

Маркеры повреждения почек в моче у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, принимающих ривароксабан (результаты проспективного наблюдения)

Н.А. Шаталова¹, О.Д. Остроумова^{1,2}, К.Б. Мирзаев¹, А.И. Кочетков¹,
Е.Ю. Эбзеева¹, А.В. Стародубова^{3,5}, Т.Н. Короткова³, И.В. Ворожко³,
Е.В. Клычникова⁴, М.А. Годков^{1,4}, Д.А. Сычев¹

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ³Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии, ⁴НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Для корреспонденции:
О.Д. Остроумова.
Москва, 125993, ул.
Баррикадная, 2/1, стр.1.
ostroumova.olga@mail.ru.

Для цитирования:
Шаталова Н.А., Остроумова О.Д., Мирзаев К.Б. и др. Маркеры повреждения почек в моче у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, принимающих ривароксабан (результаты проспективного наблюдения). *Клин фармакол тер* 2024;33(2):42-48 [Shatalova N, Ostroumova O, Mirzaev K, et al. Urinary markers of kidney damage in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease receiving rivaroxaban: a prospective observational study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(2):42-48 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-42-48.

Цель. Оценка содержания маркеров подоцитарного (нефрин) и тубулоинтерстициального повреждения почек (NGAL, KIM-1 и альбуминурия) в моче у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) 3 и 4 стадии и их возможной связи с развитием кровотечений при приеме ривароксбана.

Материал и методы. Содержание нефрина, NGAL, KIM 1 и альбумина в моче определяли у 133 пациентов в возрасте от 52 до 97 лет (медиана 82 года) с ФП и ХБП 3 и 4 стадий, а также у 45 здоровых добровольцев. В течение 16 недель оценивали развитие кровотечений.

Результаты. Медианы содержания нефрина и NGAL в моче у пациентов с ФП и ХБП С3а (0,82 и 5,00 нг/мл, соответственно) и ХБП С3б,4 (0,56 и 5,05 нг/мл) были статистически значимо выше, чем у здоровых людей (0,24 и 2,62 нг/мл, $p < 0,001$ для всех сравнений). Медиана содержания KIM-1 в моче была статистически значимо выше у пациентов с ФП и ХБП С3б,4 (0,53 нг/мл) по сравнению с таковой у добровольцев (0,21 нг/мл, $p = 0,042$). Уровни NGAL и KIM-1 у пациентов, у которых наблюдались кровотечения за период наблюдения (7,07 и 0,67 нг/мл, соответственно), были выше, чем у пациентов без кровотечений (4,00 нг/мл, $p = 0,037$ и 0,37 нг/мл, $p = 0,016$).

Заключение. У пациентов с ФП наличие ХБП и ее тяжесть ассоциировались с более высокими уровнями маркеров канальцевого (KIM-1 и NGAL) и подоцитарного (нефрин) повреждения в моче. У пациентов с ФП и сопутствующей ХБП, у которых лечение ривароксабаном осложнилось кровотечениями за период наблюдения, содержание KIM-1 и NGAL в моче на визите включения было выше, чем у больных без кровотечений.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, кровотечения, ривароксабан, нефрин, NGAL, KIM-1.*

По мере увеличения продолжительности жизни ожидается рост количества пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) — одной из самых распространенных наджелудочковых аритмий среди людей пожилого и старческого возраста [1-5]. ФП в подавляющем большинстве случаев сочетается с другими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) и т.д. [6]. По данным популяционных исследований, ФП возникает примерно у 1 из 5 пациентов с додиализными стадиями ХБП [7] и примерно у 1 из 3 пациентов, получающих лечение программным гемодиализом [8]. С другой стороны, ФП является одним из факторов риска развития ХБП [6], которая наблюдается у 10-15% пациентов с этой аритмией [9,10].

ХБП у пациентов с ФП способствует повышению риска как тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [11], так и кровотечений, особенно при назначении антикоагулянтной терапии [12]. Функция почек, которую оценивают по уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), оказывает существенное влияние на риск кровотечений [13]. В настоящее время выделен ряд маркеров повреждения клубочкового и канальцевого аппарата почек, отражающих их повреждение на более ранних стадиях, чем уровень креатинина и СКФ, в том числе нефрин [14], липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL), молекула первого типа почечного повреждения (*kidney injury molecule-1*, KIM-1) и др. [15].

Целью исследования было изучение содержания маркеров повреждения почеч-

ных клубочков (альбуминурия, нефрин) и канальцевого аппарата почек (NGAL, KIM-1) в моче у пациентов с ФП и ХБП 3-4 стадий, принимающих ривароксабан, и определение их возможной взаимосвязи с тяжестью ХБП и наличием кровотечений.

