

ФАКТОРЫ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХБП С ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИЕЙ И НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПО $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ И УРОВНЮ D-ДИМЕРА

КЕЦКО ЮРИЙ ЛЕОНИДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2749-8692; SCOPUS Author ID: 56896002800; докт. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней, Медицинский университет «Реавиз», Россия, 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227, врач-нефролог, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: kezko-motor@mail.ru

ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; докт. мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

СУКАЧ ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0009-0007-6406-6913; врач-нефролог высшей категории, заместитель главного врача по организации медицинской работы и контролю качества медицинской помощи, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: surka4@yandex.ru

СОРОКИНА НАТАЛЬЯ ИВАНОВНА, ORCID ID: 0009-0009-1757-8697; врач-нефролог, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: nata_vot_123@mail.ru

ЯКУБОВ ЛЕОНИД ЯКУБОВИЧ, ORCID ID: 0009-0005-1872-2874; врач-нефролог высшей категории, заведующий отделением диализа, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: leonid.yakubov2011@yandex.ru

ИВАНОВ АНДРЕЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0008-0132-6009; врач-нефролог, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: aivsam@rambler.ru

СУХОВ ВЛАДИСЛАВ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-3166-0872; врач-нефролог, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: gvin11@yandex.ru

ПОПОВ МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0087-1557; очный аспирант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: ewok63@yandex.ru

Реферат. Введение. Пациенты, страдающие терминальной стадией хронической болезни почек, имеют высокий риск развития нарушений ритма, в частности, фибрилляции предсердий и различные варианты нарушений в системе гемостаза. Использование медикаментозной профилактики тромбозомболических осложнений в данной категории больных ограничено. **Целью исследования** было сравнение факторов риска развития тромбозомболических осложнений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих заместительную почечную терапию по $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ и уровню D-димера. **Материалы и методы исследования.** Выполнено проспективное исследование 143 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию экстракорпоральным методом в условиях одного диализного отделения. У пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ определены наиболее встречаемые признаки. После исследования показателей гемостаза, пациенты разделены на группы с нормальным и высоким уровнями D-димера. По достоверно различающимся изучаемым признакам проведён логистический и корреляционный анализы. **Результаты и их обсуждение.** Неклапанная форма фибрилляции предсердий была выявлена у 36 пациентов (25,17%), из них высокий риск тромбозомболических осложнений определён у 15 пациентов (41,7%). Риск тромбозомболических осложнений в сочетании с высоким уровнем D-димера отмечен у 7 пациентов (19,4%). **Выводы.** Признаками высокого риска тромбозомболических осложнений по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ были артериальная гипертензия, сосудистые заболевания, возраст, женский пол. Высокий уровень D-димера был тесно связан с «диализным стажем», уровнем С-реактивного белка и ферритина, характером первичной нозологии, фактом тромбоза сосудистого доступа. Уровень оценки по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ не имел достоверной связи с повышенным уровнем D-димера.

Ключевые слова: терминальная стадия хронической болезни почек, заместительная почечная терапия, фибрилляция предсердий, шкала $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, D-димер, тромбозомболические факторы риска.

Для ссылки: Кецо Ю.Л., Жестков А.В., Сукач Г.А. и др. Факторы тромбозомболического риска у пациентов терминальной стадией ХБП с диализной терапией и неклапанной фибрилляцией предсердий по $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ и уровню D-димера // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 5. – С.120-126.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).120-126.

