

АНАЛИЗ СИСТЕМЫ CD40 – ЛИГАНД CD40 У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗА

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

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

Резюме. Наиболее грозным осложнением фибрилляции предсердий является тромбоэмболический синдром, развивающийся в 8-15% случаев. Это указывает на роль сохраняющегося тромбообразования в левых отделах сердца на фоне приема антикоагулянтов у части больных. Тромбоциты при активации экспрессируют на своей мембране множество копий CD40L, поэтому растворимую форму лиганда CD40 рассматривают как маркер активации тромбоцитов и патологических процессов, связанных с повышением активности системы тромбообразования.

Цель – изучение содержания CD40, растворимого лиганда CD40 и 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 было включено 22 здоровых добровольца и 60 пациентов с диагнозом «фибрилляция предсердий», получающих антикоагулянтную терапию, из них у 21 пациента (35%) произошло развитие тромботических осложнений на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование. Исследование CD40, растворимого лиганда CD40 и растворимого тромбомодулина проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Медиана концентрации растворимого лиганда CD40 в обеих группах пациентов с ФП значительно превышала значения в группе здоровых добровольцев. Содержание CD40L в группе пациентов с возникшими тромботическими осложнениями было увеличено по сравнению с группой пациентов без тромбозов. Статистически значимой разницы в содержании CD40 между группами больных и по сравнению со здоровыми добровольцами обнаружено не было. Содержание растворимого тромбомодулина в сыворотке крови у пациентов с тромботическими осложнениями снижено по сравнению как с группой пациентов без тромбозов, так и с группой здоровых добровольцев.

Исследование системы CD40/CD40L и тромбомодулина показало, что у пациентов с тромботическими осложнениями отмечено повышение в сыворотке крови растворимого CD40L, с одновремен-

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
Research Institute of Cardiology
634012, Russian Federation, Tomsk, Kieskaya str., 111a.
Phone: +7 (960) 975-45-44.
E-mail: ogurkovaon@mail.ru*

Образец цитирования:

*О.Н. Огуркова, М.А. Драгунова, Т.Е. Сулова,
Ю.Г. Лугачева, Р.Е. Баталов «Анализ системы CD40 –
лиганд CD40 у пациентов с фибрилляцией предсердий
неклапанного генеза» // Медицинская иммунология,
2022. Т. 24, № 6. С. 1255-1264.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2532*

*© Огуркова О.Н. и соавт., 2022
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*O.N. Ogurkova, M.A. Dragunova, T.E. Suslova,
Yu.G. Lugacheva, R.E. Batalov "Evaluation of the CD40
receptor-ligand system in the patients with atrial fibrillation
of non-valvular genesis", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 6,
pp. 1255-1264. doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2532*

*© Ogurkova O.N. et al., 2022
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2532*

ным снижением содержания уровня физиологического антикоагулянта тромбомодулина. Сравнительный анализ показателей системы CD40/sCD40L продемонстрировал повышенные концентрации биомаркеров у женщин по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболия, воспаление, тромбообразование, система CD40-40L, тромбомодулин

EVALUATION OF THE CD40 RECEPTOR-LIGAND SYSTEM IN THE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION OF NON-VALVULAR GENESIS

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

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

Abstract. Thromboembolic syndrome is the most dangerous complication of atrial fibrillation which develops in about 8-15% of cases, thus presuming the role of persisting left-heart thrombosis in presence of anticoagulant therapy in some patients. When activated, the blood platelets express multiple copies of CD40L on their membrane. Hence, the soluble form of CD40 ligand is considered a marker of platelet activation and pathogenic processes associated with increased activity of the thrombotic system.

Our aim was to study the content of CD40, soluble CD40 ligand and thrombomodulin in the patients with atrial fibrillation of non-valvular genesis receiving anticoagulant therapy, discerning those with a history of thrombotic complications, and the cases with atrial fibrillation, however, free of thrombotic complications.