Материал и методы

Проспективное 16-недельное исследование проводилось с ноября 2021 г. по июнь 2023 г. на базе отделений терапевтического профиля ГБУЗ “ГВВ №2 ДЗМ” (г. Москва). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №15 от 25 октября 2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте 18 лет и старше с ФП неклапанной этиологии, принимающие ривароксабан, балл по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 для мужчин и ≥ 2 для женщин, ХБП 3а, 3б и 4 стадий в соответствии с определением KDIGO 2012 г. [16].

Критерии невключения: беременность, лактация, пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени, расчетная СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕП, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта < 15 мл/мин, обратимые причины ФП, постоянный прием антиагрегантных препаратов, обильное кровотечение любой локализации, состояние после перенесенного геморрагического инсульта или ишемического инсульта с геморрагической трансформацией, внутримозговое кровоизлияние в анамнезе, анемия (гемоглобин ≤ 100 г/л) или тромбоцитопения (тромбоциты $< 90 \times 10^9$ /л) любой этиологии, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов, 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.

Исследование состояло из 5 визитов. Содержание биомаркеров в моче измеряли в средней порции мочи при первом утреннем мочеиспускании при первом визите. При последующих визитах каждые 4 недели по телефону оценивали наличие кровотечений с помощью специального опросника [17] и тромбоэмболических осложнений.

Мочу собирали в стерильный пластиковый контейнер 100 мл со встроенным держателем под вакуумную пробирку с завинчиваемой крышкой. В течение 4 ч в части утренней порции мочи измеряли соотношение альбумин/креатинин иммунотурбидиметрическим методом. Другую часть утренней мочи центрифугировали в течение 15 мин при 1500 об/мин, переносили в пробирки типа Эппендорф и замораживали при температуре -70°C . Концентрации нефрина, NGAL и KIM-1 в моче измеряли после размораживания иммуноферментным методом [18].

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 и 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

В исследование были включены 132 пациента в возрасте от 52 до 97 лет с ФП, которых распределили на две группы в зависимости от стадии ХБП: первая – 70 пациентов (медиана возраста 82 года, 71,8% женщин) с ХБП С3а и вторая – 62 пациента (медиана возраста 82 года, 71,0% женщин) с ХБП С3б,4 (табл. 1). Контрольную группу составили 45 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 35 лет, в том числе 23 женщины и 22 мужчины.

Альбуминурия у пациентов с ФП и ХБП С3б,4 была статистически значимо выше, чем у пациентов с ФП и ХБП С3а (табл. 2). Содержание нефрина в моче у пациентов с ФП и ХБП С3а и С3б,4 достоверно превышало таковое у здоровых людей ($p < 0,001$ для обоих сравнений) и не отличалось у пациентов с ХБП различных стадий ($p > 0,05$) (табл. 2). Сходные результаты были получены при анализе содержания NGAL в моче, которое в обеих группах пациентов с ХБП было значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ для обоих сравнений), и существенно не отличалось между группами пациентов с ХБП ($p > 0,05$) (табл. 2). Содержание KIM-1 в моче было статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев, только у пациентов с ФП и ХБП С3б,4 ($p = 0,022$), в то время как уровень этого маркера у пациентов с ФП и ХБП С3а достоверно не отличался от такового в контрольной группе и группе пациентов с ФП и ХБП С3б,4 (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	ХБП С3а (n=70)	ХБП С3б,4 (n=63)	p
Возраст, годы	82 [74;85]	82 [74;88]	0,75
Женщины, n (%)	50 (72)	45 (71)	0,91
Пароксизмальная ФП, n (%)	34 (48)	36 (57)	0,09
Персистирующая ФП, n (%)	5 (7)	8 (13)	0,16
Постоянная ФП, n (%)	31 (44)	19 (30)	0,08
Балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	5 [4;5]	5 [4;6]	0,39
Высокий риск ТЭО*, n (%)	66 (94)	58 (93)	0,82
Балл по HAS-BLED	2 [2;3]	2 [2;3]	0,58
Высокий риск кровотечений (≥ 3 баллов), n (%)	12 (6)	13 (21)	0,71
Индекс массы тела, кг/м ²	32 [28;34]	29 [26;34]	0,11
Систолическое АД, мм рт. ст.	125 [118;133]	130 [120;140]	0,13
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [71;82]	80 [70;80]	0,41
ЧСС в минуту	73 [65;82]	73 [65;80]	0,80
Креатинин, ммоль/л	95 [88;104]	131 [107;144]	$< 0,001$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53 [49;56]	40 [33;42]	$< 0,001$
Общий холестерин, ммоль/л	3,6 [3,1;5,0]	4,1 [3,2;5,2]	0,75
Глюкоза, ммоль	5,4 [4,9;6,5]	5,6 [4,9;6,4]	0,78
Артер. гипертония, n (%)	69 (98)	63 (100)	1
Инфаркт в анамнезе, n (%)	23 (33)	15 (24)	0,27
Инсульт в анамнезе, n (%)	8 (11)	15 (24)	0,054
ХСН ФК I–III NYHA, n (%)	66 (94)	59 (95)	1
Сахарный диабет, n (%)	46 (66)	42 (68)	0,81
Анемия, n (%)	15 (21)	24 (39)	0,03

