

АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИМОГО ТРОМБОМОДУЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

**Огуркова О.Н., Суслова Т.Е., Лугачева Ю.Г., Драгунова М.А.,
Ситкова Е.С., Баталов Р.Е.**

*Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия*

Резюме. Исследования последних лет демонстрируют повышенный интерес к разработке новых лабораторных методов оценки риска возникновения ТЭО при фибрилляции предсердий. Одним из биомаркеров, проявляющим важные противовоспалительные, антикоагулянтные и антифибринолитические свойства и участвующим в поддержании сосудистого гомеостаза, является растворимый тромбомодулин (sTM).

Цель — исследование содержания растворимого тромбомодулина в сыворотке крови у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза, получающих антикоагулянтную терапию и имеющих в анамнезе тромботические осложнения и пациентов с фибрилляцией предсердий без тромботических осложнений.

В исследование были включены 60 пациентов, старше 18 лет с диагнозом «фибрилляция предсердий», верифицированным на основании клинических рекомендаций, получающих антикоагулянтную терапию. Из них у 21 пациента произошло развитие тромботических осложнений (ТО) на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, а также в исследование было включено 22 здоровых добровольца. Исследование растворимого тромбомодулина (нг/мл) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием оборудования ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с фибрилляцией предсердий без тромботических осложнений и группа пациентов с фибрилляцией предсердий с возникшими тромботическими осложнениями. Содержание растворимого тромбомодулина в сыворотке крови у пациентов с возникшими тромботическими осложнениями было снижено по сравнению как с группой пациентов без ТО, так и с группой практически здоровых добровольцев. Анализ уровня sTM у мужчин и женщин в группах пациентов и у здоровых добровольцев показал, что наиболее низ-

Адрес для переписки:

Огуркова Оксана Николаевна
Научно-исследовательский институт кардиологии
634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
Тел.: 8 (960) 975-45-44.
E-mail: ogurkovaon@mail.ru

Address for correspondence:

Oksana N. Ogurkova
Cardiology Research Institute
111a Kievskaya St
Tomsk
634012 Russian Federation
Phone: +7 (960) 975-45-44.
E-mail: ogurkovaon@mail.ru

Образец цитирования:

О.Н. Огуркова, Т.Е. Суслова, Ю.Г. Лугачева,
М.А. Драгунова, Е.С. Ситкова, Р.Е. Баталов
«Анализ содержания растворимого тромбомодулина
в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией
предсердий неклапанного генеза в зависимости от
пола» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 1.
С. 215-224. doi: 10.15789/1563-0625-AOS-2981

© Огуркова О.Н. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.N. Ogurkova, T.E. Suslova, Yu.G. Lugacheva,
M.A. Dragunova, E.S. Sitkova, R.E. Batalov "Analysis
of soluble thrombomodulin contents in blood serum of patients
with non-valvular atrial fibrillation: Gender dependence",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2025, Vol. 27, no. 1, pp. 215-224.
doi: 10.15789/1563-0625-AOS-2981

© Ogurkova O.N. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-AOS-2981

кие значения данного биомаркера в сыворотке крови отмечены у женщин из группы пациентов с фибрилляцией предсердий с ТО по сравнению с женщинами из группы пациентов без тромбозов и со здоровыми женщинами. Также отмечается сниженное содержание растворимого тромбомодулина у мужчин с тромбозами по сравнению со здоровыми мужчинами. Сравнительный анализ уровней sTM у женщин и мужчин во всех группах не выявил статистически значимых различий.

В изученной группе больных с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза, получающих антикоагулянтную терапию, было отмечено снижение растворимого тромбомодулина в подгруппе пациентов с возникшими тромботическими осложнениями.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, растворимый тромбомодулин, тромботические осложнения, воспаление, биомаркеры

ANALYSIS OF SOLUBLE THROMBOMODULIN CONTENTS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION: GENDER DEPENDENCE

Ogurkova O.N., Suslova T.E., Lugacheva Yu.G., Dragunova M.A., Sitkova E.S., Batalov R.E.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Tomsk, Russian Federation

