

С.А.Васильев, В.Л. Виноградов, А.Л. Берковский, М.Л.Маркова
D-ДИМЕР – ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ
МАРКЕР ТРОМБОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

D-димер уже в течение ряда десятилетий считается обязательным показателем гиперактивации системы коагуляционного гемостаза, а его концентрация в плазме крови выше некоего критического уровня – столь же неизменным показателем тромботического состояния (1 – 9).

Разработки реагентов на основе моноклональных антител против D-димера открыли новые возможности для углубленного изучения коагуляционного гемостаза и фибринолиза. Моноклональные антитела позволяют измерять содержание растворимых фрагментов фибрина в плазме крови даже в присутствии фибриногена и продуктов его деградации (1, 9, 10). Это особенно важно при диагностике венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) (11-17). Вместе с тем вскоре выяснилось, что повышенный уровень D-димера в плазме крови присущ довольно многим патологическим состояниям: помимо ВТЭ, он наблюдается при артериальных тромбозах (в том числе при инфарктах и инсультах) (18, 19), послеоперационных состояниях, заболеваниях печени (20-28), злокачественных новообразованиях (29-33), нефрологических, воспалительных заболеваниях (34-40), серповидноклеточной анемии (41) и даже при нормальной беременности (42). Более того, D-димер вполне может присутствовать в крови здоровых лиц, причем индивидуальный разброс очень велик (в зависимости от возраста, образа жизни и других факторов, не говоря уже о методе определения (43, 44). Правда, в этих случаях относительно высокий уровень D-димера может означать повышенный риск дальнейшего развития тяжелых тромботических событий (например, инфаркта миокарда или инсульта) (1, 45, 46).

Тем не менее, как показывает практика, при всем многообразии состояний, связанных с повышенным уровнем D-димера, диагностическая и мониторинговая значимость этого показателя достаточно велика.

По своей природе D-димер является продуктом фибринолиза, то есть расщепления полимеризованного поперечно сшитого (ретрагированного) фибрина под действием пламина, причем этот продукт не может быть однородным по составу (1, 19, 47). Механизм его образования вкратце следующий (1).

Молекула фибриногена состоит из шести пептидных цепей с двумя терминальными D-доменами и центральным E-доменом. Под действием тромбина от E-домена отщепляются фибринопептиды А и В; при этом образуется растворимый фибрин-мономер. Далее молекулы фибрина-мономера латерально ассоциируют с образованием нековалентного фибрина-полимера. Фактор XIIIa (фибриназа) катализирует формирование изопептидных связей между γ -цепями D-доменов прилежащих мономеров, в результате чего образуется нерастворимый поперечно сшитый

(ретрагированный) фибриновый сгусток. На каждую γ -цепь приходится по 2 сайта поперечных связей, что увеличивает разветвленность структуры молекулы ретрагированного фибрина-полимера.

Сформировавшийся фибрин катализирует образование плазмина под действием тканевого активатора плазминогена. Именно плазмин обладает фибринолитической активностью, то есть разрушает молекулу поперечно сшитого фибрина путем расщепления α -, β - и γ -цепей. При этом образуются разнообразные продукты деградации фибрина (ПДФ) различной молекулярной массы. Среди них весьма специфичен D-димер – фрагмент с молекулярной массой около 190 кДа. Следует отметить, что формирование и деградация фибрина идут параллельно.

В циркулирующей плазме крови D-димер присутствует в виде комплексов с фрагментом E (DD/E). По причине различной степени плазминового протеолиза в плазме крови содержится смесь комплексов различных фибриновых фрагментов, содержащих D-димерные мотивы (пептидные структуры) с молекулярной массой от 228 до нескольких тысяч кДа). Поэтому в нынешнем понимании измерение уровня D-димера означает измерение содержания смеси D-димер-содержащих фибриновых фрагментов.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что, как следует из вышеизложенного, D-димер является именно продуктом фибринолитической деградации поперечно сшитого фибрина-полимера; образоваться в результате димеризации фибрина-мономера он не может. Это главное обстоятельство, которое определяет диагностическую и прогностическую значимость данного маркера (47, 48).