Примечание: * CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 для женщин и ≥ 2 для мужчин. ЧСС – частота сердечных сокращений, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ТАБЛИЦА 2. Концентрации маркеров почечного повреждения в моче у пациентов с ФП и ХБП С3 и С4 стадий

Параметр	Контроль (n=45) (1)	ХБП С3а (n=70) (2)	ХБП С3в,4 (n=63) (3)	P1-2	P1-3	P2-3
Альбумин, мкг/мг креатинина	-	9,57 [5,21;15,82]	15,20 [7,88;32,10]	-	-	0,01
Нефрин, нг/мл	0,24 [0,22;0,29]	0,82 [0,36;1,05]	0,56 [0,27;1,09]	<0,001	<0,001	0,29
NGAL, нг/мл	2,62 [1,91;4,28]	5,00 [2,51;15,07]	5,05 [3,08;35,61]	<0,001	<0,001	0,32
KIM 1, нг/мл	0,21 [0,10;0,69]	0,39 [0,18;0,80]	0,53 [0,19;0,95]	0,07	0,022	0,42

ТАБЛИЦА 3. Сравнительная характеристика маркеров почечного повреждения в моче у пациентов с ФП и ХБП в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Параметр	Контроль (n=45) (1)	Кровотечения* (n=54) (2)	Без кровотечений (n=78) (3)	P1-2	P1-3	P2-3
Альбумин, мкг/мг креатинина	-	13,48 [6,2;26,2]	11,43 [5,70;22,60]	-	-	0,76
Нефрин, нг/мл	0,24 [0,22;0,29]	0,76 [0,31;1,00]	0,73 [0,31;1,08]	<0,001	<0,001	0,71
NGAL, нг/мл	2,62 [1,91;4,28]	7,07 [3,59;28,95]	4,00 [2,10; 14,71]	<0,001	0,004	0,037
KIM 1, нг/мл	0,21 [0,10;0,69]	0,67 [0,19;1,21]	0,37 [0,14;0,65]	0,001	0,250	0,016

Примечания: *≥1 балла по анкете кровотечений

В течение 16 недель один пациент был исключен из исследования в связи с заменой ривароксабана на другой антикоагулянт. Кровотечения были зарегистрированы у 54 (30,2%) пациентов. Чаще всего встречались синяки (у 38; 28,7%), кровотечения из мелких ран (у 18; 13,6%), носовые кровотечения (у 13; 9,8%), реже кровотечения из полости рта (у 11; 8,3%), желудочно-кишечные кровотечения (у 7; 5,3%) и мышечные гематомы (у 2; 0,75%). Группы пациентов, у которых наблюдались и отсутствовали кровотечения в течение 16 недель, были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим показателям (возраст, курение, АД, частота сердечных сокращений, индекс массы тела и др.), спектру сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии, результатам лабораторных исследований (уровни гемоглобина, общего белка, альбумина, активность печеночных ферментов, количество эритроцитов, тромбоцитов в общем анализе крови и др.), а также СКФ (46 [40;53] и 46 [41;53] мл/мин/1,73 м², соответственно, $p=0,994$), сывороточному уровню креатинина (106,5 [94,5;130,2] и 105,0 [93,7;130,0] ммоль/л, $p=0,868$), альбуминурии (10,3 [6,4;22,2] и 12,0 [5,6;24,4] мкг/мг креатинина, $p=0,62$) и уровню нефрина в моче. В то же время уровни NGAL и KIM-1 в моче у пациентов с кровотечениями были статистически значимо выше, чем у пациентов без кровотечений (табл. 3). Следует отметить также отсутствие достоверных различий содержания KIM-1 в моче у пациентов без кровотечений и лиц контрольной группы ($p>0,05$).