Abstract. Recent studies have demonstrated increased interest in development of new laboratory methods for assessing the risk of thromboembolic complications in atrial fibrillation. Soluble thrombomodulin (sTM) is one of the biomarkers that exhibit important anti-inflammatory, anticoagulant and antifibrinolytic properties and are involved in maintenance of vascular homeostasis. Our objective was to study the contents of soluble thrombomodulin (sTM) in blood serum of the patients with non-valvular atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy with a history of thrombotic complications *versus* a group of patients with atrial fibrillation without thrombotic complications. The study included 60 patients over 18 years of age diagnosed with atrial fibrillation, which was verified according to clinical recommendations, who received anticoagulant therapy. Of this group, 21 patients developed thrombotic complications during adequate anticoagulant therapy. 22 healthy volunteers were also included into the study. Evaluation of soluble thrombomodulin in blood serum was carried out by ELISA technique using the facilities at the Center for Collective Use "Medical Genomics" of the Tomsk National Research Medical Center. All the examined patients were divided into 2 groups: a group of patients with atrial fibrillation without thrombotic complications (TC), and a group of patients with atrial fibrillation who developed TC. The sTM content in blood serum of patients with thrombotic complications was reduced, when compared with results obtained in patients without thrombotic complications, and among healthy volunteers. Analysis of the sTM level in men and women in groups of patients and in healthy volunteers showed that the values of this serum biomarker were lower in female patients with atrial fibrillation and TC, when compared with women from the group of patients without TC and with healthy females. Moreover, the content of soluble thrombomodulin prove to be reduced in men with thrombosis compared to healthy males. A comparative analysis of sTM levels in women and men in all groups did not reveal statistically significant differences. In the studied group of patients with non-valvular atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy, a decrease in sTM levels was noted in the subgroup of patients with TC.

Keywords: atrial fibrillation, thrombosis risk, thrombomodulin levels, blood serum

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма [7]. В последние годы достигнут значительный прогресс в выявлении ФП и ее

лечении. Известно, что фибрилляция предсердий может приводить к протромботическому или гиперкоагуляционному состоянию с аномальным гемостазом, фибринолизом и эндотелиальной дисфункцией [2]. Повышение летальности,

ассоциирующееся с наличием ФП, наблюдается практически во всех группах больных: с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, а также у лиц с изолированной формой ФП [10]. Риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в том числе ишемического инсульта у пациентов с ФП в 5 раз превышает таковой у пациентов с синусовым ритмом, поэтому одним из основных направлений лечения пациентов с данным нарушением ритма является профилактика ТЭО [1]. Причины значительного эмбологенного потенциала фибрилляции предсердий разнообразны и сложны. Пероральные антикоагулянты позволяют уменьшить риск инсульта при ФП, однако частота инсультов и периферических тромбоэмболий на фоне использования антикоагулянтов остается достаточно высокой. Антитромботическая профилактика при фибрилляции предсердий является важной задачей для изучения, поскольку проблема ТЭО остается не решенной. В последние годы активно изучаются взаимосвязи между тромбозом и воспалением, так как известно, что не только воспаление сопровождается повышением активности системы свертывания крови, но и тромбообразование в свою очередь приводит к активации воспаления [3]. Одним из биомаркеров, проявляющим важные противовоспалительные, антикоагулянтные и антифибринолитические свойства и участвующим в поддержании сосудистого гомеостаза, является тромбомодулин (ТМ). Тромбомодулин представляет собой интегральный мембранный белок, рецептор тромбина, находящийся на клетках эндотелия кровеносных сосудов и участвующий в системе антикоагуляции, который способствует опосредованной тромбином активации протеина С. Помимо антитромботического и противовоспалительного эффекта, тромбомодулин известен своим влиянием на клеточную пролиферацию и адгезию. Экспрессия ТМ жестко регулируется для обеспечения быстрой и локализованной гемостатической и воспалительной реакции на повреждение [14, 15]. Понимание патофизиологической роли противовоспалительной и протромботической активации у пациентов с фибрилляцией предсердий способствует изучению биомаркеров в качестве метода индивидуальной оценки риска возникновения тромбоэмболических осложнений. Биомаркеры являются надежным, безопасным и объективным средством лабораторной диагностики, контроля коррекции лечения, прогнозирования и стратификации риска развития ТЭО. Исследования последних лет демонстрируют повышенный интерес к разработке новых лабораторных

методов оценки риска возникновения ТЭО. Однако среди достаточно большого количества биомаркеров пока ни один не удовлетворяет условиям чувствительного специфичного маркера в оценке вероятности развития ТЭО у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза, получающих антикоагулянтную терапию.

