

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ Д-ДИМЕРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ КАК МАРКЕР ВЫСОКОГО РИСКА АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ

Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян*, О.М. Ансимова, П.Я. Довгалевский.

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росмедтехнологий, 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141.

Повышенный уровень D-димера в плазме крови как маркер высокого риска артериальных тромбозов

Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучинян*, О.М. Ансимова, П.Я. Довгалевский

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росмедтехнологий, 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141.

Рассматривается проблема оценки сердечно-сосудистого риска (ССР), в частности артериальных тромбозов. Предлагается использовать такие лабораторные показатели, как уровень липопротеинов в плазме, уровень глюкозы, уровни фибриногена, фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена, С-реактивного белка и др. Наряду с этим не прекращаются поиски новых маркеров повышенного ССР и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. D-димер, являясь продуктом деградации фибрина, отражает интенсивность течения процессов внутрисосудистого свертывания крови с формированием внутрисосудистых тромбов и последующего их лизиса. Обсуждается, может ли D-димер использоваться для оценки ССР и эффективности медикаментозного лечения.

Ключевые слова: атеросклероз, атеротромбоз, факторы риска, D-димер.

РФК 2008;4:80-84

Increased plasma level of D-dimer as a marker of high arterial thrombosis risk

N.V.Furman, N.F.Puchinjan*, O.M.Anсимова, P.J.Dovgalevsky

Saratov Research Institute of Cardiology of Rosmedtechnology, Chernyshevsky ul. 141, Saratov, 410028, Russia

Estimation of cardiovascular risk is discussed. Serum lipoproteins, glucose, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue-type plasminogen activator, C-reactive protein etc are offered for use as laboratory indicators. At the same time new markers of high cardiovascular risk are under development. D-dimer is a product of fibrin degradation and its plasma level reflects intensity of intravascular thrombosis and fibrinolysis. Plasma level of D-dimer as a tool for estimation of cardiovascular risk and pharmacotherapy efficacy is discussed.

Key words: atherosclerosis, thrombosis, risk factors, D-dimer.

Rational Pharmacother. Card. 2008;4:80-84

*Автор, которому следует направлять корреспонденцию (Corresponding author): E-mail: puchin@yandex.ru

Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в нашей стране намного превышает среднеевропейские показатели. Но и в экономически развитых странах ситуация с сердечно-сосудистой заболеваемостью (ССЗ) и смертностью далека от желаемой [1]. Уже сегодня ССЗ ответственны примерно за 50% смертей в странах Европы. По прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2020 г ИБС станет наиболее частой причиной потери трудоспособности и смерти [2, 3].

Основной целью лечения больных ИБС, согласно принципам ВОЗ, является улучшение качества жизни и профилактика осложнений (смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт), для чего необходимо оценивать риск развития этих осложнений [4].

В связи с этим активно изучается влияние кардиоваскулярных факторов риска на эпидемиологию ССЗ [5]. В последние годы показано наличие общих факторов риска для ССЗ, ожирения, сахарного диабета, бронхолегочных и других хронических неинфекционных заболеваний. Поэтому коррекция кардиоваскулярных факторов риска позволяет снизить заболеваемость и смертность не только от ССЗ, но и от целого ряда со-пряженных заболеваний [3].

Факторы риска ССЗ

Принимая во внимание многофакторную этиологию ССЗ, тесную сопряженность факторов риска друг с другом и их взаимопотенцирующее действие, целесо-

образно рассматривать их влияние на здоровье не дифференциально, а суммарно. Обобщение результатов крупных эпидемиологических исследований позволило сформулировать общепризнанную в настоящее время концепцию суммарного кардиоваскулярного риска, который определяется как интегральная функция всех известных факторов риска.

К сожалению, наличие у пациента нескольких факторов риска не становится основанием для профилактических вмешательств. В настоящее время активно со-поставляется эффективность различных профилактических стратегий, в частности первичной профилактики ССЗ на популяционном уровне и индивидуальной первичной профилактики ССЗ у лиц с высоким суммарным кардиоваскулярным риском. Результаты исследований свидетельствуют о предпочтительности популяционных профилактических программ с точки зрения соотношения затраты/эффективность [3].

