

Риск развития повторных тромботических событий у больных с острым коронарным синдромом и высоким уровнем Д-димера в плазме крови

Панина А. В.^{1*}, Пучиньян Н. Ф.¹, Довгалецкий Я. П.², Фурман Н. В.¹,
Долотовская П. В.¹, Малинова Л. И.¹

¹ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского». Саратов, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь уровня Д-димера плазмы крови и возможного риска развития тромботических осложнений у больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В исследование были включены 70 пациентов в возрасте 34–88 лет, находившихся на лечении в отделении неотложной кардиологии с диагнозом ОКС.

Результаты. За период наблюдения тромботические осложнения были зафиксированы у 12 (17%) пациентов. У 3 пациентов течение инфаркта миокарда осложнялось рецидивом, у 9 была зафиксирована повторная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Пациенты были разделены на 4 квантили в зависимости от уровня Д-димера: 25% – 136 нг/мл, МЕ=1250 нг/мл, 75% – 2930 нг/мл. Повышенный уровень Д-димера плазмы крови, соответствующий 3 квантилю распределения, у пациентов, перенесших ОКС, ассоциируется с повышением риска развития повторных тромботических событий в ~ 1,5 раза.

Заключение. Уровень Д-димера плазмы крови может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений у больных, перенесших ОКС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеротромбоз, Д-димер, высокий коронарный риск.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 26-31

Поступила 25/10–2012

Принята к публикации 16/12–2012

Risk of recurrent thrombotic events in patients with acute coronary syndrome and high plasma levels of D-dimer

Panina A. V.^{1*}, Puchinyan N. F.¹, Dovgalevskiy Ya. P.², Furman N. V.¹, Dolotovskaya P. V.¹, Malinova L. I.¹

¹Saratov Research Institute of Cardiology; ²V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Aim. To study the association of plasma D-dimer levels and the risk of thrombotic events in patients hospitalised with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 70 patients, aged 34-88 years, who were admitted to the Acute Coronary Care Unit with the ACS diagnosis.

Results. During the follow-up period, thrombotic events were registered in 12 patients (17%). Three patients with myocardial infarction (MI) suffered recurrent MI. Nine patients were rehospitalised with the unstable angina (UA) diagnosis. All participants were divided into quartiles by the

levels of D-dimer (25% percentile 136 ng/ml; median 1250 ng/ml; and 75% percentile 2930 ng/ml). High plasma levels of D-dimer (third quartile) were associated with a 1,5-fold increase in the risk of recurrent thrombotic events among ACS patients.

Conclusion. In ACS patients, plasma D-dimer levels could be regarded as one of the additional risk factors of thrombotic events.

Key words: coronary heart disease, atherothrombosis, D-dimer, high coronary risk.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 26-31

Считают доказанным, что уровень Д-димера в плазме крови непосредственно отражает наличие атеросклеротического поражения сосудов, а его количественное значение коррелирует с выраженностью атеросклероза. Индивидуальные отличия в уровне повышения Д-димера у некоторых больных могут быть объяснены раз-

ной степенью (ст.) активности системы фибринолиза [1].

Существуют данные, что оценка уровня Д-димера плазмы крови может иметь определенное значение для установления риска инфаркта миокарда (ИМ) в популяции относительно здоровых людей [2–5] и даже свидетельствовать о наличии ишемиче-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: 8 (917) 210-00-00

e-mail: arina-new2010@yandex.ru

[Панина А. В.^{1*} – аспирант, Пучиньян Н. Ф.¹ – к. м.н., н. с. лаборатории атеросклероза и ишемической болезни сердца, Довгалецкий Я. П.² – д. м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Фурман Н. В.¹ – к. м.н., зав. лабораторией неотложной кардиологии, Долотовская П. В.¹ – к. м.н., н. с. лаборатории неотложной кардиологии, Малинова Л. И.¹ – д. м.н., зав. лабораторией атеросклероза и ишемической болезни сердца].

ской болезни сердца (ИБС) [6, 7]. Повышенный уровень Д-димера может определяться также у родственников (первой степени родства) больных с верифицированной ИБС [8, 9].

В ряде работ продемонстрировано, что повышенный уровень Д-димера у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), ассоциируется с повышенным риском осложнений и развития повторных тромботических событий [7, 10].