THROMBOEMBOLIC RISK FACTORS IN DIALYSIS PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE AND NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION BY $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ AND D-DIMER LEVEL

KETSKO YURIY L., ORCID ID: 0000-0002-2749-8692; SCOPUS Author ID: 56896002800; Dr. sc. med., Associate Professor at the Department of Surgical Conditions, Medical University Reaviz, 227 Chapaevskaya str., 443001

Samara, Russia. Nephrologist at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: kezko-motor@mail.ru

ZHESTKOV ALEXANDER V., ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; Dr. sc. med., Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of General & Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

SUKACH GALINA A., ORCID ID: 0009-0007-6406-6913; Highest-Category Nephrologist, Deputy Chief Physician for Organizing Medical Activities and Controlling the Medical Care Quality at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: surka4@yandex.ru

SOROKINA NATALIA I., ORCID ID: 0009-0009-1757-8697; Nephrologist at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: nata_vot_123@mail.ru

YAKUBOV LEONID Y., ORCID ID: 0009-0005-1872-2874; Highest-Category Nephrologist and the Head of the Dialysis Department at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: leonid.yakubov2011@yandex.ru

IVANOV ANDREY V., ORCID ID: 0009-0008-0132-6009; Nephrologist at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: aivsam@rambler.ru

SUKHOV VLADISLAV Y., ORCID ID: 0009-0002-3166-0872; Nephrologist at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: gvin11@yandex.ru

POPOV MIKHAIL A., ORCID ID: 0000-0002-0087-1557; Doctoral Student at the Department of Intermediate Level Therapy, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: ewok63@yandex.ru

Abstract. Introduction. Patients suffering from end-stage chronic kidney disease have a high risk of developing rhythm disorders, such as atrial fibrillation, and variations in the hemostatic system. There are only limited options to use the drug-based prophylaxis of thromboembolic complications in patients of this category. **Aim.** Our study aimed to compare the risk factors of developing thromboembolic complications in end-stage chronic kidney disease (CKD) patients with non-valvular atrial fibrillation, receiving renal replacement therapy, by their CHA₂DS₂-VASc and D-dimer levels. **Materials and Methods.** A prospective study was conducted on 143 end-stage CKD patients receiving extracorporeal renal replacement therapy in a single dialysis center. In patients with a high risk of thromboembolic complications, the most common signs were found according to the CHA₂DS₂-VASc scale. After examining hemostasis parameters, patients were divided into groups with normal and high D-dimer levels. Logistic and correlation analyses were performed according to the significantly different characteristics studied. **Results and Discussion.** Non-valvular atrial fibrillation was detected in 36 patients (25.17%), of which a high risk of thromboembolic complications was identified in 15 patients (41.7%). Risk of thromboembolic complications in combination with the high D-dimer level was observed in 7 patients (19.4%). **Conclusions.** Signs of high thromboembolic risk at the CHA₂DS₂-VASc scale were as follows: Arterial hypertension, vascular diseases, age, and female gender. A high level of D-dimer was closely associated with "dialysis experience," C-reactive protein and ferritin levels, the primary nosology nature, and the fact of vascular access thrombosis. Assessment level using the CHA₂DS₂-VASc scale did not significantly correlate with an increased level of D-dimer.

Keywords: end-stage chronic kidney disease, renal replacement therapy, atrial fibrillation, CHA₂DS₂-VASc score, D-dimer, thromboembolic risk factors.

For reference: Ketsko YuL, Zhestkov AV, Sukach GA et al. Thromboembolic risk factors in dialysis patients with end-stage chronic kidney disease and non-valvular atrial fibrillation by CHA₂DS₂-VASc and D-dimer level. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 120-126. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).120-126.

Введение. Распространённость хронической болезни почек (ХБП) в целом в мире составляет более 10% [1]. У пациентов, страдающих ХБП, отмечен как высокий риск развития нарушений ритма (трепетание и фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия), внезапной сердечной смерти (ВСС), так и неоднозначные варианты расстройства гемостаза. Наиболее частой формой нарушения ритма является фибрилляция предсердий (ФП) [2]. На додиализных стадиях ХБП встречаемость ФП составляет от 16 до 22% [3-5], при использовании диализной терапии у пациентов - возрастает до 15-40% [6-8]. Связь между ФП и ХБП является двусторонней. ФП является предиктором снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии [9], прогрессирования ХБП до терминальной стадии [10-12]. Риск рецидива ФП значительно усугубляется в связи со структурными изменениями предсердий, воспалительным процессом на фоне снижения СКФ, стимулируя протромботическое состояние [13]. Разноликость коагуляционных нарушений в данной группе пациентов определяется особенностью первичной