Цель исследования — исследование содержания растворимого тромбомодулина в сыворотке крови у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза, получающих антикоагулянтную терапию и имеющих в анамнезе тромботические осложнения и пациентов с фибрилляцией предсердий без тромботических осложнений.

Материалы и методы

Проводимое клиническое исследование является одноцентровым проспективным нерандомизированным наблюдательным и реализовано на базе Научно-исследовательского института кардиологии г. Томска. В исследование были включены 60 пациентов старше 18 лет с диагнозом «фибрилляция предсердий», верифицированным на основании клинических рекомендаций (рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению фибрилляции предсердий), подтвержденным по ЭКГ, суточном мониторинге ЭКГ, получающих антикоагулянтную терапию. Из них у 21 пациента (35%) произошло развитие тромботических осложнений на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Не включались пациенты с противопоказаниями к приему антикоагулянтов / нерегулярной терапией, с хронической сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса левого желудочка менее 40% и значительной дилатацией полостей сердца; клапанной патологией сердца; беременные или женщины детородного возраста, планирующие беременность на время проведения исследования, а также недееспособные пациенты по психоневрологическим состояниям. Все пациенты находились на постоянной терапии антикоагулянтами в рекомендованной дозе. Приверженность пациентов к лечению оценивалась путем интервьюирования и анализа МНО. Группой сравнения были здоровые добровольцы (n = 22) без указаний на тромбозы в анамнезе и терапию антикоагулянтами, сердечно-сосудистую патологию и коморбидные состояния, сопряженные с синдромом гиперкоагуляции. При наличии показаний и при отсутствии противопоказаний — проводилось эндокардиальное ЭФИ и РЧА с использованием нефлюороскопической навигационной системы CARTO 3 EP (Biosense Webster, США). Все пациенты и здоровые добро-

вольцы дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование. Исследование растворимого тромбомодулина (sTM) (нг/мл) проводилось методом иммуоферментного анализа с помощью диагностических наборов фирмы Biomedica GmbH (Австрия), с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и процентилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), качественные признаки — в виде n, % (число больных с данным признаком, доля от их количества в группе). Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивали, используя U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman R).

Результаты и обсуждение

Все обследованные пациенты были разделены на группы: группа I — пациенты с фибрилляцией предсердий без тромботических осложнений, группа II — пациенты с фибрилляцией предсердий с возникшими тромботическими осложнениями. Далее группы были разделены по половому признаку — группа А — женщины и группа В — мужчины. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, функциональному классу ХСН, наличию ИБС, артериальной гипертензии. Основные клинико-анамнестические параметры пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1. Среди всех включенных в исследование пациентов тромботические осложнения при ФП без поражения клапанного аппарата сердца были следующие: тромбоз ушка левого предсердия отмечен у 10 пациентов (17%), спонтанное эхоконтрастирование II и более степени у 5 больных (8,3%), кардиоэмболический инсульт — у 3 пациентов (5%), тромбоз периферических артерий (1 (2%), тромбоз на электродах ЭКС (2 (4%)). Пациенты исследуемых групп также были сопоставимы по частоте применения основных групп лекарственных препаратов. Принимаемая терапия на момент включения в исследование соответствовала современным рекомендациям и включала в себя стандартную общепринятую антиаритмическую и антикоагулянтную терапию, а также терапию основного сердечно-сосудистого

заболевания (бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики), подробная характеристика представлена в таблице 2.