Клиническое применение теста количественного определения D-димера весьма многообразно. Однако в большинстве случаев оно сводится к трем главным целям: 1) исключение диагноза тромбоза глубоких вен (ТГВ) (49-52); 2) диагностика и мониторинг синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) (16, 17); 3) определение длительности курса лечения оральными антикоагулянтами (ОАК) (53).

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), нередко осложняющийся тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), представляющей прямую опасность для жизни, имеет достаточно выраженное, но не вполне специфическое клиническое проявление, что может затруднить его своевременное выявление и, следовательно, своевременное начало лечения. С другой стороны, исследование кровеносных сосудов инструментальными методами (УЗИ и др.) также может быть затруднено по разным причинам (прежде всего из-за локализации тромба). Эти обстоятельства увеличивают значимость лабораторной диагностики, в которой количественное определение D-димера занимает в таких случаях едва ли не первое место (54). При этом, однако, уже упомянутая недостаточная специфичность этого показателя ограничивает его диагностическое значение и сводит его к исключению, а не к подтверждению диагноза ТГВ. В этом смысле показатель содержания D-димера достаточно

надежен и, по крайней мере, в группах низкого риска развития ТГВ его достоверность приближается к ста процентам.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) также характеризуется ростом D-димера. Это патологическое состояние является, как правило, следствием тяжелого сепсиса или воспалительного заболевания; непосредственными патогенами при этом являются бактериальные эндотоксины или провоспалительные цитокины. Эти агенты создают множественные очаги микротромбирования на стенках кровеносных сосудов. Следствием этого является формирование множества малых тромбоцитарных пробок, то есть выведение тромбоцитов из кровотока, приводящее к тромбоцитопении. Следующим этапом является множественный рост микротромбов, сопровождающийся выведением из кровотока факторов коагуляции. Эти процессы неизбежно ведут к дефициту всех факторов гемостаза и, как следствие, к кровоточивости, то есть к кровотечениям как внешним, так и внутренним. Последнее обстоятельство может служить причиной развития органной недостаточности. Однако при этом также неизбежно активируется фибринолиз (в ответ на микротромбирование). Результатом этого является появление в кровотоке ПДФ и, соответственно, рост содержания D-димера (16, 17).

Длительность антикоагулянтной терапии может контролироваться путем количественного определения D-димера благодаря относительной недолговременности пребывания последних в кровотоке (приблизительно в течение 6-8 часов). Применение антикоагулянтов (прямого или непрямого действия) тормозит рост тромба и, соответственно, снижает содержание D-димеров в плазме крови. Стабильное снижение их уровня может свидетельствовать о завершении необходимого курса терапии (55).

Довольно редко применяемая тромболитическая терапия, напротив, повышает содержание D-димера в крови именно по причине ускоренной деградации фибриновых волокон (1-3, 56, 57).

Перечисленные наиболее характерные случаи клинического применения теста D-димера непременно требуют одного стандартного показателя – порогового значения концентрации D-димера в плазме крови. Под этим подразумевается та ее величина, выше которой состояние больного следует считать патологическим (1).

Стандартизация методов измерения концентрации D-димера крайне затруднена из-за неоднородности анализируемого материала (смеси содержащих их фибриновых фрагментов различной молекулярной массы) и неодинаковости связываемых ими моноклональных антител (используемых в иммуноферментном анализе и турбидиметрии). Сопоставление результатов измерения содержания D-димера в крови затрудняется также неодинаковостью калибровочного материала (калибраторов), то есть материала, используемого для калибрования измерительной аппаратуры. Калибраторами могут служить, к примеру, терминальные фибриновые фрагменты (конечные продукты фибринолиза), высокомолекулярные фибриновые фрагменты, пулы плазмы крови больных ДВС-синдромом,

разбавленные в нормальной плазме, и др. Кроме того, концентрация D-димера может выражаться в различных единицах (FEU), соответствующих количеству фибриногена в смеси, используемой для приготовления калибратора, или просто в микрограммах на миллилитр образца (мкг/мл). Все перечисленные обстоятельства по совокупности делают стандартизацию методов количественного определения D-димера на нынешнем этапе практически невозможной.