нозологии, стадийностью синдрома и начинается задолго до формирования ХБП [14]. Изменения в системе гемостаза происходят как в коагуляционном, тромбоцитарно-сосудистом звеньях, так и в системе фибринолиза. Достоверными маркерами ФП являются высокие уровни фибриногена, PAI-1, D-димера, показатели активации и агрегации тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 4, β-тромбоглобулин, фактор Виллебранда, Р-селектин) [15, 16].

Гиперкоагуляционный синдром, сопровождается активный ренальный либо хронический воспалительный синдром. Наиболее часто изменения в системе гемостаза у пациентов с ХБП соответствуют гиперкоагуляционному состоянию с угнетением фибринолитической активности [17-23].

Повышение активности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов в тромбоцитах, снижением активности антиоксидантной системы [24]. Количество тромбоцитов, чаще всего, остаётся нормальным с нарушением их морфологии и функции [25]. Следует отметить значительную роль уровня плазменного кальция в динамике со-

стояния гемостаза по мере прогрессирования ХБП и вторичного гиперпаратиреоза.

Несмотря на высокую прогностическую ценность шкал риска тромбоэмболических осложнений CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [26-29], разнообразие клинических проявлений нарушений гемостаза (сочетание геморрагических диатезов и тромбозов) у данной категории пациентов [30] определяет необходимость оценки факторов риска с позиций тромботических нарушений гемостаза [31-33].

Цель исследования. Сравнение факторов риска развития ТЭО у пациентов терминальной стадией ХБП с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих заместительную почечную терапию по CHA₂DS₂-VASc и уровню D-димера.

Материалы и методы. В одно-центровое когортное проспективное исследование включено 143 пациента с терминальной стадией хронической болезни почек (ТХБП), получающих экстракорпоральную заместительную почечную терапию. Критерием включения пациентов в исследуемую группу были: высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и выявление неклапанной ФП. Критерии исключения из исследуемой группы: клапанная ФП, приём антагонистов витамина К, подтвержденные онкологические заболевания, наличие клинической картины тромбоза периферических сосудов.

Диагностика ФП проведена путём анализа жалоб (резкая слабость, нестабильность гемодинамики, одышка, тяжесть в груди, ощущения сердцебиения, «неритмичное» сердцебиение), пальпаторного исследования пульса, аускультации сердца и подтверждена электрокардиографией (или длительным ЭКГ-мониторированием). Риск ТЭО оценивали по шкале CHA₂DS₂-VASc [34] с отбором пациентов высокого риска: в случае оценки 2 балла и более у мужчин, 3 балла и более у женщин [35]. После исследования гемостаза, пациенты разделены в группы по отношению к референсному уровню D-димера. В группах проведено сравнительное исследование демографических и лабораторных данных (пол, возраст, вес), особенностей диализ-

ного статуса (основной диагноз, «диализный стаж», «сухая масса тела», КТ/V). Спектр изучаемых лабораторных показателей соответствовал основным стандартам качества лечения этой категории пациентов: уровень гемоглобина, абсолютное количество лейкоцитов, процентное содержание лимфоцитов, значения плазменного содержания кальция, фосфора, СРБ, ферритина, интактного паратгормона, результаты коагуляционных тестов (количество тромбоцитов, уровни фибриногена, D-димера, процент фактора Виллебранда).