Исследование содержания растворимого тромбомодулина в сыворотке крови продемонстрировало, что медиана содержания sTM у пациентов с возникшими тромботическими осложнениями Me — 2,09 (1,75-2,4) была снижена по сравнению как с группой пациентов без ТО Me — 2,54 (2,01-2,89), так и с группой практически здоровых добровольцев Me — 2,84 (2,3-3,31) $p \leq 0,005$, данные представлены на рисунке 1. С каждым годом появляется все больше данных о половых особенностях сердечно-сосудистых заболеваний и предрасполагающих к их развитию факторах. На сегодняшний день хорошо известно, что мужчины и женщины с фибрилляцией предсердий отличаются по большинству клинико-демографических характеристик. Такие факторы, как дифференциально экспрессируемые биомаркеры крови у женщин и мужчин могут играть определенную роль в возникновении тромбозомболических осложнений при фибрилляции предсердий. Исследование содержания sTM у мужчин и женщин в группах пациентов и у здоровых добровольцев показало, что наиболее низкие значения данного биомаркера в сыворотке крови отмечены у женщин из группы пациентов с фибрилляцией предсердий с ТО Me — 1,91 (1,80-2,53) по сравнению с женщинами из группы пациентов без тромботических осложнений Me — 2,65 (1,99-2,92) и со здоровыми женщинами Me — 2,60 (1,83-3,07), $p \leq 0,05$. Также отмечается сниженное содержание растворимого тромбомодулина у мужчин с тромбозами по сравнению со здоровыми мужчинами Me — 2,15 (1,94-2,50) и 3,03 (2,55-3,31) соответственно, $p \leq 0,05$. Однако сравнительный анализ уровней растворимого тромбомодулина у женщин и мужчин во всех группах больных с фибрилляцией предсердий и у здоровых добровольцев не выявил статистически значимых различий, данные представлены на рисунке 2.

Свертывание крови в организме контролируется несколькими естественными антикоагулянтными системами, которые в норме доминируют над прокоагулянтными. Одним из самых важных путей в антикоагулянтной системе является путь протеина С. Его основными компонентами являются протеин С, тромбомодулин, рецептор эндотелиальных клеток для протеина С (EPCR) и протеин S [15, 16]. Тромбин в каскаде коагуляции активирует тромбоциты и превращает кофакторы свертывания V и VIII в их активные формы — Va

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Параметры Parameters	Женщины без тромботических осложнений Woman without thrombotic complications (n = 18)	Мужчины без тромботических осложнений Man without thrombotic complications (n = 21)	Женщины с тромботическими осложнениями Woman with thrombotic complications (n = 10)	Мужчины с тромботическими осложнениями Man with thrombotic complications (n = 11)
Возраст, годы Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) Age, years Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	66,5 (61,0-71,0)	56,5 (48,0-64,0)	66,0 (63,0-74,0)	68,0 (60,0-73,0)
Размер левого предсердия, мм Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) Left atrium size, mm Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	39,0* (37,0-45,0)	41,0* (40,0-44,5)	45,5 (40,0-48,0)	47,0 (45,0-50,0)
Форма фибрилляции предсердий Form of atrial fibrillation, n(%): пароксизмальная форма paroxysmal form персистирующая форма persistent form	8 (44,4) 10 (55,6)	10 (47,6) 11 (52,4)	4 (40) 6 (60)	3 (27,3) 8 (72,7)
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	13 (72,2)	14 (66,7)	2 (20)	1 (9,1)
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary heart disease, n (%)	11 (61,1)	10 (47,6)	5 (50)	9 (81,8)
Функциональный класс СН, n (%) Functional class of heart failure (NYHA), n (%) I II III	5 (27,8) 9 (50) —	4 (19,0) 8 (38,1) 2 (9,5)	1 (10) — —	1 (9,0) 4 (36,4) —
Тромботические осложнения Thrombotic complications				
Тромбоз ушка ЛП, n (%) Left atrial auricular thrombosis, n (%)	—	—	2 (20)	8 (72,7)
Спонтанное эхоконтрастирование, n (%) Spontaneous echocontrasting, n (%)	—	—	5 (50)	—
Тромбоз правого предсердия, n (%) Right atrial thrombosis, n (%)	—	—	1 (10)	—
Инсульт кардиоэмболический, n (%) Cardioembolic stroke, n (%)	—	—	—	3 (27,3)
Тромб на электроде ЭКС, n (%) Right ventricular electrode thrombus, n (%)	—	—	—	2 (18,2)
Тромбоз периферических артерий, n (%) Peripheral artery thrombosis, n (%)	—	—	—	2 (18,2)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного значения (%) и медианы (Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})) для непрерывных ненормально распределенных переменных. * – статистическая значимость различий между группами пациентов с фибрилляцией предсердий без и с тромботическими осложнениями (p < 0,05).