The study group included 22 healthy volunteers and 60 patients diagnosed with atrial fibrillation who received anticoagulant therapy, of whom 21 patients have developed thrombotic complications in the course of adequate anticoagulant therapy. Quantitative assays of CD40, soluble CD40 ligand and soluble thrombomodulin were performed by enzyme immunoassay using Core Facility "Medical Genomics", Tomsk National Research Medical Center.

Concentration of soluble CD40 ligand in both groups of the patients with atrial fibrillation significantly exceeded appropriate values in the group of healthy volunteers. CD40L content was increased in the group of patients with thrombotic complications against the group of patients without thrombotic complications. Thrombomodulin content in blood serum was decreased in the patients with thrombotic complications, as compared to both thrombosis-free patients, and to practically healthy volunteers.

The study of CD40/CD40L system and thrombomodulin showed that the patients with thrombotic complications exhibited higher serum level of soluble CD40L, with a simultaneous decrease of thrombomodulin, a physiological anticoagulant. A comparative analysis of the CD40/sCD40L system showed increased concentrations of the biomarkers in females, when compared to males.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolism, inflammation, thrombosis, CD40-40L system, thrombomodulin

Введение

Наиболее грозным осложнением фибрилляции предсердий (ФП) является тромбоэмболический синдром, развивающийся в 8-15% случаев [11]. Основным источником эмбологенных тромбов при неклапанной ФП является левое предсердие или его ушко. Вместе с тем часть инсультов у больных с ФП имеет другую этиологию (в частности атеротромботическую, особенно в пожилом и старческом возрасте) [12]. Перораль-

ные антикоагулянты позволяют уменьшить риск инсульта при ФП, однако частота инсультов и периферических тромбоэмболий на фоне использования антикоагулянтов остается достаточно высокой. Это может указывать на роль сохраняющегося тромбообразования в левых отделах сердца на фоне приема антикоагулянтов у части больных. В последние годы достигнут значительный прогресс в выявлении ФП и ее лечении [2, 3]. Однако по-прежнему риск развития тромбо-

эмболических 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 [6, 11]. Образованию тромбов в ушке левого предсердия способствуют его анатомические особенности: узкая конусовидная форма, а также неровность внутренней поверхности, обусловленная наличием гребенчатых мышц и мышечных трабекул [12]. 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 [1, 7]. Одним из механизмов, связывающих воспаление и тромбообразование, является активация системы CD40/CD40L. Рецептор CD40 и его лиганд CD40-трансмембранные гликопротеиды, относящиеся к семейству рецепторов факторов некроза опухоли, экспрессируются различными клетками: В-лимфоцитами и активированными CD4⁺T-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Растворимая форма CD40L экспрессируется на поверхности тромбоцитов при их активации, а рецептор CD40 также можно обнаружить на тромбоцитарной поверхности [8, 9]. Тромбоциты являются метаболически активными клетками, в последние годы получено большое количество данных, свидетельствующих, что тромбоциты могут быть источниками как протромбогенных, так и провоспалительных медиаторов. Антитромботическая профилактика при фибрилляции предсердий является важной задачей для изучения, поскольку проблема ТЭО остается не решенной. В связи с этим, нам представляется актуальным изучение возможной роли системы CD40/CD40L в развитии тромбоэмболических осложнений у больных ФП.

Цель исследования – изучение содержания CD40, растворимого лиганда CD40 и 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

В исследование было включено 22 здоровых добровольца и 60 пациентов старше 18 лет с диагнозом «фибрилляция предсердий» (средний воз-