Однако окончательно вопрос о пользе определения уровня Д-димера у больных, госпитализированных по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), не решен. Обладая средними значениями чувствительности и специфичности, Д-димер может быть полезным в диагностике риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у госпитализированных больных с различными ССЗ, но требуется дальнейшее накопление данных [11].

Цель исследования — изучить взаимосвязь уровня Д-димера плазмы крови и возможного риска развития тромботических осложнений у больных, госпитализированных с ОКС.

Материалы и методы

В исследование были включены 70 пациентов (56 мужчин и 14 женщин) в возрасте 34–88 лет (средний возраст $62,4 \pm 11,1$), находившихся на лечении в отделении неотложной кардиологии с диагнозом ОКС (таблица 1).

Критерии включения: ОКС не позднее 24 ч от момента развития ангинозного приступа; возраст >18 лет.

Критерии исключения: прием нестероидных противовоспалительных средств в течение последних 30 сут. (кроме аспирина в дозе 75–325 мг, назначенного для вторичной профилактики ИБС), большие и малые хирургические вмешательства в течение последней нед., злокачественные парапротеинемии, семейные или индивидуальные случаи нарушения свертываемости крови, содержание тромбоцитов $\leq 150 \cdot 10^3/\text{л}$ или $\geq 450 \cdot 10^3/\text{л}$, концентрация гемоглобина (Hb) $<95 \text{ мг/л}$, миелопролиферативные нарушения или случаи гепарин-индуцированной тромбоцитопении, сахарный диабет (СД) в стадии декомпенсации.

У 17 (24,28%) пациентов, поступивших по поводу ОКС, в анамнезе отмечался перенесенный ИМ. 25 (35,71%) пациентам ранее уже назначалась антитромбоцитарная терапия, и они ее принимали.

У ряда пациентов выявлены клинические состояния, которые можно расценивать как факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО). 28 (40%) пациентов являлись на момент включения в исследование курильщиками, у 42 (60%) была диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 23 (32,85%) — гиперхолестеринемия (ГХС), у 7 (10%) — СД.

По результатам клинического обследования, 15 пациентам выставлен диагноз нестабильной стенокардии (НС), 15 пациентам — ИМ \downarrow ST, 40 пациентам — ИМ \uparrow ST.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось стандартное клиническое обследование [12, 13] с определением дополнительно уровня Д-димера плазмы крови спустя 72 ч от момента развития болевого приступа.

Всем пациентам была назначена терапия, соответствующая действующим клиническим рекомендациям [12, 13].

В случае ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС \uparrow ST) проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) препаратами тканевого активатора плазминогена (ТАП): альтеплазой или рекомбинантной проурокиназой.

65 (92,85%) пациентам была назначена антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК), 56 (80%) пациентов получали двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) — АСК+клопидогрел. Антикоагулянтная терапия (АКТ) проводилась 62 (88,57%) пациентам. 64 (91,42%) пациента принимали β -адреноблокаторы (β -АБ), 66 (94,28%) — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и 64 (91,42%) — статины. Ряду пациентов назначались по показаниям диуретики и нитраты.

Индивидуально для каждого пациента рассчитывался прогностический индекс GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Прогностический индекс GRACE учитывает следующие показатели пациентов с ОКС: возраст больных, ст. сердечной недостаточности (СН) при поступлении (класс Killip), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и систолическое артериальное давление (САД) при поступлении, уровень креатинина (Кр), повышение уровня биомаркеров некроза миокарда, смещение сегмента ST на ЭКГ, а также остановку кровообращения в момент поступления. Индекс оценивали в долях вероятности наступления неблагоприятного события — смерти за время пребывания в стационаре или совокупности смертельного исхода и ИМ в течение 12 мес.