Note. Data are presented as the % and median (Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})) for continuous non-normally distributed variables. *, statistical significance of differences between groups of patients with atrial fibrillation without vs with thrombotic complications (p < 0.05).

ТАБЛИЦА 2. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 2. MEDICATION THERAPY AT THE TIME OF THE STUDY

Параметры Parameters	Пациенты без тромботических осложнений Группа I Patients without thrombotic complications Group 1 (n = 39)	Пациенты с тромботическими осложнениями Группа II Patients with thrombotic complications Group 2 (n = 21)
Антикоагулянтная терапия: Anticoagulant therapy:		
Варфарин, n (%) Warfarin, n (%)	8 (20)	8 (38)
Ксарелто, n (%) Xarelto, n (%)	19 (48)	5 (24)
Прадакса, n (%) Pradaxa, n (%)	1 (2)	1 (5)
Эликвис, n (%) Eliquis, n (%)	11 (28)	8 (38)
Антиагрегантная терапия: Antiaggregant therapy:		
Аспирин, n (%) Aspirin, n (%)	—	2 (9)
Клопидогрель, n (%) Clopidogrel, n (%)	—	2 (9)
Нет, n (%) None, n (%)	39 (100)	15 (71)
Статины, n (%) Statins, n (%)	33 (85)	13 (85)
Бета-блокаторы, n (%) Beta-blockers, n (%)	12 (31)	13 (62)
Ингибиторы АПФ ACE inhibitors	25 (64)	17 (81)
Диуретики Diuretics	5 (13)	3 (14)
Антиаритмическая терапия: Antiarrhythmic therapy:		
Пропанорм, n (%) Propanorm, n (%)	3 (8)	1 (5)
Кордарон, n (%) Cordarone, n (%)	6 (15)	7 (33)
Соталекс, n (%) Sotalex, n (%)	5 (13)	4 (19)

Примечание. Данные представлены в абсолютном значении, (%).

Note. Data are presented as the absolute value, (%).

и VIIa. При связывании с тромбомодулином, тромбин-тромбомодулиновый комплекс активирует белок C, который циркулирует в плазме в виде профермента и который связывается с протеином S и расщепляет факторы коагуляции Va и VIIa. Комплекс тромбин-тромбомодулин также способен активировать активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI), который затем противодействует фибринолизу (рис. 3) [15]. Тромбомодулин широко экспрессируется на по-

верхности эндотелиальных клеток, и в присутствии цитокинов, активированных нейтрофилов и макрофагов, эндотелиальный тромбомодулин расщепляется ферментативно, высвобождая растворимые фрагменты, которые циркулируют в крови. Растворимый тромбомодулин также оказывает ингибирующее действие на активацию тромбоцитов тромбином. Растворимая форма тромбомодулина считается маркером повреждения эндотелия и сохраняет свои антикоагулянт-

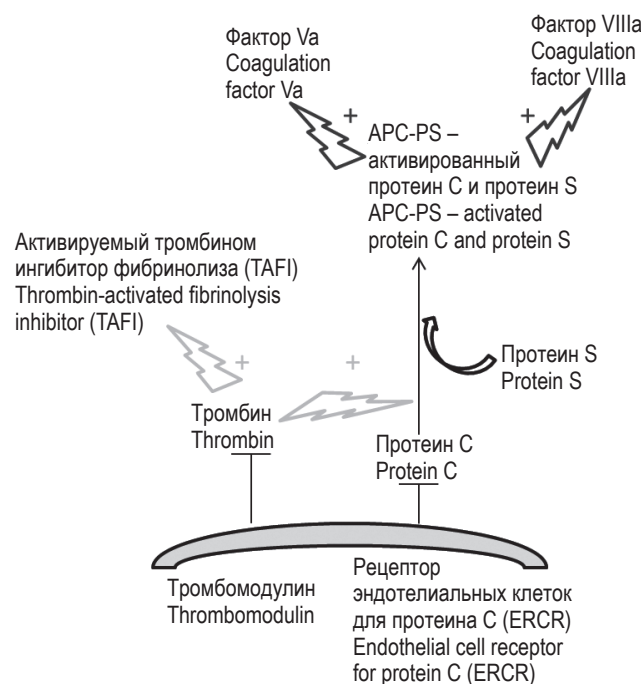


Рисунок 1. Антикоагулянтная роль тромбомодулина

Примечание. APC-PS – активированный протеин С и протеин S; рецептор эндотелиальных клеток для протеина С (EPCR); тромбин в каскаде коагуляции превращает кофакторы свертывания V и VIII в их активные формы – Va и VIIIa. При связывании с тромбомодулином тромбин-тромбомодулиновый комплекс активирует белок С, который связывается с протеином S и расщепляет факторы коагуляции Va и VIIIa. Комплекс тромбин-тромбомодулин также способен активировать активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI), который затем противодействует фибринолизу.