раст 56,6±17,9), верифицированном на основании клинических рекомендаций (рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению фибрилляции предсердий), подтвержденным по ЭКГ, с точным мониторингом ЭКГ, получающих антикоагулянтную терапию. Из них у 21 пациента (35%) произошло развитие тромботических осложнений на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Терапия, принимаемая пациентами 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). При наличии показаний и при отсутствии противопоказаний – проводилось эндокардиальное ЭФИ и РЧА с использованием нефлюороскопической навигационной системы CARTO 3 EP (BiosenseWebster, США). Критерии невключения субъектов: противопоказания к приему антикоагулянтов, хроническая сердечная недостаточность с выраженным снижением фракции выброса левого желудочка менее 40% и значительной дилатацией полостей сердца, клапанная патология сердца, беременные или женщины детородного возраста, планирующие беременность на время проведения исследования, недееспособные пациенты по психоневрологическим состояниям. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование. Исследование маркеров CD40 (пг/мл), растворимого лиганда CD40 (sCD40L) (нг/мл) и растворимого тромбомодулина (sTM) (нг/мл) проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов фирмы Biomedica GmbH, Austria, с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Результаты и обсуждение

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 6 больных (10%), кардиоэмболический инсульт – у 4 пациентов (7%), тромбоз периферических артерий – 1 (2%), тромбоз на электродах ЭКС – 2 (4%). Все пациенты были разделены на две группы: группа 1 – пациенты с фибрилляцией предсердий без тромботических осложнений, группа 2 – пациенты с фибрилляцией предсердий с возникшими тромботическими осложнениями.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, функциональному классу ХСН, наличию ИБС, артериальной гипертензии, а также по частоте применения основных групп лекарственных препаратов. Основные клинико-anamnestические параметры пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1. Также все пациенты были поделены в две группы по гендерному различию: группу А составили женщины, группу В – мужчины. В таблице 2 представлены данные содержания в сыворотке крови биомаркеров CD40, растворимого лиганда CD40 и растворимого тромбомодулина у пациентов с фибрилляцией предсердий и здоровых добровольцев. Статистически значимой разницы в содержании CD40 между группами больных и по сравнению со здоровыми добровольцами обнаружено не было. Медиана концентрации растворимого лиганда CD40 в обеих группах пациентов с ФП значительно превышала значения в группе здоровых добровольцев. Также было обнаружено увеличение содержания растворимого CD40L в группе пациентов с возникшими тромботическими осложнениями по сравнению с группой пациентов без них. Медиана содержания растворимого тромбомодулина в сыворотке крови у пациентов с тромботическими осложнениями была снижена по сравнению как с группой пациентов без осложнений, так и с группой практически здоровых добровольцев. Содержание растворимого тромбомодулина в группе пациентов без тромботических осложнений не отличалось от группы здоровых добровольцев.

Доля пациентов, вошедших в исследование и принимающих статины для коррекции липидного обмена, составила 85–87%. Известно, что статины обладают многочисленными плеiotропными эффектами: противовоспалительным, антиоксидательным, кардиопротективным и антиаритмическим. Участвуют в нормализации массы тела и гормонального фона, приводят к улучшению эндотелиальной функции, антитромботический эффект статинов реализуется за счет увеличения экспрессии тромбомодулина [4, 5]. При проведении корреляционного анализа в общей группе пациентов были получены положительные взаимосвязи уровня CD40 и общего холестерина, $r = 0,57$; CD40 и холестерина ЛПНП, $r = 0,62$ и обратная взаимосвязь между содержанием растворимого лиганда CD40 и холестерином ЛПВП, $r = -0,73$; $p < 0,05$, что может свидетельствовать в пользу роли сигналинга системы CD40-CD40L для запуска и прогрессирования атеросклеротического процесса и развития острых тромботических событий, что также было показано в других исследованиях [7, 9].