Через 12 мес. с момента заболевания устанавливались телефонные контакты с пациентами или с родственниками пациентов. Анализировались случаи возникновения тромботических осложнений: эпизоды НС, ИМ, инсульт (МИ), сердечно-сосудистая смерть.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Анализ полученных данных производился с расчетом средних значений непрерывных величин и их стандартного отклонения. Сравнение между двумя зависимыми выборками проведено с помощью теста Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использован тест Манна-Уитни. Для изучения взаимосвязи качественных и порядковых признаков в гр. использовались таблицы сопряженности 2×2 , определены относительные риски (ОР), повышение относительного риска (ПОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). В качестве метода классификации признаков и прогнозирования тромботических осложнений использовался дискриминантный анализ с построением классификационной матрицы. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

За период наблюдения тромботические осложнения были зафиксированы у 12 (17%) пациентов. У 3 пациентов течение ИМ осложнялось рецидивом, у 9 пациентов зафиксирована повторная госпитализация по поводу НС.

Распределение уровня Д-димера не подчинялось закону нормального распределения (рисунок 1).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Общее количество пациентов, n (%)	70 (100)
Мужчины, n (%)	56 (80)
Женщины, n (%)	14 (20)
ИМ \uparrow ST, n (%)	40 (57,14)
ИМ \downarrow ST, n (%)	15 (21,43)
НС, n (%)	15 (21,43)
Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%)	17 (24,8)
Перенесенный МИ, ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (5,7%)
Постоянный прием антитромбоцитарных препаратов, n (%)	25 (35,71)
Курение, n (%)	28 (40)
АГ, n (%)	42 (60)
Гиперлипидемия, n (%)	23 (32,85)
СД, n (%)	7 (10)

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2

Классификационная матрица

Событие	%	Благоприятный прогноз, (n)	Развитие осложнений, (n)
Предсказанный благоприятный прогноз	100	58	0
Предсказанные осложнения	71	3	9
Всего	97	58	9

У пациентов с ИМ \uparrow ST достоверно чаще регистрировался повышенный уровень Д-димера плазмы крови, по сравнению с пациентами с НС и ИМ \downarrow ST (рисунок 2). Повышенный уровень Д-димера плазмы крови у пациентов с \uparrow ST, по-видимому, связан, во-первых, с большим объемом тромбообразования, а во-вторых, с проведением эффективной ТЛТ, вследствие быстрого лизиса тромба, которая могла приводить к повышению уровня Д-димера [14].

Пациенты были разделены на 4 квартиля в зависимости от уровня Д-димера: 25% — 136 нг/мл, МЕ=1250 нг/мл, 75% — 2930 нг/мл. 4 квартиль преимущественно составили пациенты с ИМ \uparrow ST, у которых была выполнена ТЛТ.

Было выявлено, что у пациентов, относящиеся к 2 верхним квартилям, чаще развивались тромботические осложнения — 8 событий: 3 рецидива ИМ и 5 эпизода НС — 19,5%, по сравнению с пациентами, отнесенным к нижним квартилям: 4 эпизода НС — 13,8%, — ПОР 0,06 ДИ 95% 0,05–0,07. При этом у 27,8% пациентов с уровнем Д-димера, укладывающимся в 3-й квартиль, регистрировались атеротромботические осложнения чаще, чем у пациентов, отнесенных к нижним квартилям — ПОР 0,14; ДИ 95% 0,11–0,18. В то же время, у пациентов, отнесенных к 4-му квартилю, частота осложнений составила 13% (рисунок 3), что, возможно, объясня-

ется ранним пиком уровня Д-димера у этих больных вследствие успешности ТЛТ [14], и сопоставимо с 1-м квартилем уровень тромботических осложнений.

Был проведен дискриминантный анализ и создана классификационная матрица, включающая индивидуальный индекс GRACE и уровень Д-димера (таблица 2). Из 12 развившихся осложнений, по данным дискриминантного анализа удалось предсказать 9 случаев, в то же время у 58 пациентов с предсказанным благоприятным исходом не наблюдалось развития атеротромботических осложнений. Было выявлено, что при использовании выбранных ФР, можно со 100% достоверностью выявить пациентов с благоприятным клиническим прогнозом, и с вероятностью в 75% выявить пациентов с высоким риском тромботических событий.

Обсуждение

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии различных ССО. В патогенезе ишемических болезней органов и систем человеческого организма — ИБС, ишемического МИ, гангрены конечностей и других нарушений кровоснабжения органов и тканей — значительное место занимают воспалительные и атеросклеротические повреждения сосудов с нарушением целостности интимы, замедление кровотока, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем и нарушение реологических параметров крови. При повреждении эндотелия сосудов различной этиологии происходит формирование тромба и, вследствие этого, критическое сужение просвета сосудов или его полное закрытие — частичная или полная окклюзия [15].