По причине затрудненности стандартизации методов измерения концентрации D-димера в крови для лучшей сопоставимости результатов предложен другой подход – гармонизация. Под этим подразумевается разработка математической модели, позволяющей сравнивать результаты, полученные различными методами и при этом еще делать их более сравнимыми (1).

Отсутствие стандартизации и (или) гармонизации методов количественного определения D-димера может приводить к серьезным ошибкам в повседневной клинической и лабораторной практике. Различия в пороговых концентрациях («срезах») и единицах измерения между разными методами в этом смысле особенно опасны. Как показывает мировая практика, нередко сотрудники клинических лабораторий попросту не знают, в каких единицах измеряется содержание D-димера конкретно в их лаборатории или, в лучшем случае, не знают, что эти единицы означают. Вызывает опасение и величина пороговой концентрации D-димера для исключения венозной тромбоэмболии: нередко бывали случаи, когда в клинических лабораториях применяли значения пороговой концентрации, существенно превышавшие те, которые на самом деле рекомендовались производителем или литературой. Это неизбежно должно было приводить к ложным исключениям диагноза венозной тромбоэмболии. Тест-системы, производители которых рекомендуют самим пользователям определять пороговую концентрацию для исключения венозной тромбоэмболии, создают особые трудности, потому что далеко не все клинические лаборатории имеют такую возможность. Следует подчеркнуть, что в любом случае диагноз венозной тромбоэмболии не может быть исключен на основании одной только концентрации D-димера ниже пороговой величины. Для этого необходимо детальное клиническое обследование больного (55).

Та же проблема отсутствия стандартизации и (или) гармонизации методов количественного определения D-димера создает большие трудности также и при диагностике и мониторинге ДВС-синдрома. Две основные клинические шкалы тестирования, применяемые в этих целях в мировой практике (японская и Международного Общества Тромбоза и Гемостаза (ISTH)), сильно разнятся по величине охватываемых концентраций D-димеров и не подразумевают использования каких-либо конкретных тест-систем. Это легко может ввести в заблуждение при тестировании и направить лечащего врача по ложному пути. Поэтому проблема стандартизации и (или) гармонизации методов измерения содержания D-димера в плазме крови в

диагностике и мониторинговании ДВС-синдрома стоит не менее остро, чем в этих же вопросах при венозной тромбоэмболии (1, 16, 17).

Эти весьма серьезные проблемы, осложняемые множественностью патологических состояний, связанных с повышенным уровнем D-димера, тем не менее, не умаляют диагностической и прогностической значимости этого маркера. Например, их устойчивое содержание в плазме крови свыше 1,0 мг/мл у пожилых женщин с 95% вероятностью заставляют предполагать неблагоприятный исход ишемического инсульта (1, 58, 59). Нормализация уровня D-димера в плазме крови больного служит критерием для прекращения курса антикоагулянтной терапии, а его повышение, наоборот, является показанием к возобновлению курса. Практика показывает, что этот показатель крайне важен для мониторингования состояния опухолевых больных (при самых разных видах онкологии), а также послеоперационных состояний; без него правильное и своевременное лечение крайне затруднено (60-68).

Необходимо еще отметить, что при всем множестве патологических состояний, связанных с повышенным уровнем D-димера, этот показатель может расцениваться именно как маркер исключительно по отношению к тромботическим состояниям.