Следующим этапом нашего исследования было проведение сравнительного анализа системы CD40/CD40L и тромбомодулина у женщин и мужчин с фибрилляцией предсердий и у здоровых добровольцев, данные представлены в таблице 3. Было отмечено повышенное содержание в крови CD40 у женщин без тромбоэмболических осложнений и у здоровых женщин по сравнению с мужчинами. В группе пациентов с возникшими тромботическими осложнениями у мужчин и женщин не было различий по содержанию CD40 в сыворотке крови. Медиана концентрации растворимого лиганда CD40 у женщин во всех группах больных превышала значение данного показателя у мужчин, наиболее высокий уровень отмечался у женщин в группе с тромботическими осложнениями. При этом, в группе с тромбозами, как у женщин, так и у мужчин отмечено повышенное содержание sCD40L по сравнению с группой без тромботических осложнений и с группой здоровых добровольцев. У мужчин в группе без тромбозов были выявлены положительные корреляции уровня sCD40L с возрастом $r = 0,60$ и размером левого предсердия $r = 0,50$; $p < 0,05$. Сравнительный анализ уровня растворимого тромбомодулина у женщин и мужчин во всех группах больных с фибрилляцией предсердий и у здоровых добровольцев не выявил статистически значимых различий.

CD40/CD40L-индуцированная сигнализация представляет огромный интерес для клеточного сигналинга во врожденном и адаптивном иммунитете. Система CD40/CD40L связана как с протромботическими, так и с провоспалительными эффектами. Мембраносвязанная форма CD40L высоко экспрессируется в основном активированными тромбоцитами, поэтому растворимую форму лиганда CD40 рассматривают как маркер активации тромбоцитов и патологических процессов, связанных именно с повышением активности системы тромбообразования. Растворимый CD40L вносит вклад в патофизиологию атеросклероза и атеротромбоза, вызывая эндотелиальную дисфункцию со снижением синтеза NO и усилением окислительного стресса, что может способствовать повреждению эндотелия [8]. Тромбомодулин широко экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток и в присутствии цитокинов, активированных нейтрофилов и макрофагов эндотелиальный тромбомодулин расщепляется ферментативно, высвобождая растворимые фрагменты, которые циркулируют в крови. Растворимый тромбомодулин оказывает ингибирующее действие на активацию тромбоцитов тромбином. Повышение уровня физиологических антикоагулянтов никогда не приводит к кровотечениям, в то время как снижение их

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Параметры Parameters	Пациенты без тромботических осложнений Группа 1 Patients without thrombotic complications Group 1 (n = 39)	Пациенты с тромботическими осложнениями Группа 2 Patients with thrombotic complications Group 2 (n = 21)	p
Возраст, лет Age, years	60,20±1,73	66,09±3,14	0,76
Половое соотношение, м/ж Sex ratio, m/w	21/18	11/10	0,57/0,56
Функциональный класс СН (NYHA), n (%) Functional class of heart failure:			
I	6 (15)	4 (19)	0,51
II	22 (56)	9 (43)	0,37
III	4 (10)	5 (24)	0,20
Давность аритмии, г Age of arrhythmia, years	9,23±1,12	10,73±2,12	0,61
Артериальная гипертония, n (%) Arterial hypertension, n (%)	30 (76)	17 (81)	0,53
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary heart disease, n (%)	25 (64)	16 (76)	0,42
Форма фибрилляции предсердий, n (%): Form of atrial fibrillation, n (%):			
впервые возникшая first-time	–	2 (9)	0,26
пароксизмальная форма paroxysmal form	19 (49)	7 (3)	0,62
персистирующая форма persistent form	20 (51)	12 (57)	0,49
Медикаментозная терапия на момент исследования Medication therapy at the time of the study			
Антикоагулянтная терапия: Anticoagulant therapy:			
Варфарин, n (%) Warfarin, n (%)	8 (20)	8 (38)	0,42
Ксарелто, n (%) Xarelto, n (%)	19 (48)	5 (24)	0,31
Прадакса, n (%) Pradaxa, n (%)	1 (2)	1 (5)	0,75
Эликвис, n (%) Eliquis, n (%)	11 (28)	8 (38)	0,77
Антиагрегантная терапия: Antiaggregant therapy:			
Аспирин, n (%) Aspirin, n (%)	–	2 (9)	0,26
Клопидогрель, n (%) Clopidogrel, n (%)	–	2 (9)	0,26
Нет, n (%) None, n (%)	39 (100)	15 (71)	0,26