В основе макро- и микротромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов — наличие ускоренного, турбулентного тока крови в суженном атеросклеротической бляшкой (АБ) участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия, с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), и “обнажению” коллагена, одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, в частности с главным стимулятором адгезии — коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя белый тромб [16].

Формирующийся в кровеносных сосудах тромб стабилизируется за счет перехода фибриногена в нерастворимый фибрин. В то же время, активируется система фибринолиза, в частности фермент плазмин, который способен лизировать фибриновый каркас тромба. При расщеплении молекул фибрин-полимера образуются более мелкие фрагменты — тримеры, Д-димеры. Д-димер может счи-

таться показателем кругооборота фибрина в крови. У здоровых людей концентрация Д-димера не превышает 500 нг/мл. Избыток Д-димера свидетельствует об активации фибринолиза, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина [17].

При атеросклерозе и ИБС происходит формирование внутрисосудистых тромбов, поэтому очень часто у больных ИБС отмечается повышенный уровень факторов свертывания крови: протромбин, фибриноген, фактор Виллебранда, активатор плазминогена [18]. В то же время, при условии нормального функционирования фибринолитической системы, постоянно должны идти и процессы разрушения фибрина и образования фрагментов фибрин-полимера.

В исследовании CHS (Cardiovascular Health Study) анализировались влияние показателей активации фибринолиза — Д-димер, ингибитор активации плазминогена, комплекс плазмин-антиплазмин, на риск развития ИМ. На основе наблюдения за группой здоровых лиц >65 лет (n=5201), период наблюдения 2,4 г.), удалось установить, что повышенный уровень Д-димера являлся независимым предиктором развития ИМ или внезапной коронарной смерти [5]. Повышение уровня Д-димера >120 нг/мл увеличивало риск ИМ/внезапной смерти в 2,5 раза.

При этом в исследуемой гр. уровень Д-димера никак не был связан с другими ФР, в частности с маркерами воспаления, отсутствовали половые различия в его распределении [5].

В исследовании PHS (Physicians Health Study), при наблюдении за гр. здоровых молодых мужчин в течение 60,2 мес., повышенный уровень Д-димера ≥ 107 нг/мл ассоциировался с увеличением риска будущего ИМ в 2,02 раза, что дало авторам исследования основание предположить, что уровень Д-димера может являться независимым предиктором развития тромботических событий [19].

В ходе проведенных исследований практически здоровых лиц в возрасте 40–67 лет, было установлено, что риск развития ИБС был в 2–4 раза выше при исходном уровне Д-димера, соответствующем верхним интервалам распределения по сравнению с нижним.

В ходе Caerphilly Study [8] было установлено, что все изучаемые гемостатические показатели: Д-димер, тканевой активатор плазминогена (ТАП), ингибитор активатора плазминогена-1, фактор Виллебранда, фибриноген, вязкость, количество тромбоцитов, отражают в той или иной ст. риск развития ИБС у практически здоровых людей.

При этом уровень Д-димера являлся независимым предиктором ИБС. Повышение уровня ТАП также ассоциируется с более высоким риском ИБС, что объясняется связью уровня ТАП с липидным профилем. Все остальные показатели также коррелируют с риском ИБС и их уровень повышается с возрастом, при курении, избыточной массе тела (ИзМТ). Было отмечено, что у бросивших курить лиц повышенный уровень Д-димера несколько снижается, однако сохраняется на более высоком уровне, по сравнению с некурящими, что объяснялось авторами уже имеющимися в сосудах атеросклеротическими изменениями. Кроме этого, отмечалось повышение уровня Д-димера при низкой физической активности (НФА), у хронических больных.