Статистический анализ. Данные описательной статистики представлены в виде показателей непараметрического анализа (Me-медиана; IQR25-75 - интерквартильный интервал между 25% и 75% процентилями) со сравнением в группах по критерию Манна-Уитни для несвязанных выборок (U-тест). Зависимые переменные с достоверным различием в группах были анализированы методом бинарной логистической регрессии и расчётом площади под кривой (AUC). Направленность связи между переменными оценивали расчётом рангового коэффициента корреляции (SRCC, Spearman rank correlation coefficient). Вероятность ошибки, не превышающей 5%, считали незначимой (p<0,05). Анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS 22.0 на платформе Windows.

Результаты и их обсуждение. Неклапанная форма фибрилляции предсердий была выявлена у 36 пациентов (25,17%). Из них - высокий уровень ТЭО был определён у 15 пациентов (41,7%). Средний возраст пациентов составил 73,00 года (IQR25-75: от 68,26 до 74,00 лет), оценка по CHA₂DS₂-VASc составила 4,00 балла (IQR25-75: от 3,25 до 4,75 балла). Основными индексами встречаемости шкалы риска ТЭО были: артериальная гипертензия, сосудистые заболевания, возраст (с 65 до 74 лет), женский пол. Специфическим проявлением тромботического риска для данной категории пациентов был факт тромбоза сосудистого доступа, (артериовенозная фистула, сосудистый протез), выявленный у 7 пациентов (Таблица 1).

Таблица 1

Встречаемость индексов шкалы CHA₂DS₂-VASc у пациентов ТХБП с ФП

Table 1

The incidence of CHA₂DS₂-VASc scores in patients with end-stage CKD with AF

Индекс	Интерпретация	n	% в группе
C	Застойная сердечная недостаточность (систолическая дисфункция левого желудочка)	1	6,7
H	Артериальная гипертензия: артериальное давление постоянно выше 140/90 мм рт.ст. (или гипертония лечится медикаментозно)	15	100
A ₂	Возраст 75 лет и более	3	20
D	Сахарный диабет	3	20
S ₂	Инсульт в анамнезе (ТИА или тромбоэмболия)	1	6,7
V	Сосудистые заболевания (заболевания периферических артерий, ОИМ, бляшки в аорте)	15	100
A	Возраст (65-74 года)	10	66,7
Sc	Женский пол	8	53,3
*	Тромбоз сосудистого доступа	7	46,6

Примечание: n - количество фиксируемых индексов; * - критерий вне шкалы CHA₂DS₂-VASc; ТИА - транзиторная ишемическая атака

Риск кровотечений (шкала HAS-BLED) [36] в случае использования антикоагулянтной терапии оценён на уровне 4,0 баллов (IQR₂₅₋₇₅: от 4,0 до 5,0 баллов) и, прежде всего, определялся признаками артериальной гипертензии, нарушением функции почек, пожилым возрастом и различными вариантами наблюдаемых кровотечений.

После коррекции референсного значения D-димера в соответствии с возрастом [37, 38] пациенты разделены на группы (1-я группа - с нормальным;

2-я группа - с высоким уровнем D-димера). Высокий уровень D-димера выявлен у 7 пациентов (Me 1,92 FEU/мл; IQR₂₅₋₇₅: от 1,60 до 2,87 FEU/мл). Результатом сравнительного анализа исследуемых данных пациентов были выявленные различия по показателям: длительность заместительной почечной терапии («диализный стаж»), количество случаев тромбоза сосудистого доступа, процентное содержание лимфоцитов, уровни ферритина и С-реактивного белка (Таблица 2).