Figure 1. Anticoagulant role of thrombomodulin

Note. APC-PS, activated protein C and protein S; endothelial cell receptor for protein C (EPCR); thrombin in the coagulation cascade converts coagulation cofactors V and VIII into their active forms, Va and VIIIa. When bound to thrombomodulin, the thrombin-thrombomodulin complex activates the protein C, which binds to protein S and cleaves coagulation factors Va and VIIIa. The thrombin-thrombomodulin complex is also capable of activating a thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI), which then counteracts fibrinolysis.

ные свойства [5, 11, 17]. В норме уровень растворимого тромбомодулина колеблется от 3 нг/мл до 50 нг/мл, при заболеваниях, связанных с повреждением сосудов, уровни растворимого тромбомодулина повышаются. Однако данные о содержании sTM в сыворотке крови при различных сердечно-сосудистых заболеваниях разнятся, отмечено как повышение, так и снижение значения его уровня. Экспрессия и активность ТМ подавляются при таких заболеваниях, как острое повреждение легких, усугубляющийся тромбоз, воспаление и повреждение тканей [4, 6]. В нашем исследовании мы получили данные о том, что значительно снижен уровень растворимого тромбомодулина у пациентов с фибрилляцией предсердий и возникшими тромбозами не только по сравнению со здоровыми добровольцами, но и по сравнению с пациентами с фибрилляцией предсердий без тромботических осложнений. Клеточные рецепторы тромбомодулина и EPCR являются неотъемлемой частью пути про-

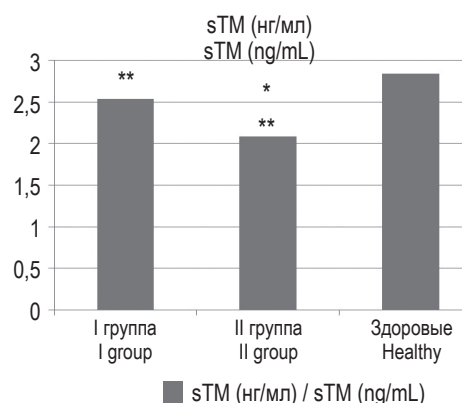


Рисунок 2. Содержание растворимого тромбомодулина в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и здоровых добровольцев

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении групп пациентов с ФП с группой здоровых добровольцев; ** $p < 0,05$ при сравнении групп I и II.

Figure 2. Content of soluble thrombomodulin in serum in patients with atrial fibrillation and healthy volunteers

Note. * $p < 0.05$ when comparing groups of patients with AF with a group of healthy volunteers; ** $p < 0.05$ when comparing groups I and II.

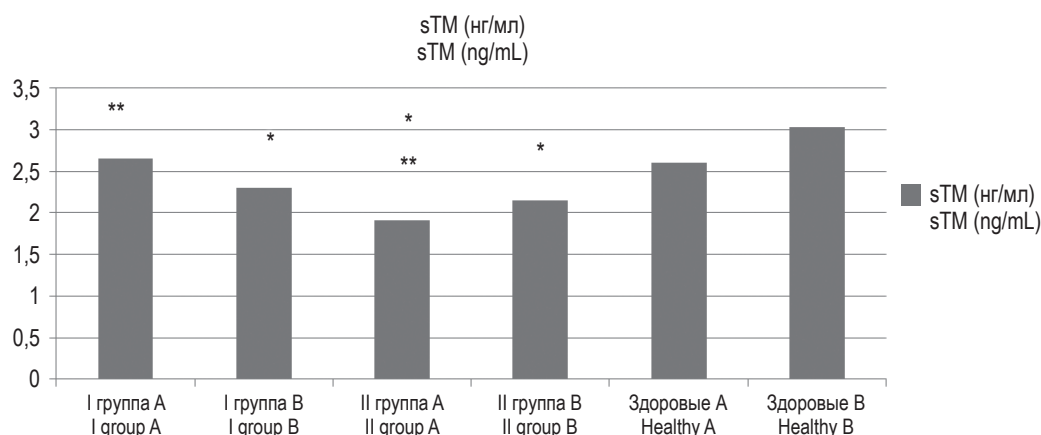


Рисунок 3. Сравнительный анализ растворимого тромбомодулина у женщин и мужчин с фибрилляцией предсердий и здоровых добровольцев