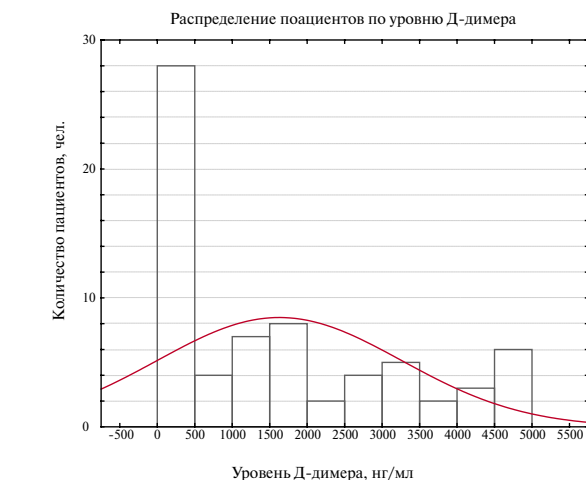


Рис. 1 Распределение уровня Д-димера плазмы крови в исследуемой гр. пациентов. ME=1250 нг/мл, 25% — 136 нг/мл, 75% — 2930 нг/мл.

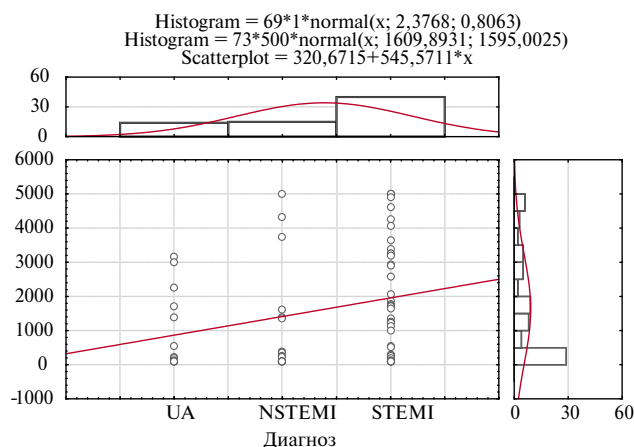


Рис. 2 Уровень Д-димера плазмы крови у пациентов с различными типами ОКС.

Примечание: ИА (Unstable Angina) — нестабильная стенокардия, NSTEMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction) — ИМ без подъема сегмента ST, STEMI (ST segment elevation myocardial infarction) — ИМ с подъемом сегмента ST.

Сделан вывод, что уровень Д-димера может являться независимым предиктором развития ИБС, т. к. не было обнаружено корреляции ни с одним другим из изучаемых показателей.

В Speedwell Study [20] изучалась взаимосвязь между процессами воспаления и фибринообразования.

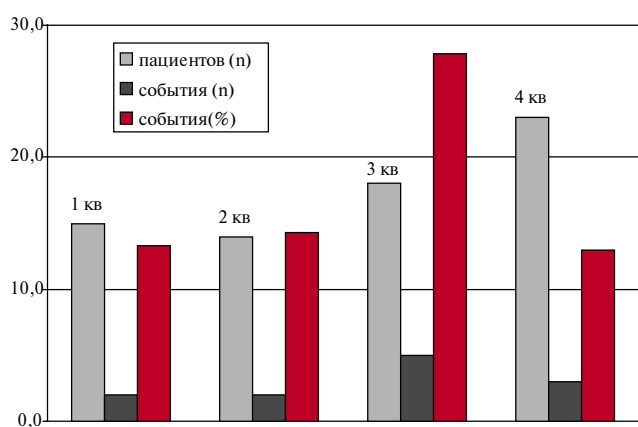


Рис. 3. Частота развития тромботических осложнений в зависимости от уровня Д-димера плазмы крови.

Впервые, было показано, что уровень Д-димера положительно коррелирует с уровнем С-реактивного белка (СРБ) — маркера воспаления. А положительная диагностическая значимость определения уровня Д-димера сохранялась при учете и других классических ФР ИБС.

ARIC Study (The Atherosclerosis Risk in Communities) показало наибольшую прогностическую роль Д-димера в оценке риска ИБС. Повышенный уровень Д-димера ассоциировался с увеличением в 4,2 раза риска ИБС, а повышенный уровень плазминогена — лишь в 2,4 раза. Уровень протромбиновых фрагментов 1+2 (F1+2) не коррелировал с риском ИБС [21].

В ходе исследования случай-контроль [6] было установлено, что у больных ИБС отмечается более высокий уровень показателя Д-димера по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом опять же подчеркивалась независимость уровня Д-димера от других показателей крови.