Диагностическую, мониторинговую и прогностическую значимость D-димера, несмотря на все наболевшие проблемы, отрицать невозможно (разумеется, в сочетании с другими показателями, особенно с результатами УЗИ-исследования при выраженных тромбозах).

Однако при всем при этом необходимость дальнейших исследований по стандартизации и (или) гармонизации методов количественного определения D-димера в крови больных очевидна. Даже если унификация этих методов невозможна, максимальная приближенность к ней должна в итоге существенно повысить эффективность выявления тромботических заболеваний и осложнений и улучшить качество их лечения и профилактики.

Список литературы

1. Reber G., de Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. // In: Quality in laboratory hemostasis and thrombosis. – Wiley-Blackwell, Sheffield, UK – 2009 – p. 99-109.
2. Ostrowski S.R., SГёrensen A.M., Larsen C.F. et al. Thrombelastography and biomarker profiles in acute coagulopathy of trauma: a prospective study. // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. - 2011 – N 19 – p.64.
3. Watts A.E., Fubini S.L., Todhunter R.J. et al. Comparison of plasma and peritoneal indices of fibrinolysis between foals and adult horses with and without colic. // Am J Vet Res. – 2011 - vol 72 – N 11 – p. 1535-1540.
4. Todd Tzanetos D.R., Yu C., Hernanz-Schulman M. et al. Prospective study of the incidence and predictors of thrombus in children undergoing palliative surgery for single ventricle physiology. // Intensive Care Med. – 2011 - N 7. p.930-938.

5. Tang X.H., Li Q., Lin W.H. et al. Establishment and evaluation of a modified plasma protamine paracoagulation test. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* - 2011 – vol 31 – N 9 – p.1626-1628.
6. Chen X, Feng M, Wang L, et al. The correlation analysis between dielectric parameters and haematological parameters in whole blood cell. // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2011 – vol 28 – N 4 – p. 694-697.
7. Zorlu A/, Yilmaz M.B., Yucel H. et al. Increased d-dimer levels predict cardiovascular mortality in patients with systolic heart failure. // *Thromb Thrombolysis.* - 2011 – N 8.- s 11239-011-0635-0
8. Mnonopi N., Levendal R.A., Davies-Coleman M.T. et al. The cardioprotective effects of marrubiin, a diterpenoid found in *Leonotis leonurus* extracts. // *J Ethnopharmacol.* – 2011 – vol 138 – N 1 – p. 67-75.
9. Hui S.-K. R., Mast A.E. D-Dimer. // *Clinical Laboratory News.* – 2009 – vol 35 – N 4 – p. 2-11.
10. Park Y.W., Koh E.J., Choi H.Y. Correlation between Serum D-Dimer Level and Volume in Acute Ischemic Stroke. // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2011 – vol 50 – N 2 – p. 89-94.
11. Olson O.D., Adcock D.M., Bush T.A. et al. Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease; approved guideline // *Clinical and Laboratory Standards institute.* // Wayne, Pennsylvania, USA – 2011 – 48 p.
12. Dempfle C.E. D-dimer testing and venous thromboembolism: four view points. // *J.Thromb.Haemost.* – 2005 – N 3 – p. 377-379.
13. Legnani C., Palareti G., Cosmi B. et al. Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. // *Haematologica* – 2008 – vol 93 – N 6 – p. 1059-1071.
14. Righini M., Perrier A., De Moerloose P. et al. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. // *J.Thromb.Haemost.* – 2008 – N 6 – p. 1059-1071.
15. New H., Byers C.G. Pulmonary thromboembolism. // *Compend Contin Educ Vet.* – 2011 – vol 33 – N 9 – p. 1-7.
16. Toh C.H., Hoots W.R. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on disseminated intravascular coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. // *J.Thromb.Haemost.* – 2007 – N 5 – p. 604-606.
17. Hyman D.M., Soff G.A., Kappel L.J. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. // *Oncology.* – 2011 – 81 – N 2 – p. 119-125.
18. Mahe I., Bergmann J.F., Chassany O. et al. A multicentric prospective study in usual care: D-dimer and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. // *Thromb Res.* - 2011 - N 12 - p. 116-119.
19. Ghanavatian S., Stein R.A., Atar D. et al. The course of D-dimer, high-sensitivity C-reactive protein and pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. // *Clin Lab.* – 2011 – vol 57 – N 9-10 – p. 771-776.