Существует ряд общепризнанных факторов риска ССЗ, значение которых неоднократно подтверждено в многоцентровых исследованиях (табл. 1): пол, возраст, отягощенная наследственность, ожирение, артериальная гипертония, курение, гиперхолестеринемия [3].

Наряду с этим не прекращаются поиски новых, в том числе лабораторных, маркеров повышенного риска развития ССЗ и их осложнений. В качестве таких маркеров предлагается использовать содержание в плазме фибриногена, фактора Виллебранда (*vWF*), тканевого ак-

Таблица 1. Факторы риска ишемической болезни сердца (по [46])

Основные независимые факторы риска	Преклонный возраст Табакокурение Сахарный диабет Увеличение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопroteинов низкой плотности (ЛПНП) Низкий уровень ХС липопroteинов высокой плотности (ЛПВП) Артериальная гипертония
Дополнительные (обменные) факторы риска	Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке Повышение уровня липопротеина (а) в сыворотке Повышение уровня триглицеридов в сыворотке Увеличение маркеров воспаления (например, С-реактивного белка) Увеличение тромбогенной активности (например, гиперфибриногенемия) Низкие размеры частиц ЛПНП
Предрасполагающие факторы риска	Абдоминальный тип ожирения Этнические характеристики Семейный анамнез рано проявившейся ИБС Ожирение Низкий уровень физической активности Психосоциальные факторы

тиватора плазминогена, С-реактивного белка (СРБ), гомоцистеина и др. [6 – 11]. Однако определение этих показателей требует определенных материальных затрат, зависит от лабораторной методики и малоинформативно по сравнению с «общепризнанными» факторами риска. Поэтому пока нет однозначной точки зрения на возможность использования какого-либо из этих показателей в качестве дополнительного фактора риска [12, 13].

Механизмы тромбообразования

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии сердечно–сосудистых осложнений (ССО). В патогенезе ишемии миокарда, головного мозга, нижних конечностей и др. значительное место занимают воспаление и атеросклероз. Развивается повреждение сосудов с нарушением целостности интимы, замедлением кровотока, дисбалансом свертывающей и противосвертывающей системы и нарушением реологических параметров крови. При повреждении эндотелия происходит формирование тромба и, вследствие этого, критическое сужение просвета сосудов или его полное закрытие (частичная или полная окклюзия) [14].

В основе тромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов – ускоренный, турбулентный ток крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда. Это способствует повреждению эндотелия, развитию эндотелиальной дисфункции и «обнажению» одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов – коллагена. Тромбоциты вступают в

контакт с коллагеном, образуют тромбоцитарные конгломераты (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя белый тромб [15].

Формирующийся тромб стабилизируется за счет перехода фибриногена в нерастворимый фибрин. Одновременно активируется система фибринолиза, в частности фермент плазмин, который способен лизировать фибриновый каркас тромба. При расщеплении полимерного фибрина образуются более мелкие фрагменты – тримеры, D-димеры.

D-димер – предиктор высокого риска?

D-димер может считаться показателем кругооборота фибрина в крови. У здоровых людей его концентрация не превышает 500 нг/мл. Избыток D-димера свидетельствует об активации фибринолиза, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина [15].

Определение уровня D-димера нашло широкое применение в клинической практике с целью диагностики тромбозов глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболий легочной артерии [17 – 21].

Повышение уровня D-димера не может само по себе служить убедительным доказательством наличия у больного тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК), так как очень многие заболевания или клинические ситуации могут приводить к положительным результатам анализа на D-димер [20, 22, 23]. К непатологическим факторам, способствующим повышению уровня D-димера, относятся, например, курение, пожилой возраст, послеоперационные состояния и инвазивные манипуляции, такие как установка периферического венозного катетера.

К патологическим факторам, повышающим концентрацию D-димера в крови, относятся травматические повреждения, презклампсия, злокачественные новообразования, инфекционные процессы, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, артериальные и венозные тромбоэмболии, фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, острые желудочно-кишечные кровотечения.

В связи с этим в диагностике ТЭЛА более важную роль играет отрицательная диагностическая значимость теста на D-димер, которая отражает отношение числа истинно отрицательных результатов к общему числу отрицательных результатов [24].