Обсуждение

Наибольшую опасность для пациента с ФП представляет развитие тромбоэмболических осложнений, в частности ишемического инсульта [19], риск которого увеличивается в 5-7 раз по сравнению с таковым у пациентов с синусовым ритмом [20]. С целью профилактики тромбоэмболических событий пациентам с ФП Европейским кардиологическим обществом рекомендована назначение антикоагулянтной терапии на основании результатов тестирования по шкале CHA₂DS₂-VASc [6]: женщинам – при наличии >2 баллов, мужчинам – >1 балла. Однако лечение антикоагулянтами сопровож-

дается повышением риска кровотечений. Так, в исследовании RE-LY частота кровотечений при приеме дабигатрана в дозе 150 мг два раза в сутки достигала 3,74% в год, а при приеме 110 мг 2 раза в сутки – 2,99% [21]. В исследовании ARISTOTEL “большие” кровотечения, определенные по критериям International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), на фоне приема апиксабана возникли у 2,13% пациентов [22], а в исследовании ROCKET AF “большие” и клинически значимые небольшие кровотечения развились у 14,9% пациентов как в группе ривароксабана, так и в группе варфарина [23].

Во всех трех вышеупомянутых исследованиях увеличение частоты кровотечений было ассоциировано с нарастающим нарушением почечной функции. Так, в исследовании RE-LY частота опасных для жизни кровотечений у пациентов со СКФ <50 мл/мин была в 3,2 раза выше, чем у пациентов со СКФ ≥80 мл/мин (2,64% и 0,83%, соответственно) [24]. В исследовании ARISTOTEL частота кровотечений также была выше в подгруппе пациентов со сниженной функцией почек (<80 мл/мин) [25]. В исследовании ROCKET AF у пациентов с “большими” кровотечениями сывороточный уровень креатинина был выше, чем у больных без “больших” кровотечений [26]. Влияние ХБП на риск развития кровотечений связано с изменением системы гемостаза, в том числе эндотелия сосудов, структуры и функции тромбоцитов, компонентов систем свертывания и противосвертывания крови. Считается, что в повышении риска кровотечений при ХБП доминирующую роль играют изменения функции тромбоцитов, заключающиеся в снижении содержания в них аденозиндифосфата, нарушении высвобождения белка из альфа-гранул, повышении концентрации циклического аденозинмонофосфата, нарушении обмена арахидоновой кислоты и функциональных дефектах циклооксигеназы, а также изменение активности гликопротеина Пб/IIIa и фактора фон Виллебранда [27-29].

В настоящее время существует несколько шкал для расчета риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию (HAS-BLED, HEMORR₂HAGES, ATRIA, ORBIT) [30]. В клиниче-

ской практике широко используется шкала HAS-BLED, в которой учитывается только уровень креатинина >200 мкмоль/л. О функции почек можно также судить по СКФ и альбуминурии [31]. Европейским кардиологическим обществом рекомендована коррекция дозы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) на основании клиренса креатинина [6].

В настоящее время выявлены новые биомаркеры повреждения почек, в том числе нефрин (маркер повреждения почечных клубочков), NGAL и KIM-1 (маркеры повреждения канальцевого аппарата почек) [32,33]. Нефрин является неотъемлемой частью подоцитов, которые вместе с эндотелиальными клетками и базальной мембраной образуют фильтрационный барьер клубочков [34]. В ответ на воздействие повреждающего фактора на подоцит происходит снижение экспрессии структурных белков щелевой диафрагмы, что, в свою очередь, приводит к изменениям цитоскелета, формы подоцита (сглаживание “ножек”), нарушению адгезии к гломерулярной базальной мембране [35,36]. Ранние структурные изменения подоцитов характеризуются также отслоением подоцитов от базальной мембраны клубочка и их слушиванием в мочевое пространство, в результате чего нарушается барьерная функция гломерулярного фильтра и развивается протеинурия [36]. Если воздействие повреждающего фактора сохраняется, эти изменения прогрессируют и могут привести к тяжелым последствиям. Следовательно, раннее распознавание любого повреждения подоцитов имеет важное клиническое значение [37].

По данным нашего исследования, у пациентов с ФП и ХБП С3-4 уровень нефрина в моче был статистически значимо выше, чем у здоровых людей, и статистически значимо не отличался между группами пациентов с ХБП С3а и С3б,4, хотя отмечена тенденция к его снижению при нарастании тяжести сопутствующей ХБП. В исследовании С.В. Батюкиной и соавт. [38] уровень нефрина в моче у пациентов с ФП, сочетавшейся с ХБП С3б (n=50) и ХБП С4 (n=42), был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ФП и ХБП С3а (n=50), тогда как при сравнении уровня нефрина в моче между группами пациентов с ХБП С3б и ХБП С4 статистической значимой разницы не выявлено. Тем не менее, отмечалась тенденция к уменьшению уровня нефрина в моче при дальнейшем ухудшении функции почек. Стоит отметить разницу в количестве пациентов с сопутствующей ХБП С4 в нашем исследовании и исследовании С.В. Батюкиной и соавт. [38]. О наличии отрицательной корреляционной зависимости между СКФ и уровнем нефринурии сообщали также I. Kostovska и соавт. [39], которые обследовали пациентов с диабетической нефропатией.