20. Robicsek O., Makhoul B., Klein E, et al. Hypercoagulation in chronic post-traumatic stress disorder. // *Isr Med Assoc J.* - 2011 – vol 13 – N 9 – p. 548-552.
21. Maksimovi M., Maksimov M., Gojni M. et al. Surgical treatment of ovarian cancer and early detection of venous thromboembolism. // *Eur J Gynaecol Oncol.* – 2011 – vol 32 – N 4 – p. 415-418.
22. Yoshida K., Wada H., Hasegawa M. et al. Monitoring for anti-Xa activity for prophylactic administration of Fondaparinux in patients with artificial joint replacement. // *Int J Hematol.* - 2011 - vol 94 – N 4 – p. 355-360.
23. Bansal S., Solanki S.L., Jain N. et al. Pneumothorax complicating pulmonary embolism after combined spinal epidural anesthesia in a chronic smoker with open femur fracture. // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2011 – vol 27 – N 3 – p.403-405.
24. Shimoyama Y., Sawai T., Tatsumi S. et al. [Examination of risk factors for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty]. // *Masui.* – 2011 – vol 60 – N 8 – p. 897-902.
25. Kusunoki M., Miyake K., Shindo T. et al. The incidence of deep vein thrombosis in Japanese patients undergoing endoscopic submucosal dissection. // *Gastrointest Endosc.* - 2011 – vol 74 – N 4 – p. 798-804.
26. Watanabe H., Madoiwa S., Sekiya H. et al. Predictive blood coagulation markers for early diagnosis of venous thromboembolism after total knee joint replacement. // *Thromb Res.* - 2011 – vol 128 - N 6 – p. 137-143.
27. Chen H., Zhou L., Meng L. et al. Coagulation and prothrombotic state parameters: a clinical analysis during early pregnancy. // *Ir J Med Sci.* - 2011 – vol 180 – N 4 – p. 813-817.
28. Васильев С.А., Еськин Н.А., Бернакевич А.И. Состояние системы гемостаза у пациентов, подвергшихся эндопротезированию тазобедренного сустава // *Анестезиология и реаниматология,* - 2009.- N 4.- с.10-15..
29. Suega K., Bakta I.M. Correlation between clinical stage of solid tumor and D dimer as a marker of coagulation activation. // *Acta Med Indones.* - 2011 – vol 43 – N 3 – p.162-167.
30. Smith K. Endoscopy: ESD is associated with a moderate risk of deep vein thrombosis that may be determined by D-dimer levels. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2011 – vol 8 - N10 – p. 538.
31. Racil H., Laaribi G., Cherif H. et al. Lung cancer with venous thromboembolism: clinical characteristics. // *Tunis Med.* - 2011 – vol 89 – N 7 – p. 616-620.
32. Aue G., Nelson. Lozier J. et al. Inflammation, TNFO± and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. // *Am J Hematol.* - 2011 - vol 86 – N 10 – p. 835-840.
33. Sakurada T., Kojima S., Oishi D. et al. Prothrombin fragment 1 + 2 (F1 + 2) in effluent is a useful marker for peritoneal permeability in peritoneal dialysis patients using neutral dialysate. // *Adv Perit Dial.* – 2011 -;vol 27 – p. 2-5.
34. Morii T., Mochizuki K., Tajima T. et al. D-dimer levels as a prognostic factor for determining oncological outcomes in musculoskeletal sarcoma. // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2011 – vol 12 – N 1 – p. 250.