Различия данных в группах пациентов, разделённых по уровню D-димера

Таблица 2

Table 2

Differences in data in groups of patients divided by the level of D-dimer

Показатели пациентов	Me ₁	IQR ₁ 25-75	Me ₂	IQR ₂ 25-75	U-тест, p
Возраст, год	73,00	68,25 - 74,00	74,00	72,25 - 75,25	0,37
Вес, кг	76,90	68,92 - 81,90	67,70	60,50 - 84,00	0,54
«Сухой вес», кг	74,60	65,97 - 81,70	66,10	58,60 - 82,00	0,12
ТЗПТ, мес	73,00	42,50 - 127,25	130,00	107,50 - 164,25	0,015
КТ/V	1,45	1,23 - 1,57	1,48	0,98 - 1,61	0,82
CHAD ₂ DS ₂ -VAS _C , баллы	4,00	3,25 - 4,75	4,00	4,00 - 4,25	0,67
ТСД, случаи	0,00	0,00 - 2,00	2,00	0,00 - 3,25	0,035
Нв, г/л	106,00	96,00 - 113,50	96,00	90,50 - 104,50	0,29
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,90	4,15 - 7,37	5,20	4,22 - 6,35	0,56
Лимфоциты, %	16,40	12,62 - 21,30	22,40	19,10 - 25,32	0,036
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	195,00	174,25 - 246,25	195,00	190,00 - 238,75	0,72
Альбумин, г/л	36,00	34,00 - 38,75	36,00	35,50 - 37,25	0,86
P, ммоль/л	1,43	1,088 - 1,81	1,70	1,38 - 1,89	0,38
Ca, ммоль/л	1,94	1,85 - 2,15	2,09	1,90 - 2,23	0,54
иПТГ, пг/мл	156,00	80,54 - 351,50	176,00	60,75 - 446,25	0,72
СРБ, мг/л	7,20	4,00 - 19,70	20,80	11,47 - 93,00	0,037
Ферритин, нг/мл	318,40	181,02 - 613,00	625,00	340,25 - 644,00	0,022
Фактор Виллебранда, %	58,00	48,50 - 62,25	58,00	40,75 - 61,75	0,90
Фибриноген, г/л	4,59	3,88 - 5,25	4,59	4,47 - 5,50	0,48
D-димер, FEU/мл	0,71	0,44 - 1,60	1,92	1,60 - 2,87	0,029

Примечание: Me₁ - медиана в 1-й группе пациентов; Me₂ - медиана во 2-й группе пациентов; IQR₁ 25-75 - интерквартильный интервал между 25% и 75% процентилями в 1-й группе пациентов; IQR₂ 25-75 - интерквартильный интервал между 25% и 75% процентилями во 2-й группе пациентов; U-тест, p - уровень значимости по критерию Манна-Уитни; ТЗПТ - «диализный стаж»; КТ/V - индекс диализной дозы; ТСД - тромбоз сосудистого доступа; иПТГ - интактный паратгормон

Был проведён бинарный логистический, затем корреляционный анализ с демографическими, анамнестическими, процедурными данными пациентов с выявлением качественной и количественной взаимосвязи с зависимой переменной – высокий уровень D-димера (Таблица 3).

Регрессионным анализом были определены пороговые значения корреляционно-связанных признаков: «диализный стаж» - более 134,48 мес. (p=0,0044), значение СРБ - более 52,39 мг/л (p=0,038), уровень ферритина - более 575,66 нг/мл (p=0,028), процентное содержание лимфоцитов - менее 27,9% (p=0,021). Достоверно повышалось риск высокого уровня D-димера - наличие двух и более случаев тромбоза сосудистого доступа (p=0,019) и характер основной нозологии (поликистозная болезнь почек, p=0,034); подагра, p=0,047).

У пациентов, находящихся на гемодиализе, способствующими факторами дисфункции миокарда, риска возникновения аритмий и ВСС могут быть: избыточный внутрисосудистый объём жидкости с последующей ускоренной ультрафильтрацией в сочетании с синдиализной гипотензией, высокий градиент изменений концентрации калия в сыворотке, гиперфосфатемия, метаболический ацидоз [39]. Нами выявлен высокий процент (25,17%) больных с ТХБП с сопутствующей ФП неклапанного генеза, а в сочетании высоким риском ТЭО (CHA₂DS₂-VASc) - 10,5%. При высокой оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc в исследуемой группе лишь у 46,7% пациентов был выявлен высокий уровень D-димера с высокой корреляцией с показателями воспалительного синдрома (СРБ, AUC 0,90, p=0,0001; ферритин, AUC 0,86, p=0,0003; процент-