KIM-1 представляет собой белок суперсемейства иммуноглобулинов, активность которого заметно повышается в проксимальных канальцах при повреждении и/или заболевании почек [40]. Стимулом повышения экспрессии KIM-1 в клетках проксимальных канальцев при ХБП может быть гипоксия [41,42]. Повышение

экспрессии KIM-1 в условиях хронической тканевой гипоксии, возникающей в почках при ХБП, рассматривается как фактор прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза [43]. В нашем исследовании по мере нарастания тяжести ХБП имелась тенденция к увеличению уровня KIM-1 в моче, однако статистически значимая разница выявлена только при сравнении уровня KIM-1 в моче у пациентов с ХБП С3б,4 и здоровых людей. Мы также не обнаружили статистически значимых различий в уровне KIM-1 в моче между двумя группами пациентов с разными стадиями сопутствующей ХБП. Данные литературы об уровне KIM-1 в моче у пациентов с различными стадиями ХБП несколько противоречивы. Так, в исследовании С.В. Батюкиной и соавт. [38] уровень KIM-1 в моче был самым высоким в группе пациентов с ФП и ХБП С4, у которых он достоверно превышал таковой у пациентов с ФП и ХБП С3б. Однако статистически значимых различий в уровне KIM-1 в моче между пациентами с ХБП С3а и ХБП С4, а также с ХБП С3а и ХБП С3б не обнаружено. В то же время F.S. Seibert и соавт. [44] не выявили статистически значимых различий при сравнении уровня KIM-1 в моче у 143 пациентов со стабильной ХБП и 29 здоровых людей ($p=0,84$). Необходимо отметить, что в публикации не указаны ни стадии ХБП у включенных в исследование пациентов, ни средняя СКФ или сывороточный уровень креатинина. Кроме того, обращала на себя внимание большая разница в количестве пациентов с ХБП и здоровых людей, что могло повлиять на полученные авторами результаты.

В 2023 г. были опубликованы результаты исследования В. Brilland и соавт. [45], которые выявили обратную корреляцию между содержанием KIM-1 в крови и тяжестью ХБП. S. Waikar и соавт. [46] при многофакторном регрессионном анализе констатировали, что уровень KIM-1 в моче, нормированный на креатинин мочи, выше у пациентов с более низкой СКФ ($\beta = -0,03$ на 10 мл/мин/1,73 м²). Т. Gohda и соавт. [47] наблюдали 620 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которые были разделены на три группы в зависимости от СКФ: ≥ 60 , 45–59 и 30–44 мл/мин/1,73 м². Содержание KIM-1 в сыворотке крови увеличивались по мере снижения СКФ. Уровни KIM-1 в моче были самыми высокими у пациентов со СКФ <45 мл/мин/1,73 м² (1,56 [1,01–2,14] нг/г креатинина) и сопоставимыми у пациентов со СКФ ≥ 60 и 45–59 мл/мин/1,73 м² (1,28 [0,77–1,96] и 1,26 [0,81–2,10] нг/г креатинина, соответственно, $p=0,047$). Содержание KIM-1 в моче обратно коррелировало со СКФ (коэффициент корреляции Пирсона $-0,10$, $p=0,05$).

NGAL – это белок, секретируемый активированными нейтрофилами [48]. Увеличение синтеза NGAL в деградирующих тканях позволяет считать, что этот белок принимает участие, с одной стороны, в процессе апоптоза, а с другой стороны, в повышении выживаемости поврежденных структур клеток [49,50]. В нашем исследовании содержание NGAL в моче нарастало по мере увеличения тяжести ХБП, однако статистически

значимые различия выявлены только при сравнении уровня NGAL между группой пациентов с ФП и ХБП С3б,4 и контрольной группой. Результаты нашего исследования в целом совпадают с данными литературы. Так, в исследовании С.В. Батюкиной и соавт. [38] также выявлен рост содержания NGAL в моче при нарастании тяжести ХБП. Различия содержания этого биомаркера наблюдались при сравнении групп пациентов с ХБП С3б и ХБП С4, а также с ХБП С3а и ХБП С4. В исследовании F.S. Seibert и соавт. [44] у пациентов с ХБП уровень NGAL в моче был статистически значимо выше, чем у здоровых людей. D. Volignano и соавт. [51] также обнаружили, что у пациентов с нетерминальной ХБП (СКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м²) уровень NGAL в моче превышал таковой у здоровых людей, что согласуется с нашими данными.