35. Jimnez J.J., Iribarren J.L. Brouard M. et al. Safety and Effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. // *J Cardiothorac Surg.* - 2011 - vol 14 – N 6 – p. 138.
36. Pawlicki J., Cierpka L., Kręćil R. et al. Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. // *Transplant Proc.* - 2011 – vol 43 – N 8 – p. 3013-3017.
37. Yuan S., Zhou Y., Tan D. et al. Impact of heparin on coagulation index during the therapy of molecular adsorbent recirculating system in patients with liver failure. // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2011 – vol 36 – N 9 – p. 830-835.
38. Raffa S., Reverter J.C., Seijo S. et al. Hypercoagulability in Patients With Chronic Noncirrhotic Portal Vein Thrombosis. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2012 – vol 10 - N 1 – p. 72-78.
39. Kong H., Ding Z., Zhu X.C. et al. d-Dimer change in human acute pancreatitis as determined by serum triglyceride. // *Pancreas.* - 2011 – vol 40 – N 7 – p. 103-106.
40. Jin Q.H., He X.J., Li T.L. et al. Predictive value of serum cholinesterase for the prognosis of aged patients with systemic inflammatory response syndrome. // *Chin Med J (Engl).* – 2011 – vol 124 - N17 – p. 2692-2695.
41. Kenneth I., Ataga I.,* Julia E. et al. . Association of Coagulation Activation with Clinical Complications in Sickle Cell Disease // *PLoS One.* – 2012 – vol 7 – N 1- e29786
42. Соколова Н.А., Витковский Д.Л., Руцкина Е.А. и др. Агрегационная способность тромбоцитов, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и содержание D-димеров у больных с острым отравлением уксусной кислотой. // *Клин. Лаб. Диагност.* – 2011 - № 7 – с. 33-35.
43. Clark B.C., Manini T.M., Hoffman R.L. et al. Relative safety of 4 weeks of blood flow-restricted resistance exercise in young, healthy adults. // *Scand J Med Sci Sports.* - 2011 – vol 21 – N 5 – p. 653-662..
44. Кузихин Д.С., Маркин А.А., Моруков Б.В. Показатели системы гемостаза в ходе 105-дневного эксперимента по изоляции в гермокамере. // *Физиол. Человека* – 2011 - т 37 - № 3 – с. 129-131.
45. Cushman M., Folsom A.R., Wang L. et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. // *Blood* – 2003 – N 10 – p. 1243-1248.
46. Garcí-a-Berrocoso T., Fernandez-Cadenas I., Delgado P. et al. Blood biomarkers in cardioembolic stroke. // *Curr Cardiol Rev.* - 2010 – vol 6 – N 3 – p.:194-201.
47. Urano T., Suzuki Y. Parameters related to fibrinolysis and their meanings. // *Rinsho Byori.* - 2011 – vol 59 – N 7 – p. 703-708.
48. Kwiecinski J., Josefsson E., Jin T. Fibrinolysis is down-regulated in mouse collagen-induced arthritis, but its normalization does not alleviate the course of disease. *Inflamm Res.* - 2011 – vol 60 – N 11 – p. 1021-1029.