Показатели кинетики D-димера предлагается использовать для определения оптимальной продолжительности терапии оральными антикоагулянтами у пациентов с венозными тромбозами. Сохранение повышенных значений D-димера в плазме через 1 мес после прекращения терапии антикоагулянтами достоверно повышает риск повторных серьезных тром-

ботических осложнений [25].

При атеросклерозе и ИБС происходит формирование внутрисосудистых тромбов; поэтому очень часто у больных ИБС отмечается повышенный уровень факторов свертывания крови (протромбин, фибриноген, vWF, активатор плазминогена) [26]. В то же время при условии нормального функционирования фибринолитической системы постоянно должны происходить и процессы разрушения фибрина и образования фрагментов фибрин-полимера.

Определение уровня D-димера в плазме может иметь определенное значение для оценки риска инфаркта миокарда в популяции относительно здоровых людей [27, 28] и даже наличия ИБС [29]. Повышенный уровень D-димера может определяться у родственников первой степени родства больных с верифицированной ИБС [30].

Считается доказанным, что уровень D-димера в плазме непосредственно отражает наличие атеросклеротического поражения сосудов, а количественное значение этого показателя коррелирует с выраженностью атеросклероза. Индивидуальные отличия в степени повышения D-димера у некоторых больных могут быть объяснены разной степенью активности системы фибринолиза [31].

В 2004 г были опубликованы результаты крупного исследования MONICA, в ходе которого было обследовано 4800 пациентов [32]. В этом исследовании была сделана попытка выявить дополнительные факторы риска ИБС, помимо широко известных (гиперхолестеринемия, гипертония, курение, избыточная масса тела). Были проанализированы результаты 10-летнего наблюдения за пациентами, оценивалась частота развития тромботических событий.

Показано, что уровень vWF, фибриногена (у мужчин), D-димера (у женщин) могут быть использованы для оценки риска сосудистых событий. Авторами было высказано предположение, что эти биохимические показатели отражают степень риска в большей степени, чем уровень общего холестерина или курение.

В этом исследовании уровень D-димера обладал прогностической значимостью только у женщин. Однако в ряде других крупных исследований была показана независимость данного показателя от половой принадлежности.

В исследовании Cardiovascular Health Study (CHS) анализировалось влияние показателей активации фибринолиза (D-димер, ингибитор активации плазминогена, комплекс плазмин-антiplазмин) на риск развития инфаркта миокарда [33]. При наблюдении за группой здоровых людей старше 65 лет (5201 обследованных, период наблюдения 2,4 года) удалось установить, что повышенный уровень D-димера является независимым предиктором развития инфаркта мио-

карда или внезапной коронарной смерти. Повышение уровня D-димера больше 120 нг/мл увеличивало риск инфаркта миокарда/внезапной смерти в 2,5 раза. При этом уровень D-димера не был связан с другими факторами риска (в частности с маркерами воспаления); не имелось и половых различий в его распределении.

В исследовании Physicians Health Study (PHS) при наблюдении за группой здоровых молодых мужчин в течение 60,2 мес повышенный уровень D-димера (≥ 107 нг/мл) ассоциировался с увеличением риска инфаркта миокарда в 2,02 раза. Это дало основание предположить, что уровень D-димера является независимым предиктором развития тромботических событий [28].

A.J. Moss и соавт. [34], обобщив данные 4-летнего наблюдения за 1045 пациентами, перенесшими инфаркт миокарда, оценили возможность использования биохимических показателей и показателей системы гемостаза (D-димер, vWF, ингибитор активатора плазминогена-1, VII и VIIa факторы свертывания крови, аполипопротеин-A, аполипопротеин-B, холестерин, триглицериды, липопротеины низкой и высокой плотности, инсулин) для оценки степени риска повторных тромботических состояний. Было обнаружено, что только уровни D-димера и аполипопротеинов отражают степень риска повторных коронарных событий. Подчеркивалось, что каждый фактор имел независимый от других уровень; при этом сочетание повышенных уровней нескольких факторов приводило к значительному увеличению степени риска (в 8,4 раза).

Прогностическое значение D-димера как маркера повышенного риска развития ИБС анализировалось в ряде крупных исследований: Physicians Health Study (22071 человек), Caerphilly Study (2188 человек), Speedwell Study (1690 человек), ARIC Study (1018 человек). В ходе исследований было установлено, что у практически здоровых лиц (в возрасте от 40 до 67 лет) риск развития ИБС возрастает в 2-4 раза при исходном уровне D-димера, соответствующем верхним интервалам распределения по сравнению с нижними.