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Параметры Parameters	Пациенты без тромботических осложнений Группа 1 Patients without thrombotic complications Group 1 (n = 39)	Пациенты с тромботическими осложнениями Группа 2 Patients with thrombotic complications Group 2 (n = 21)	p
Статины, n (%) Statins, n (%)	33 (85)	13 (85)	0,30
Бета-блокаторы, n (%) Beta-blockers, n (%)	12 (31)	13 (62)	0,08
Ингибиторы АПФ ACE inhibitors	25 (64)	17 (81)	0,36
Диуретики Diuretics	5 (13)	3 (14)	0,79
Антиаритмическая терапия: Antiarrhythmic therapy:			
Пропанорм, n (%) Propanorm, n (%)	3 (8)	1 (5)	0,89
Кордарон, n (%) Cardarone, n (%)	6 (15)	7 (33)	0,34
Соталекс, n (%) Sotalex, n (%)	5 (13)	4 (19)	0,86
Тромботические осложнения Thrombotic complications			
Тромбоз ушка ЛП, n (%) Left atrial auricular thrombosis, n (%)	–	10 (48)	0,0001
Спонтанное эхоконтрастирование, n (%) Spontaneous echocontrasting, n (%)	–	6 (28)	0,008
Тромбоз правого предсердия, n (%) Right atrial thrombosis, n (%)	–	1 (5)	0,77
Инсульт кардиоэмболический n (%) Cardioembolic stroke, n (%)	–	4 (19)	0,04
Тромб на электроде ЭКС, n (%) Right ventricular electrode thrombus, n (%)	–	2 (9)	0,25
Тромбоз периферических артерий, n (%) Peripheral artery thrombosis, n (%)	–	1 (5)	0,77

Примечание. Данные представлены в виде % и медианы Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) для непрерывных ненормально распределенных переменных.

Note. Data are presented as the % and median Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) for continuous non-normally distributed variables.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ CD40, CD40L И ТРОМБОМОДУЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

TABLE 2. SERUM CD40, CD40L, AND THROMBOMODULIN CONTENT IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HEALTHY VOLUNTEERS

Параметры Parameters	Пациенты без тромботических осложнений Группа 1 Patients without thrombotic complications Group 1 (n = 39)	Пациенты с тромботическими осложнениями Группа 2 Patients with thrombotic complications Group 2 (n = 21)	Здоровые добровольцы Healthy volunteers (n = 22)
CD40 (нг/мл) CD40 (pg/mL)	42,80 (30,96-65,52)	54,48 (37,73-63,98)	51,04 (37,10-67,20)
sCD40L (нг/мл) sCD40L (ng/mL)	12,92* (7,66-18,45)	15,67* ** (10,82-19,21)	8,04 (3,68-13,57)
sТромбомодулин (нг/мл) sThrombomodulin (ng/mL)	2,54** (2,01-2,89)	2,09* ** (1,75-2,40)	2,84 (2,30-3,31)

Примечание. Данные представлены в виде медианы Me ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$) для непрерывных ненормально распределенных переменных. * $p < 0,05$ – при сравнении групп пациентов с ФП с группой здоровых добровольцев; ** $p < 0,05$ – при сравнении групп 1 и 2.

Note. Data are presented as the median Me ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$) for continuous non-normally distributed variables; *, $p < 0.05$, statically significant groups of patients with atrial fibrillation with a group of healthy volunteers; **, $p < 0.05$, statically significant within the group 1 vs group 2.