В 2007 г. К. Mori и К. Nakao [52] предложили теорию “лесного пожара” (англ. *Forest Fire Theory*), которая могла бы объяснить взаимосвязь между NGAL и СКФ. В рамках этой теории отдельные нефроны рассматриваются как “деревья”, среди которых есть “выгоревшие” (склерозированные клубочки и атрофированные канальцы) и “горящие” (активное повреждение, захватывающее все новые территории нефронов). По мнению авторов, сывороточный уровень креатинина и соответствующая ему СКФ представляют собой маркер функционирующих нефронов (“зеленых деревьев, не затронутых пожаром”), а концентрация NGAL в моче, крови, биоптатах почек отражает объем нефронов, находящихся в фазе активного повреждения (собственно “горящих деревьев”). Данная гипотеза предполагает, что увеличение NGAL при ХБП является следствием устойчивого производства NGAL воспаленными, но жизнеспособными клетками канальцев, тогда как повышение сывороточного уровня креатинина и снижение СКФ является всего лишь пассивным результатом общей потери функциональных единиц – нефронов. Таким образом, NGAL указывает на выраженность активного повреждения почек в общем континууме ХБП [53].

Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с ФП и ХБП, у которых в течение 16-недельного периода наблюдения развивались кровотечения, экскреция с мочой NGAL и KIM-1, но не альбумина и нефрина, была статистически значимо выше, чем у пациентов, у которых геморрагические осложнения отсутствовали. В доступной научной литературе имеется единственная публикация, посвященная изучению возможной взаимосвязи между наличием кровотечений и содержанием указанных биомаркеров у пациентов с ФП и ХБП, получающих антикоагулянтную терапию. С.В. Батюкина и соавт. [38] включили в исследование 142 пациента с ФП и ХБП С3а, С3б и С4, получавших терапию аписабаном. У пациентов с кровотечениями в анамнезе уровень нефрина в моче был статистически значимо выше, чем у пациентов без кровотечений в анамнезе, в то время как содержание KIM-1 и NGAL в моче между этими группами пациентов не отличалось.

Следует обратить внимание на тот факт, что пациенты получали аписабан, который выводится почками с мочой в меньшей степени, чем ривароксабан [54].

В литературе отсутствуют публикации о прогностической значимости уровня KIM-1 в моче у пациентов с ФП и имеются единичные исследования, посвященные изучению прогностической роли уровня NGAL в крови и/или в моче при этой аритмии. Так, O. Sonmez и соавт. [55] не обнаружили статистически значимых различий в уровне NGAL в сыворотке крови у пациентов с ФП и у лиц с синусовым ритмом. Необходимо отметить, что в этом исследовании, в отличие от нашей работы, у пациентов с ФП не было сопутствующей ХБП. E. Mlodawska и соавт. [56] наблюдали 83 пациента с персистирующей формой ФП и не обнаружили статистически значимой корреляции уровней NGAL в сыворотке и моче на визите включения с риском рецидива ФП, однако при увеличении концентрации комплекса MMP-NGAL на 1 нг/мл вероятность рецидива ФП увеличивалась на 4%. Следует отметить, что средняя СКФ у пациентов, принимавших участие в исследовании E. Mlodawska и соавт. [56], составляла 61 ± 15 мл/мин/1,73 м², в то время как медиана показателя в нашем исследовании – $45,5 [40,0;53,0]$ мл/мин/1,73 м². Как известно, увеличение уровня NGAL в моче отражает тяжесть течения ХБП и четко коррелирует с длительностью и тяжестью почечного повреждения [57].

NGAL и KIM-1 синтезируются в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев, поэтому повышение их уровня в моче отражает поражение именно данной части нефрона [58]. Можно предположить, что при поражении проксимальных канальцев уменьшается выведение ривароксабана (примерно 36% дозы ривароксабана выводится почками в неизменном виде посредством активной транспортер-опосредованной секреции Р-гликопротеина и BCRP в проксимальных почечных канальцах [59]) и, следовательно, возрастает концентрация препарата в плазме крови. Это, в свою очередь, обуславливает повышение риска кровотечений.

Ограничения исследования

В исследовании отсутствовала группа пациентов с ФП без ХБП, а ХБП 4 стадии имелась лишь у нескольких человек. Мы не оценивали сывороточные уровни NGAL, KIM-1 и нефрина и минимальную и максимальную концентрации ривароксабана в плазме крови.