В ходе Caerphilly Study [35] было установлено, что все изучаемые показатели (D-димер, тканевой активатор плазминогена (ТАП), ингибитор активатора плазминогена -1, vWF, фибриноген, вязкость, количество тромбоцитов) в той или иной степени отражают риск развития ИБС у практически здоровых людей. При этом уровень D-димера являлся независимым предиктором ИБС. Повышение уровня ТАП также ассоциировалось с более высоким риском ИБС, что объяснялось связью уровня ТАП с липидным профилем. Все остальные показатели также коррелировали с повышенным риском развития ИБС, и их уровень повышался с возрастом, при курении, избыточной массе тела. Было отмечено, что у бросивших курить лиц повышенный уровень D-ди-

мера несколько снижался, однако сохранялся более высоким, чем у некурящих. Это объяснялось авторами уже имеющимися в сосудах атеросклеротическими изменениями. Кроме того, отмечалось повышение уровня D-димера при недостаточной физической активности у хронических больных. Авторами сделан вывод, что уровень D-димера может являться независимым предиктором развития ИБС, он не коррелировал ни с одним из других изучаемых показателей.

В Speedwell Study [36] изучалась связь процессов воспаления и фибринообразования. Впервые было показано, что уровень D-димера прямо коррелирует с уровнем СРБ, а диагностическая значимость уровня D-димера сохранялась при учете и других классических факторов риска ИБС.

ARIC Study показало наибольшую прогностическую роль уровня D-димера в оценке риска ИБС. Так, повышенный его уровень ассоциировался с увеличением риска ИБС в 4,2 раза, а повышенный уровень плазминогена – лишь в 2,4 раза. Уровень протромбиновых фрагментов 1+2 (F1+2) не коррелировал с риском ИБС [37].

В 2001 г Oldgren и соавт. [38] при наблюдении за больными с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST показали, что исходные уровни молекулярных маркеров коагуляционной активности (F1+2, фибрин, комплекс тромбин-антитромбин, D-димер) помогают выявлять пациентов с повышенной тромбогенной активностью. Длительное наблюдение (в среднем, в течение 29 мес) показало, что повышенный уровень D-димера связан с более высокой смертностью. Положительная динамика уровня маркеров коагуляционной активности на фоне терапии антикоагулянтами отражала эффективность лечения и уменьшала госпитальную летальность.

Koenig и соавт. [29] в ходе исследования случай-контроль установили, что у больных ИБС уровень D-димера выше, чем у здоровых добровольцев. При этом подчеркивалась независимость уровня D-димера от других показателей крови.

Danesh и соавт. [27] провели мета-анализ результатов, накопленных к 2001 г. У пациентов с повышенным уровнем D-димера риск ИБС увеличивался в 1,67 раза. При включении в аналитическую модель других классических факторов риска (курение, вес, возраст) и социально-экономического статуса степень риска несколько возрастила (до 1,79). При этом уровень D-димера положительно коррелировал с уровнем СРБ, но не был связан с курением, липидным профилем и артериальным давлением.

Известно, что у пациентов с фибрилляцией предсердий часто отмечается повышение уровня маркеров деградации тромбина и активации тромбоцитов, но прогностическая роль этих маркеров в развитии мозгового инсульта не изучалась. W.M. Feinberg и соавт. [39]

проанализировали частоту развития тромбоэмболических осложнений среди 1531 пациента с фибрилляцией предсердий, получавших антикоагулянты (варфарин) или антагреганты (аспирин). Исследователи пришли к выводу, что повышенный уровень маркеров кругооборота тромбина ассоциируется с клиническими факторами риска мозгового инсульта.

S. Kamath и соавт. [40] провели подобное исследование с участием 238 пациентов. Авторы пришли к выводу, что активация тромбоцитов вносит лишь минимальный вклад в развитие тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. В то же время сохраняющийся повышенный уровень D-димера может служить критерием для выделения этих пациентов в группу очень высокого риска.