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМЫ CD40/CD40L И ТРОМБОМОДУЛИНА У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН

TABLE 3. COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CD40/CD40L SYSTEM AND THROMBOMODULIN IN WOMEN AND MEN

Параметры Parameters	Пациенты без тромботических осложнений Группа 1 Patients without thrombotic Complications Group 1 (n = 39)		Пациенты с тромботическими осложнениями Группа 2 Patients with thrombotic complications Group 2 (n = 21)		Здоровые добровольцы Healthy volunteers (n = 22)	
	Группа А Group A (n = 18)	Группа В Group B (n = 21)	Группа А Group A (n = 10)	Группа В Group B (n = 11)	Группа А Group A (n = 11)	Группа В Group B (n = 11)
CD40 (нг/мл) CD40 (pg/mL)	56,25** (41,30-71,68)	36,86** (23,64-56,84)	55,76 (36,66-59,58)	52,18 (37,82-63,98)	64,86** (36,38-76,48)	39,10 (37,10-45,58)
sCD40L (нг/мл) sCD40L (ng/mL)	15,83* ** (12,83-19,01)	9,58** (6,19-15,41)	17,98* *** (14,71-19,58)	14,07* (9,83-17,95)	8,04 (1,80-15,23)	6,83 (3,83-13,57)
sТромбомодулин (нг/мл) sThrombomodulin (ng/mL)	2,65 (1,99-2,92)	2,30* (2,01-2,81)	1,91* (1,80-2,53)	2,15 * (1,94-2,50)	2,60 (1,83-3,07)	3,03 (2,55-3,31)

Примечание. Данные представлены в виде медианы Me ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$) для непрерывных ненормально распределенных переменных. * $p < 0,05$ – при сравнении групп пациентов с ФП с группой здоровых добровольцев; ** $p < 0,05$ – при сравнении группы А (женщины) и группы В (мужчины); *** $p < 0,05$ – при сравнении групп 1 и 2.

Note. Data are presented as the median Me ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$) for continuous non-normally distributed variables. *, $p < 0.05$, statically significant groups of patients with atrial fibrillation with a group of healthy volunteers; **, $p < 0.05$, statically significant within the group A (women) vs group B (men); ***, $p < 0.05$, statically significant within the group 1 vs group 2.

содержания существенно повышает риск тромбозов [13]. Также известно, что после взаимодействия CD40L и CD40 на поверхности эндотелия экспрессия тромбомодулина снижается, что облегчает образование тромбина [10]. Полученные в нашем исследовании результаты указывают на связь повышенного содержания в сыворотке крови растворимого CD40L при сниженном уровне тромбомодулина с риском развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза.

Заключение

Исследование системы CD40/CD40L и тромбомодулина показало, что у пациентов с тромбо-

тическими осложнениями, возникшими на фоне адекватной антикоагулянтной терапии отмечено повышение в сыворотке крови растворимого CD40L, с одновременным снижением содержания уровня физиологического антикоагулянта тромбомодулина. Сравнительный анализ показателей системы CD40/sCD40L продемонстрировал повышенные концентрации биомаркеров у женщин по сравнению с мужчинами. Представленные данные свидетельствуют о несомненном участии системы CD40/sCD40L в увеличении протромбогенного и провоспалительного потенциала у пациентов с фибрилляцией предсердий при наличии дефицита естественного ингибитора коагуляции тромбомодулина.