Примечание. Группа I – пациенты с фибрилляцией предсердий без тромботических осложнений, группа II – пациенты с фибрилляцией предсердий с возникшими тромботическими осложнениями; группа A – женщины, группа B – мужчины. * $p < 0,05$ при сравнении групп пациентов с ФП с группой здоровых добровольцев; ** $p < 0,05$ при сравнении групп I и II.

Figure 3. Comparative analysis of soluble thrombomodulin in women and men with atrial fibrillation and healthy volunteers

Note. Group I, patients with atrial fibrillation without thrombotic complications; group II, patients with atrial fibrillation with thrombotic complications; group A, women; group B, men. * $p < 0.05$ when comparing groups of patients with AF with a group of healthy volunteers; ** $p < 0.05$ when comparing groups I and II.

теина С, способствуя активации ПС. Их растворимые формы sTM и sEPCR, соответственно, также влияют на антикоагулянтный потенциал. На сегодняшний день исследований активности антикоагулянтного пути протеина С при фибрилляции предсердий и при ее различных формах немного и полученные данные разнятся. Так, F. Marin и соавт. установили значительно повышенные уровни sTM в плазме при остром начале ФП [12], F. Namino и соавт. не зарегистрировали существенных изменений в значениях показателя [14]. Неоднозначны также данные о состоянии системы протеина С при персистирующей и постоянной ФП [5]. Можно предположить, что дефицит sTM является возможным объяснением изменений активности протеина С. Снижение активности пути протеина С является предпосылкой для нарушения тонкого баланса между прокоагулянтными и антикоагулянтными силами и создания протромботического состояния, что приводит к возникновению тромботических

осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий [9, 13].

Заключение

Фибрилляция предсердий может приводить к протромботическому и гиперкоагуляционному состоянию с аномальным гемостазом, фибринолизом, гиперактивацией тромбоцитов и эндотелиальной дисфункцией. В изученной группе больных с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза, получающих антикоагулянтную терапию и имеющих в анамнезе тромботические осложнения и пациентов с фибрилляцией предсердий без тромботических осложнений, было обнаружено снижение растворимого тромбомодулина, оказывающего противовоспалительный и антикоагулянтный эффект у пациентов с возникшими тромбозами. Повышение уровня физиологических антикоагулянтов не приводит к кровотечениям, в то время как снижение их содержания существенно повышает риск тромбозов.

Список литературы / References

1. Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У. Биомаркеры при фибрилляции предсердий // Клиническая физиология кровообращения, 2020. Т. 17, № 3. С. 195-202. [Akildzhonov F.R., Buziashvili Yu.I., Asymbekova E.U. Biomarkers in atrial fibrillation. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation*, 2020, Vol. 17, no. 3, pp. 195-202. (In Russ.)]

2. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьников М.А., Сулимов В.А., Голицын С.П., Егоров Д.Ф., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Лебедев Д.С., Ломидзе Н.Н., Медведев М.М., Недоступ А.В., Неминуший Н.М., Певзнер А.В., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Термосесов С.А., Тюрина Т.В., Яшин С.М. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: Новая редакция, 2017. С. 466-595. [Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Popov S.V., Pokushalov E.A., Shkolnikova M.A., Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Egorov D.F., Boytsov S.A., Davtyan K.V., Zenin S.A., Kuznetsov V.A., Lebedev D.S., Lomidze N.N., Medvedev M.M., Nezavisimy A.V., Neminushchy N.M., Pevsner A.V., Rzaev F.G., Tatarsky B.A., Thermosesov S.A., Tyurina T.V., Yashin S.M. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation, and the use of implantable antiarrhythmic devices. Moscow: Novaya redaktsiya, 2017, pp. 466-595.]
3. Alegret J.M., Aragonès G.I. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2013, Vol. 43, Iss. 4, pp. 324-331.
4. Conway Edward M. Thrombomodulin and its role in inflammation. *Semin. Immunopathol.*, 2012, Vol. 34, pp. 107-125.
5. Dharmasaroja P., Dharmasaroja P.A., Sobhon P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2012, Vol. 18, Iss. 3, pp. 289-293.
6. Ding B.S., Hong N., Christofidou-Solomidou M., Gottstein C., Albelda S.M., Cines D.B., Fisher A.B., Muzykantov V.R. Anchoring fusion thrombomodulin to the endothelial lumen protects against injury-induced lung thrombosis and inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, Vol. 180, pp. 247-256.
7. Hemant G., Xiaofeng C., Panicker S.R., Biswas I., Rezaie A.R. Thrombomodulin regulation of mitogen-activated protein kinases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, 1851. doi: 10.3390/ijms20081851.
8. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.-A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.-P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L.; ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 2021, Vol. 42, Iss. 5, pp. 373-498.
9. Ito T., Maruyama I. Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, Vol. 9 (Suppl. 1), pp. 168-173.
10. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Esquivias G.B., Budts W., Carerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J.M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S.H., Kolh P., Lip G.Y.H., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J.L., Taylor C.J., van Gelder I.C., Voors A.A., Windecker S., Zamorano J.L., Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur. Heart J.*, 2016, Vol. 37, Iss. 38, pp. 2893-2962.
11. Li Y.H., Shi G.Y., Wu H.L. Thrombomodulin in the treatment of atherothrombotic diseases. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, 2009, Vol. 1, Iss. 1, pp. 33-38.
12. Marin F., Roldan V., Climent V.E., Ibanez A., Garcia A., Marco P., Sogorb F., Lip G.Y.H. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin and fibrin D-dimer concentrations in acute onset nonrheumatic atrial fibrillation. *Heart*, 2004, Vol. 90, pp. 1162-1166.
13. Martin F.A., Murphy R.P., Cummins P.M. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2013, Vol. 304, pp. 1585-1597.
14. Namino F., Yamakuchi M., Iriki Y., Okui H., Ichiki H., Maenosono R., Oketani N., Masamoto I., Miyata M., Horiuchi M., Hashiguchi T., Ohishi M., Maruyama I. Dynamics of soluble thrombomodulin and circulating miRNAs in patients with atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2019, Vol. 25, 1076029619851570. doi: 10.1177/1076029619851570.
15. Negreva M., Georgiev S., Vitlianova K. Decreased activity of the protein C anticoagulant pathway in the early hours of paroxysmal atrial fibrillation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2017, Vol. 23, Iss. 7, pp. 793-799.

16. Ohlin A.K., Larsson K., Hansson M. Soluble thrombomodulin activity and soluble thrombomodulin antigen in plasma. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, Vol. 3, pp. 976-982.
17. Okuda A., Ogura T., Imanishi M., Miyano A., Nishioka N., Higuchi K. Clinical impact of recombinant soluble thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation associated with severe acute cholangitis. *Gut Liver*, 2018, Vol. 12, no. 4, pp. 471-477.

Авторы:

Огуркова О.Н. — к.м.н., научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Суслова Т.Е. — к.м.н., руководитель отделения клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Лугачева Ю.Г. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Драгунова М.А. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Ситкова Е.С. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Баталов Р.Е. — д.м.н., руководитель лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Authors:

Ogurkova O.N., PhD (Medicine), Research Associate, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Tomsk, Russian Federation

Suslova T.E., PhD (Medicine), Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Tomsk, Russian Federation

Lugacheva Yu.G., PhD (Medicine), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Tomsk, Russian Federation

Dragunova M.A., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of High Technologies for Diagnostics and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Tomsk, Russian Federation

Sitkova E.S., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of High Technologies for Diagnostics and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Tomsk, Russian Federation

Batalov R.E., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of High Technologies for Diagnostics and Treatment of Cardiac Arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Tomsk, Russian Federation

Поступила 29.03.2024
Отправлена на доработку 23.05.2024
Принята к печати 13.08.2024

Received 29.03.2024
Revision received 23.05.2024
Accepted 13.08.2024