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии у пациентов с ФП статистически значимой ассоциации между сопутствующей ХБП и ее тяжестью, с одной стороны, и более высокими уровнями маркеров канальцевого повреждения KIM-1 и NGAL в моче, с другой стороны. Кроме того, у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП, получающих ривароксабан, у которых за период наблюдения развились кровотечения, уровни KIM-1 и NGAL в моче на визите включе-

ния были статистически значимо выше, чем у больных без кровотечений за период наблюдения. Обнаруженные нами факты диктуют необходимость проведения дальнейших, более масштабных исследований, посвященных данной проблеме. Однако, уже сейчас можно говорить о том, что изучение уровня биомаркеров повреждения почек является перспективным направлением для определения их прогностической значимости у пациентов с ФП, особенно при наличии сопутствующей ХБП, что, в конечном итоге, может позволить разработать дифференцированную тактику ведения этой когорты больных.

Источник финансирования: работа поддержана грантом РНФ № 22–15–00251 "Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода".

Конфликт интересов: нет.

1. Sumeet SC, Rasmus H, Kumar N, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129(8):837–47.
2. Kistler P, Sanders P, Fynn S, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:109–16.
3. Lau DH, Linz D, Sanders P. New findings in atrial fibrillation mechanisms. *Card Electrophysiol Clin* 2019;11(4):563–71.
4. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34(14):1061–7.
5. Proietti M, Deirdre A, Lip G. Chronic kidney disease, time in therapeutic range and adverse clinical outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: Observations from the SPORTIF Trials. *EBioMedicine* 2016;8:309–16.
6. 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. *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. *Russian Journal of Cardiology* 2021;26(9):4701 (In Russ.)].
7. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):173–81.
8. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012;81(5):469–76.
9. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013;29(7 Suppl):S71–8.
10. Li M, Liu T, Luo D, Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *Cardiol J* 2014;21(1):89–95.
11. Parker K, Hartemink J, Saha A, et al. A systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants in advanced chronic kidney disease. *J Nephrol* 2022;35(8):2015–33.
12. Ocak G, Khairoun M, Khairoun O, et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: A dangerous combination. *PLoS One* 2022;17(4):e0266046.
13. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA., Vasilieva EYu., et al. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594 (In Russ.)].
14. Kandasamy Y, Smith R, Lumbers ER, Rudd D. Nephron – a biomarker of early glomerular injury. *Biomark Res* 2014;23(2):21.
15. Holzschetter L, Beck C, Rutz Set al. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:537–46.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
17. 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* 2006;6(12):2062–6.
18. Миронова С.А., Юдина Ю.С., Ионов М.В., и др. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):44–51 [Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MA, et al. Novel biomarkers of kidney injury and fibrosis in patients with different severity of hypertension: relation to vascular reactivity and stiffness. *Russian Journal of Cardiology* 2019;(1):44–51 (In Russ.)].
19. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042–6.
20. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156–61.

21. Эффективность длительного приема дабигатрана у больных с фибрилляцией предсердий: результаты многоцентрового observationalного исследования RELY-ABLE. *Доказательная кардиология* 2013;(3):215 [The effectiveness of long-term administration of dabigatran in patients with atrial fibrillation: results of a multicenter observational study of RELY-ABLE. *Evidence-Based Cardiology* 2013;3:21–5 (In Russ.)].
22. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Circulation* 2020;141(17):1384–92.
23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
24. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129(9):961–70.
25. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33(22):2821–30.
26. Bhatia HS, Hsu JC, Kim RJ. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: A review of options for therapeutic anticoagulation to reduce thromboembolism risk. *Clin Cardiol* 2018;41(10):1395–402.
27. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006;19(4):317–22.
28. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Renal Thromb Hemost* 2004;30(5):579–89.
29. Mannucci PM, Tripodi A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:168–73.
30. Ding CC, Zhan BM, Zhou W, et al. [Predictive value of four score systems on the bleeding risk in atrial fibrillation patients treated with dabigatran]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020;48(9):748–52 [In Chinese].
31. 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.)].
32. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)* 2017;219(3):554–72.
33. Xu Y, Xie Y, Shao X, et al. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta* 2015;445:85–90.
34. Brinkkoetter PT, Ising C, Benzing T. The role of the podocyte in albumin filtration. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(6):328–36.
35. Camici M. Urinary biomarkers of podocyte injury. *Biomark Med* 2008;2:613–6.
36. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Лысенко А.В. Роль подоцитарной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив* 2018; 6:92–97 [Chebotareva NV, Bobkova IN, Lysenko LV. The role of podocytes dysfunction in chronic glomerulonephritis progression. *Terapevticheskii arkhiv* 2018; 6:92–7 (In Russ.)].
37. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83(1): 253–307.
38. 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):515–26 [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):515–26 (In Russ.)].
39. Kostovska I, Tosheska-Trajkovska 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.
40. Mori Y, Ajay AK, Chang JH, et al. KIM-1 mediates fatty acid uptake by renal tubular cells to promote progressive diabetic kidney disease. *Cell Metab* 2021; 33(5):1042–61.
41. van Timmeren MM, Vaidya VS, van Ree RM, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;84(12):1625–30.
42. Lin Q, Chen Y, Lv J, et al. Kidney injury molecule-1 expression in IgA nephropathy and its correlation with hypoxia and tubulointerstitial inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(8):F885–95.
43. Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2013;123:4023–35.
44. Seibert FS, Sitz M, Passfall J, et al. Urinary calprotectin, NGAL, and KIM-1 in the differentiation of primarily inflammatory vs. non-inflammatory stable chronic kidney diseases. *Ren Fail* 2021;43(1):417–24.
45. Brilland B, Boud'hors C, Wacrenier S, et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a potential biomarker of acute kidney injury and tubulointerstitial injury in patients with ANCA-glomerulonephritis. *Clin Kidney J* 2023;16(9):1521–33.
46. Waikar SS, Sabbisetti V, Arnliv 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 Dialysis Transp* 2016;31(9):1460–70.
47. Gohda T, Kamei N, Koshida T, et al. Circulating kidney injury molecule-1 as a biomarker of renal parameters in diabetic kidney disease. *J Diabetes Investig* 2020;11(2):435–40.
48. Личикаки В.А. Определение липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов (NGAL), для прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий у больных резистентной гипертензией. *Атеросклероз* 2023;19(3):218–9. [Determination of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) to predict obstructive coronary artery disease in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis* 2023;19(3):218–9].
49. Tong Z, Wu X, Ovcharenko D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J* 2002;391:441–8.
50. Васильев О.Н. Кардиоренальный синдром в диabetологии. Под ред. Т.В. Мохорт. СПб.: Сшентия, 2019,182 с.