Список литературы / References

1. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Система CD40 – лиганд CD40 в развитии сахарного диабета и его осложнений // Сахарный диабет, 2011. Т. 14, № 3. С. 21-25. [Bondar I.A., Klimontov V.V. The role of CD40 receptor-ligand system in the development of diabetes mellitus and its complications. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2011, Vol. 14, no. 3, pp. 21-25. (In Russ.)]
2. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А., Беленкова Е.М. Способ достижения трансмуральности повреждения миокарда предсердий при лечении наджелудочковых аритмий и устройство для его осуществления. Патент на изобретение RU 2394522 C2. [Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Petlin K.A., Belenkova E.M. A method for achieving transmural damage of atrial myocardium in the treatment of supraventricular arrhythmias and a device for its implementation. Patent for invention RU 2394522 C2].
3. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Павлюкова Е.Н., Попов С.В. Монополярная радиочастотная абляция длительно персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с пороками сердца и хронической сердечной недостаточностью. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2019. 238 с. [Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Pavlyukova E.N., Popov S.V. Monopolar radiofrequency ablation of long persistent atrial fibrillation in patients with cardiac defects and chronic heart failure]. Tomsk: Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, 2019. 238 p.
4. Загидуллин Н.Ш., Michels G., Загидуллин Ш.З. Статины и их антиаритмическая активность // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007. Т. 6, № 8. С. 116-121. [Zagidullin N.S., Michels G., Zagidullin S.Z. Statins and their antiarrhythmic activity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2007, Vol. 6, no. 8, pp. 116-121. (In Russ.)]
5. Огуркова О.Н., Сулова Т.Е., Левашкина Е.А., Кулагина И.В., Кошельская О.А. Исследование влияния аторвастатина на уровень лептина, инсулина, С-реактивного белка и показатели липидного спектра в сыворотке крови женщин с ишемической болезнью сердца и ожирением // Сибирский медицинский журнал, 2010. Т. 25, № 2, Вып. 2. С. 25-29. [Ogurkova O.N., Suslova T.E., Levashkina E.A., Kulagina I.V., Koshelskaya O.A. Research of atorvastatin influence on the level of leptin, insulin, C-reactive protein and indicators of fats in blood serum of women with ischemic heart disease and obesity. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2010, Vol. 25, no. 2, Iss. 2, pp. 25-29. (In Russ.)]
6. Ревিশвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В., Лебедев Д.С., Ломидзе Н.Н., Медведев М.М., Недоступ А.В., Неминуший Н.М., Певзнер А.В., Покушалов Е.А., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Термососов С.А., Тюрина Т.В., Шубик Ю.В., Яшин С.М. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017. С. 466-595. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf> [Revishvili A.Sh., Boytsov S.A., Davtyan K.V., Zenin S.A., Kuznetsov V.A., Kuptsov V.V., Lebedev D.S., Lomidze N.N., Medvedev M.M., Nekhod A.V., Neminushchy N.M., Pevsner A.V., Pokushalov E.A., Rzaev F.G., Tatarsky B.A., Thermosesov S.A., Tyurina T.V., Shubik Yu.V., Yashin S.M. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation, and the use of implantable antiarrhythmic devices]. 2017, pp. 466-595. [Electronic resource]. Access mode: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>.
7. Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006. Т. 5, № 7. С. 101-111. [Shevchenko O.P., Prirodova O.F., Shevchenko A.O. Clinical value of soluble CD40 ligand in coronary

heart disease patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2006, Vol. 5, no. 7, pp. 101-111. (In Russ.)]

8. Aloui C., Prigent A., Sut C., Tariket S., Hamzeh-Cognasse H., Pozzetto B., Richard Y., Cognasse F., Laradi S., Garraud O. The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, Vol. 15, no. 12, pp. 22342-22364.

9. Anand S.X., Viles-Gonzalez J.F., Badimon J.J., Cavusoglu E., Marmur J.D. Membrane-associated CD40L and sCD40L in atherothrombotic disease. *Thromb. Haemost.*, 2003, Vol. 90, no. 3, pp. 377-384.

10. Giri H., Cai X., Panicker S.R., Biswas I., Rezaie A.R. Thrombomodulin regulation of mitogen-activated protein kinases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 8, 1851. doi: 10.3390/ijms20081851.

11. 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.

12. 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.

13. 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-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Драгунова М.А. — к.м.н., научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии 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, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Dragunova M.A., PhD (Medicine), Research Associate, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Electrostimulation, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

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

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

Баталов Р.Е. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

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

Batalov R.E., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Electrocardiostimulation, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Поступила 10.06.2022
Принята к печати 27.06.2022

Received 10.06.2022
Accepted 27.06.2022