452/pamw.4242.
34. Toprak B, Weimann J, Lehmacher J, et al. Prognostic utility of a multi-biomarker panel in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2023 Dec 11. doi: 10.1007/s00392-023-02345-7.
35. Waikar SS, Sabbiseti 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 Sep;31(9):1460-70. doi: 10.1093/ndt/gfw203.
36. Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos*. 2009 May;37(5):1056-64. doi: 10.1124/dmd.108.025569.
37. Инструкция по применению лекарственного препарата Эликвис® для медицинского применения. [Instructions for the use of the drug Elikvis® for medical use. (In Russ.).] Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/apixaban-3099>. Ссылка активна на 02.02.2024.
38. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. *Нефрология*. 2014;18(4):25-35. [Proletov JaYu, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. Communication I. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014;18(4):25-35. (In Russ.).]