51. Bolognani 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.
52. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007;71(10):967-70.
53. Bhavsar NA, Kbtgen A, Coresh J, Astor BC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2012;60(2):233-40.
54. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: a clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet* 2019;58(10):1265-79.
55. 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;20:463-70.
56. Młodawska 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;7(1):11-20.
57. 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, Zhezha 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.)].
58. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. *Нефрология* 2014;18(4):25-35 [Proletov II, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. Communication I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(4):25-35 (In Russ.)].
59. Weinz C, Schwarz T, Kubitzka D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37(5):1056-1064.

Urinary markers of kidney damage in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease receiving rivaroxaban: a prospective observational study

N. Shatalova¹, O. Ostroumova^{1,2}, K. Mirzaev¹, A. Kochetkov¹, E. Ebzeeva¹, A. Starodubova^{3,5}, T. Korotkova³, I. Vorozhko³, E. Klychnikova⁴, M. Godkov^{1,3}, D. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

³ Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, ⁴ Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine, ⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim. To assess the urinary markers of podocytic (nephric) and tubulointerstitial damage (NGAL, KIM-1, albuminuria) levels in

patients with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4 and to evaluate their relationship with bleedings during rivaroxaban treatment.

Material and methods. Urinary nephric, NGAL, KIM 1 and albumin were measured in 133 patients aged 52 to 97 years (median age 82) with AF and CKD stages 3 and 4 and 45 healthy volunteers. Over 16-week follow-up, we evaluated the occurrence of bleedings.

Results. Median urinary nephric and NGAL levels in patients with AF and CKD C3a (0.82 and 5.00 ng/mL, respectively) and CKD C3b,4 (0.56 and 5.05 ng/mL) were significantly higher than in healthy volunteers (0.24 and 2.62 ng/mL; $p < 0.001$ for both comparisons). Median urinary KIM-1 level in patients with AF and CKD C3b,4 (0.53 ng/mL) was also higher than in the control group (0.21 ng/mL, $p = 0.042$). NGAL and KIM-1 levels in patients who developed bleeding within 16 weeks of follow-up (7.07 and 0.67 ng/mL, respectively) were significantly higher than in patients without hemorrhagic complications (4.00 ng/mL, $p = 0.037$ and 0.37 ng/mL, $p = 0.016$).

Conclusion. In patients with AF, CKD and its severity were associated with higher urinary markers levels of tubular (KIM-1 and NGAL) and podocytic (nephric) damage in urine. In patients with AF and concomitant CKD who developed bleedings during treatment with rivaroxaban, the KIM-1 and NGAL urinary levels at the inclusion visit were significantly higher than in patients without bleedings.

Key words. Atrial fibrillation, chronic kidney disease, bleeding, rivaroxaban, nephric, NGAL, KIM-1.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O. Ostroumova. Barrikadnaya, 2/1-1, Moscow, 125993, Russia. ostroumova.olga@mail.ru

To cite: Shatalova N, Ostroumova O, Mirzaev K, et al. Urinary markers of kidney damage in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease receiving rivaroxaban: a prospective observational study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(2):42-48 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-42-48.