В ряде исследований анализировалась возможная прогностическая значимость уровня D-димера для больных, перенесших ишемический мозговой инсульт. В ходе проспективного исследования [41] с участием пациентов, впервые перенесших ишемический мозговой инсульт, оценивалось влияние маркеров воспаления (СРБ), показателей гемостаза (фибриноген, D-димер), проводимой антитромботической терапии (аспирин, тиклопидин) на отдаленный прогноз. Отмечено, что повышенные уровни СРБ, фибриногена и D-димера в первые 24 ч после перенесенного ишемического инсульта ассоциируются с повышенной частотой новых сосудистых событий. При этом высокие концентрации D-димера повышали риск сосудистых событий на 36%. В то же время отмечалось, что наиболее четким и простым предиктором будущих сосудистых событий является повышенный уровень СРБ. Пациенты с повышенным уровнем СРБ имели в 4 раза более высокий риск развития фатальных и нефатальных сосудистых событий. Использование тиклопидина в антитромботической терапии позволяло снизить риск развития сосудистых событий в группах пациентов с нормальным и пониженным уровнем СРБ. В группе пациентов с повышенным уровнем СРБ ($> 33 \text{ мг/л}$) не наблюдалось достоверного снижения риска. Предложено использовать динамику уровней СРБ, D-димера и фибриногена для оценки эффективности проводимой антитромботической терапии.

В ходе исследования PROGRESS была предпринята попытка проанализировать связь маркеров воспаления и коагуляции с риском возникновения повторного мозгового инсульта [42]. Были обследованы 1773 пациента с ишемическим и геморрагическим инсультами. Повышенные уровни фибриногена и СРБ ассоциировались с высоким риском повторного ишемического инсульта, в то время как повышение уровня D-димера негативно сказывалось на риске возникновения повторного геморрагического инсульта.

По данным M. Barber и соавт. [43], выявление па-

циентов с перенесенным ишемическим инсультом, имеющих повышенный уровень D-димера, позволяет определить сроки интервенционного вмешательства у пациентов с высоким риском ранних осложнений.

Учитывая, что D-димер – специфический продукт расщепления поперечно-сшитого (нерасторимого) фибринна, динамика его уровня в крови отражает процесс образования и разрушения уже имеющегося тромба. Предполагается, что нарастание уровня D-димера можно использовать для определения эффективности проведенного тромболизиса [44]. Раннее нарастание концентрации D-димера после проведенного тромболизиса совпадало с более ранним наступлением реперфузии миокарда и ассоциировалось с сохранной функцией левого желудочка сердца.

Нормализация уровня D-димера в плазме у пациентов с острым инфарктом миокарда (как спонтанная, так и достигнутая с помощью фармакологического

вмешательства) ассоциируется со снижением риска повторных тромботических событий [45]. У пациентов с сохраняющимся повышенным уровнем D-димера, по-видимому, целесообразно проведение более агрессивной антитромбоцитарной терапии.