Данные бинарного логистического и корреляционного анализа данных пациентов с высоким уровнем D-димера

Table 3

Binary logistic and correlation analysis data from patients with high D-dimer levels

Независимая переменная/зависимая D-димер	AUC	p	SRCC	p
Диализный стаж, мес	0,91	<0,0001	0,69	0,0039
СРБ, мг/л	0,90	0,0001	0,69	0,0039
Ферритин, нг/мл	0,86	0,0003	0,61	0,014
Лимфоциты, %	0,86	0,0007	-0,55	0,031
Исходная патология почек	0,84	0,0009	0,48	0,046
Тромбозы сосудистого доступа, случай	0,80	0,036	0,51	0,030

Примечание: AUC - площадь, ограниченная ROC-кривой и осью; SRCC- ранговый коэффициент корреляции, p - уровень значимости

ное содержание лимфоцитов, AUC 0,86, $p=0,0007$), длительностью заместительной почечной терапии (AUC 0,91, $p<0,0001$), характером первичной нозологии (AUC 0,84: поликистозная болезнь почек, $p=0,034$; подагра, $p=0,047$), анамнестическими случаями сосудистых тромбозов (AUC 0,80, $p=0,036$). Собственно, оценка по CHA₂DS₂-VASc не имела достоверной связи с высоким уровнем D-димера (AUC 0,53, $p=0,82$).

Полученные в результате анализа равные значения коэффициентов корреляции длительности «диализного стажа» и уровня СРБ (SRCC 0,69, $p=0,0039$), подтверждают высокую значимость длительности системного воспалительного процесса в развитии тромботических осложнений, а по ряду данных, в частоте развития ФП [40, 41].

В данной категории пациентов развитию воспалительного процесса способствуют: оксидативный стресс на фоне уремии, иммунная дисрегуляция со склонностью к инфекционным процессам на фоне инвазивных процедур, дисбактериоз с риском увеличения транслокации кишечных бактерий, микробиологическое качество диализата и биосовместимость диализной мембраны. Хроническое воспаление приводит к повышению резистентности к эритропоэтинам, гепсидин-обусловленной блокаде метаболизма железа, способствуя развитию анемии и усугублению воспаления [42, 43].

Выявленные исходные нозологии ТХБП имеют патогенетическую связь с системным воспалительным синдромом. Так, поликистозная болезнь помимо внепочечных проявлений характеризуется хроническими рецидивирующими кровотечениями, стойким повышением артериального давления, инфицированием кист с хронизацией бактериальной инфекции. Системное воспаление и дисфункция эндотелия при подагре описаны как независимые факторы риска летальности от сердечно-сосудистых заболеваний [44, 45].

Выводы.

1. Основными признаками риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc были: артериальная гипертензия, сосудистые заболевания, возраст (с 65 до 74 лет), женский пол.

2. Уровень оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc не имел достоверной связи с высоким уровнем D-димера.

3. Выявленными факторами риска тромбоэмболических осложнений с учётом высокого уровня D-димера являлись: «диализный стаж» (AUC 0,91, $p<0,0001$, более 134,48 месяцев), уровни СРБ (AUC 0,90, $p=0,0001$, более 52,39 мг/л) и ферритина (AUC 0,86, $p=0,0003$, более 575,66 нг/мл), характер первичной нозологии (AUC 0,84: поликистозная болезнь почек, $p=0,034$; подагра, $p=0,047$), случаи тромбоза сосудистого доступа (AUC 0,80, $p=0,036$, факт 2-х и более случаев).