49. van Es J., Mos I., Douma R. et al. The combination of four different clinical decision rules and an age-adjusted D-dimer cut-off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded. // *Thromb Haemost.* – 2012 – vol 107 – N 1 – p. 167-171.
50. Lucassen W., Geersing G.J., Erkens P.M. et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. // *Ann Intern Med.* - 2011 – vol 155 – N 7 – p. 448-460.
51. Moores L.K., King C.S., Holley A.B. Current approach to the diagnosis of acute nonmassive pulmonary embolism. // *Chest.* - 2011 – vol 140 – N 2 – p. 509-518.
52. Warren D.J., Matthews S. Pulmonary embolism: investigation of the clinically assessed intermediate risk subgroup. // *Br J Radiol.* - 2012 - vol 85. – p. 37-43.
53. Prandoni P., Piovello C., Spiezia L. et al. Optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism. // *Indian J Med Res.* - 2011 – vol 134 – N 1 – p.15-21.
54. Gremmel T., Ay C., Seidinger D. et al. Soluble p-selectin, D-dimer, and high-sensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb. // *J Vasc Surg.* - 2011 – vol 54 (6 suppl) – p.48-55.
55. Hugli O, Aujesky D. The unresolved issue of false-positive D-dimer results in the diagnostic workup of pulmonary embolism. // *Rev Med Suisse.* - 2011 - vol 305 – N 7 - p. 1588-1592.
56. Huang X.X., Pang B.S., Yang Y.H. et al. Change of coagulation functions and its significance in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* - 2011 - vol 91 – N 22 – p. 1543-1545.
57. Oda K., Kawanami T., Yatera K. et al. A case of acute chronic respiratory failure due to fat embolism syndrome after the left femoral neck fracture. // *J UOEH.* - 2011 – vol 33 – N 3 – p. 255-261.
58. Wang Y., Liu Z.H., Zhang H.L. et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism at hospital discharge in patients with acute pulmonary embolism. // *J Thromb Thrombolysis.* – 2011 – vol 32 – N 4 – p. 410-416.
59. Dougu N., Takashima S., Sasahara E., et al. Predictors of Poor Outcome in Patients with Acute Cerebral Infarction // *J Clin Neurol.* – 2011 - vol 7 – N 4 – p. 197–202.
60. Liu F., Mu. J., Yuan Z. et al. Potassium supplement ameliorates salt-induced haemostatic abnormalities in normotensive subjects. // *Acta Cardiol.* – 2011 - vol 66 – N 5 – p. 635-639.
61. Rasmussen T.A., Tolstrup M., Melchjorsen J. et al. Evaluation of cardiovascular biomarkers In HIV-infected patients switching to abacavir or tenofovir based therapy. // *BMC Infect Dis.* – 2011 – N 11 – p. 267.
62. Zafren K., Feldman J., Becker R.J. et al. D-dimer is not elevated in asymptomatic high altitude climbers after descent to 5340 m: the Mount Everest Deep Venous Thrombosis Study (Ev-DVT). // *High Alt Med Biol.* - 2011 – vol 12 – N 3 – p. 223-227.

63. Komazaki Y., Sakakibara Y., Sakashita H. et al. Pulmonary thromboembolism with pulmonary tuberculosis. // *Kekkaku*. - 2011 – vol 86 – N 7 – p. 717-722.
64. Pieper C.F., Kraus V.B. et al. Relations of a Marker of Endothelial Activation (s-VCAM) to Function and Mortality in Community-Dwelling Older Adults. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. - 2011 – vol 66 – N 12 – p. 1369-1375.
65. Heath L., Ling S., Racz J. et al. Prospective, longitudinal study of plastic bronchitis cast pathology and responsiveness to tissue plasminogen activator. // *Pediatr Cardiol*. - 2011 – vol 32 – N 8 – p.1182-1189.
66. Bang O.Y., Seok J.M., Kim S.G. et al. Ischemic stroke and cancer: stroke severely impacts cancer patients, while cancer increases the number of strokes. // *J Clin Neurol*. – 2011 - vol 7 – N 2 – p. 53-59.
67. Юрченко Л.Н., Царегородцева Н.А., Кузьмин В.В. Активация внутрисосудистого микросвертывания крови у пациентов с атеросклеротической гангреной нижних конечностей // *Тромбоз гемостаз и реология*, 2008.- N 2.- с. 27-37.
68. Гачечиладзе Д.Г., Ахвледиани М.В., Воробьева Е.О. и др. Корреляция и оптимизация некоторых биохимических параметров при атеросклерозе сонных артерий. // *Ангиология и сосудистая хирургия*, - 2008.-N 2.- с. 27-30.