Заключение

Таким образом, определение концентрации D-димера является перспективным направлением в профилактической кардиологии. Существуют патологические состояния, для которых определение уровня D-димера является обязательным. Преимущества данного показателя перед другими показаны во многих отечественных и зарубежных исследованиях. Однако его роль в качестве предиктора высокого риска ССО требует дальнейших исследований.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России. Кардиоваск тер профилакт. 2005;3(1):4-9.
2. Murray C.J., Lopez A.D. Global mortality, disability, and contribution of risk factors: global burden of disease study. Lancet. 1997;349:1436-42.
3. Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2007;(12):4-9.
4. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular risk : (WHO/ISH cardiovascular risk prediction charts for the European Region). Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241547260_eng.pdf
5. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97(18):1837-47.
6. Hennekens C.H. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. Circulation. 1998;97(11):1095-102.
7. Zafiris J.H. Atherosclerosis, thrombosis, and inflammatory risk factors, from history and the laboratory to real life. Eur Heart J. 2005;26(4):317-8.
8. Yarnell J.W.G., Patterson C.C., Sweetnam P.M., et al. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. Eur Heart J. 2004; 25(12): 1049-56.
9. Оганов Р.Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В. Болезни сердца: руководство для врачей. Под ред. Оганова Р.Г. и Фоминой И.Г. М.: Литтерра. 2006. С. 35-72.
10. Ware J.H. The limitations of risk factors as prognostic tools. N Engl J Med. 2006;355:2615-7.
11. Wang T.J., Gona P., Larson M.G. et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2006;355:2631-9.
12. Smulders Y.M., Thijss A., Twisk J.W. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. Eur Heart J. 2008;29:436-40.
13. Wang T.J. New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful? Eur Heart J. 2008;29:441-4.
14. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура; 1999.
15. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно–сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии. РМЖ. 2005;7(13): 433-40.
16. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 1999.
17. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективные направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца. Кардиология. 1996;(5):4-10.
18. Komarow A., Panchenko E., Dobrovolsky A., et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. Eur Heart J. 2002;23:1309-16.
19. Никитин А.В., Ипатов П.В., Фурсов А.Н. и др. Тромбоэмболия легочной артерии и тромбофилии: оптимизация диагностики и лечения. Клин мед. 2006,(6):21-4.
20. Папаян Л. П., Князева Е. С. Д-димер в клинической практике: Пособие для врачей. М.: Инсайт полиграфик, 2002.
21. Fancher T.L., White R.H., Kravitz R.L. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. BMJ. 2004;329:821-4.
22. Wakai A., Gleeson A., Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. Emerg Med J 2003;20:319-25.
23. Федоткина Ю.А., Добровольский А.Б., Кропачева Е.С. и др. Диагностическое и прогностическое значение D-димера в клинике внутренних болезней. Тер арх. 2003,(12):66-9.
24. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2000;21:1301-36.
25. Palareti G., Cosmi B., Legnani C., et al. D-dimer testing to determine the duration of anti-coagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355:1780-9.
26. Andreotti F., Becker R.C. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. Circulation. 2005;111:1855-63.
27. Danesh J., Whincup P., Walker M., et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease. prospective study and meta-analysis. Circulation. 2001;103:2323-7.
28. Ridker P.M., Hennekens C.H., Cerskus A., Stampfer M.J. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation. 1994;90:2236-40.
29. Koenig W., Rothenbacher D., Hoffmeister A. et al. Plasma fibrin D-dimers levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:1701-5.
30. Mills J.D., Mansfield M.W., Grant P.J. Tissue plasminogen activator, fibrin D-dimer, and insulin resistance in the relatives of patients with premature coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:704-9.
31. Tataru M.-C., Heinrich J., Junker R., et al. D-dimer in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. Eur Heart J. 1999;20:1493-502
32. Yarnell J., McCrum E., Rumley A., et al. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study. Eur Heart J. 2005;26:332-42.
33. Cushman M., Lemaitre R.N., Kuller L.H., et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:493-8.
34. Moss A.J., Goldstein R.E., Marder V.J., et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. Circulation. 1999; 99:2517-22.
35. Yarnell J.W., Sweetnam P.M., Rumley A., Lowe G.D. Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease : the Caerphilly Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:271-9.
36. Lowe G.D., Yarnell J.W., Rumley A., et al. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(4):603-10.
37. Folsom A.R., Aleksic N., Park E., et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:611-7.
38. Oldgren J., Linder R., Grip L., et al. Coagulation activity and clinical outcome in unstable coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21: 1059-64.
39. Feinberg W.M., Pearce L.A., Hart R.G., et al. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation: correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study. Stroke. 1999;30:2547-53.
40. Kamath S., Blann A.D., Chin B.S., et al. A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy. Eur Heart J. 2002;23:1788-95.
41. Napoli D.M., Papa F. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. Stroke. 2002;33:1763-71.
42. Woodward M., Lowe G.D.O., Campbell D.J., et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. Stroke. 2005;36:2143-7.
43. Barber M., Langhorne P., Rumley A., et al. D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke. Stroke. 2006;37:1113-5.
44. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Тенектеплаза. Первый опыт применения в Российской Федерации. Сердце. 2006; 5(6):284-6.
45. Christersson C., Oldgren J., Bylock A., et al. Early decrease in coagulation activity after myocardial infarction is associated with lower risk of new ischaemic events: observations from the ESTEEM trial. Eur Heart J. 2007;28:692-8.
46. Диагностика и лечение в кардиологии. Под редакцией Майкла Х. Кроуфорда; Пер. с англ. М.: Медпресс-информ; 2007.