4. Использование шкалы риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc у данной категории больных требует введения дополнительных специфических критериев риска ТЭО после исследования на достаточной выборке пациентов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Разработка плана и дизайна исследования производилась всеми авторами, внесшими равнозначный вклад в написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int.* 2022; 12 (1): 7–11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014; 129: 837–847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
3. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010; 159: 1102–1107. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
4. 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: 173–181. DOI: 10.2215/CJN.03170509
5. McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG, et al. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2009; 104: 1551–1555. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.07.026
 6. 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: 469–476. DOI: 10.1038/ki.2011.416
 7. Roy-Chaudhury P, Williamson DE, Tumlin JA, et al. Arrhythmic risk in patients with type II diabetes on hemodialysis: preliminary results from the Monitoring in Dialysis (MiD) Clinical Study Abstract THPO805. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 275A. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40
 8. Konigsbrugge O, Posch F, Antlanger M, et al. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic therapy in hemodialysis patients: cross-sectional results of the Vienna InVestigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on HemoDialysis (VIVALDI). *PLoS One.* 2017; 12: e0169400. DOI: 10.1371/journal.pone.0169400
 9. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009; 158: 629–636. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.06.031
 10. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 1189–1196. DOI: 10.2215/CJN.10921015
 11. Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation.* 2013; 127: 569–574. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992
 12. O'Neal WT, Tanner RM, Efrid JT, et al. Atrial fibrillation and incident end-stage renal disease: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Int J Cardiol.* 2015; 185: 219–223. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.104
 13. Schmidt M, Daccarett M, Rittger H, et al. Renal dysfunction and atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardio vasc Electrophysiol.* 2011; 22: 1092–1098. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02069
 14. Belovezhkov N, Robeva R, Genova V. Blood coagulation in glomerulonephritis. *International Urology and Nephrology.* 1986; V 18 (2): 193-203. DOI:10.1007/BF02082608
 15. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1879–1883. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x
 16. Boisclair MD, Ireland H, Lane DA. Assessment of hypercoagulable states by measurement of activation fragments and peptides. *Blood Rev.* 1990; 4: 25–40. DOI: 10.1016/0268-960x(90)90014-j
 17. Суворова Т.С., Тов Н.Л., Мовчан Е.А. Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите // *Тер. архив.* - 2007. - №79 (6). - С. 56-60. [Suvorova TS, Tov NL, Movchan EA. Sostojanie sosudisto-trombocitarnogo i koagulyacionnogo zven'ev gemostaza pri hronicheskom tubulointersticiálnom nefrite [The state of vascular-platelet and coagulation links of hemostasis in chronic tubulointerstitial nephritis]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic archive]. 2007; 79 (6): 56-60. (In Russ.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17684969>
 18. Keller C, Katz R, Cushman M, et al. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol.* 2008; 9: 9. DOI: 10.1186/1471-2369-9-9
 19. Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности // *Нефрология и диализ.* - 2001. - № 4. - С. 427-431. [Rebrov AP, Zelepukina NJu. Disfunkcija jendotelija u bol'nyh hronicheskim glomerulonefritom v razlichnyh stadijah pochechnoj nedostatochnosti [Endothelial dysfunction in patients with chronic glomerulonephritis at various stages of renal failure]. *Nefrologija i dializ* [Nephrology and dialysis]. 2001; 4: 427-431. (In Russ.). <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1694&ysclid=lmay1p7ve828526734>
 20. Шмакова Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в поражении сердечно-сосудистой системы при гломерулонефритах у детей: Автореф. дис ... канд. мед. наук. Томск. - 2005. - С. 20. [Shmakova NA. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v porazhenii serdechno-sosudistoj sistemy pri glomerulonefritah u detej [The role of endothelial dysfunction in the defeat of the cardiovascular system in glomerulonephritis in children]. *Avtoref. dis ... kand. med nauk* [Abstract of the thesis. dis ... cand. medical sciences]. Tomsk, 2005; 20. (In Russ.). <https://search.rsl.ru/ru/record/01004063743?ysclid=lmtebri4h1338275571>
 21. Gackler A, Rohn H, Lisman T, et al. Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease. *PLoS One.* 2019; 14 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0212237
 22. Wizemann V, Tong L, Satayathum S et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010; 77: 1098–1106. DOI: 10.1038/ki.2009.477
 23. Roldan V, Marin F, Marco P, et al. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998; 136: 956–60. DOI: 10.1016/s0002-8703(98)70149-8
 24. Гудкова Т.В., Мирсаева Г.Х., Камилов Ф.Х., Фазлыева Р.М. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных хроническим первичным пиелонефритом // *Нефрология.* - 2005. - № 9 (3). - С. 70-74. [Gudkova TV, Mirsaeva GH, Kamilov FH, Fazlyeva RM. Perekisnoe okislenie lipidov v trombocitah i sosudisto-trombocitarnyj gemostaz u bol'nyh hronicheskim pervichnym pielonefritom [Lipid peroxidation in platelets and vascular-platelet hemostasis in patients with chronic primary pyelonephritis]. *Nefrologija* [Nephrology]. 2005; 9 (3): 70-74. (In Russ.). <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/684/640>

25. Małyszko J, Małyszko JS, Myliwiec M. Endothelial cell injury markers in chronic renal failure on conservative treatment and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2004; 27 (2): 71–77. DOI: 10.1159/000075810
26. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010; 77: 1098–1106. DOI: 10.1038/ki.2009.477
27. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, et al. Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann. Epidemiol.* 2013; 23: 112–118. DOI: 10.1016/j.annepidem.2012.12.011
28. Chan PH, Huang D, Yip PS, et al. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace.* 2016; 18: 665–671. DOI: 10.1093/europace/euv289
29. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm.* 2014; 11: 1752–1759. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.06.021
30. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36 (1): 34–40. DOI: 10.1055/s-0030-1248722
31. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, et al. Chronic Kidney Disease Increases Risk for Venous Thromboembolism. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2008; 19 (1): 135–140. DOI: 10.1681/ASN.2007030308
32. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2003; 107 (1): 87–92. DOI: 10.1161/01.cir.0000042700.48769.59
33. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, et al. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 May; 18 (5): 892–8. DOI: 10.1093/ndt/gfg080
34. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation development in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016 Nov; 18 (11): 1609–78. DOI: 10.1093/europace/euw295
35. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation.* 2004; 110 (16): 2287 – 92. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93
36. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. «A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation». *Chest.* 2010; 138 (5): 1093–100. DOI: 10.1378/chest.10-0134
37. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003 Sep 25; 349 (13): 1227–35. DOI: 10.1056/NEJMoa023153
38. Douma RA, Tan M, Schutgens RE, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica.* 2012; Oct. 97 (10): 1507–13. DOI: 10.3324/haematol.2011.060657. Epub 2012 Apr 17
39. Brunelli SM, Du Mond C, Oestreich N, et al. Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: impact of the long interdialytic interval. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70: 21–29. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.10.024
40. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder. *Eur Heart J.* 2006; 27: 136–49. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi645
41. Danese E, Montagnana M, Cervellin G. Hypercoagulability LG D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence. *Ann Med.* 2014; 46: 364–71. DOI: 10.3109/07853890.2014.912835
42. Wagner M, Alam A, Zimmermann J, et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1573–9. DOI: 10.2215/CJN.00380111
43. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 726–41. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.12.030
44. Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 642–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205252
45. Елисеєв М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространённость, причины, перспективы уратснижающей терапии // *Терапевтический архив.* - 2019. - 91 (5). - С. 120-128. [Eliseev MS, Novikova AM. Komorbidnost' pri podagre i giperurikemii: rasprostranjonnost', prichiny, perspektivy uratsnizhajushhej terapii [Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive].* 2019; 91 (5): 120–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000232