В мета-анализе [2], на основе изучения накопленных к этому времени результатов исследований, показано, что у пациентов с повышенным уровнем Д-димера увеличивается риск ИБС в 1,67 раза. При включении в аналитическую модель других классических ФР (курение, МТ, возраст) и социоэкономического статуса, ст. риска несколько увеличивается до 1,79. При этом уровень Д-димера положительно коррелировал с уровнем СРБ, но никак не был связан с курением, липидным профилем, артериальным давлением (АД).

В 2004г были опубликованы результаты крупного исследования MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease), в ходе которого были обследованы 4800 пациентов в нескольких исследовательских центрах [4].

В ходе исследования пытались выявить дополнительные ФР ИБС, помимо широко известных: ГХС, АГ, курение, ИзМТ. Были проанализированы результаты 10-летнего наблюдения за пациентами,

оценивалась частота развития тромботических событий.

По результатам исследования было обнаружено, что уровень фактора Виллебранда, фибриногена (у мужчин), Д-димера (у женщин) могут быть использованы для оценки риска сосудистых событий.

При этом высказываются предположения, что эти биохимические показатели отражают ст. риска в большей степени, нежели уровень общего холестерина (ОХС) или факт курения.

Несмотря на то, что прогностическая значимость уровня Д-димера была показана только у женщин, следует отметить, что в ряде других серьезных и крупных исследованиях была показана независимость данного показателя от половой принадлежности.

При обобщении данных 4-летнего наблюдения за 1045 пациентами, перенесшими ИМ, оценивали возможность использования биохимических показателей и показателей системы гемостаза: Д-димер, фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена-1, VII и VIIa факторы свертывания крови, аполипопротеин-А (апоА), апоВ, холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности, инсулин, для оценки ст. риска повторных тромботических состояний [7].

Было обнаружено, что только уровни Д-димера и апо отражают ст. риска повторных коронарных событий. Подчеркивалось, что каждый фактор имел независимый от других анализируемых факторов уровень, при этом сочетание повышенных уровней нескольких факторов приводило к значительному увеличению ст. риска — вплоть до 8,4 раз.

При наблюдении больных ОКС↓ST, показано, что исходные уровни молекулярных маркеров коагуляционной активности — F1+2, фибрин, комплекс тромбин-анти тромбин, Д-димер, могут помогать выявлять пациентов с повышенной тромбогенной активностью. Длительное наблюдение за пациентами (в среднем в течение 29 мес.) выявило, что повышенный уровень Д-димера был связан с более высокой смертностью этих пациентов [10].

Положительная динамика в снижении исходного уровня маркеров коагуляционной активности на фоне терапии антикоагулянтами отражала эффективность лечения и положительно сказывалась на госпитальной летальности.

В настоящем исследовании ОР развития повторных тромботических событий у больных с повышенным уровнем Д-димера был несколько меньше, чем в более крупных исследованиях [7, 10], однако различия в частоте наступления повторных тромботических осложнений (событий) было статистически достоверным.

Следует учитывать, что, по-видимому, прогностическое значение уровня Д-димера у больных ИМ⁺ST, целесообразно оценивать отдельно, учитывая проведенное лечение: ТЛТ, возможно, ангиопластика, которое может приводить к более выраженному повышению уровня Д-димера в ранние сроки, что отражает лизис тромба, но не связано с прогнозом. Вероятно, у этой группы пациентов полезным может оказаться серийное определение Д-димера с целью оценки значения динамики Д-димера для прогнозирования повторных тромботических событий.

Литература

1. 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.
2. 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.
3. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. 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.
4. 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.
5. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, et al. Fibrinolytic Activation Markers Predict Myocardial Infarction in the Elderly. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 493–8.
6. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, et al. Plasma Fibrin D-Dimer Levels and Risk of Stable Coronary Artery Disease Results of a Large Case-Control Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1701–5.
7. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, et al. Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events. *Circulation* 1999; 99: 2517–22.
8. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Rumley A, et al. Lifestyle and Hemostatic Risk Factors for Ischemic Heart Disease. The Caerphilly Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 271–9.
9. Mills JD, Mansfield MW, Grant PJ. 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.
10. 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.
11. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, Panchenko EP. Thromboembolic complications and diagnostic value of D-dimer at cardiovascular diseases: a retrospective study of 1000 patients. *Kardiologicheskij vestnik* 2011; 2: 10–5. Russian (Воробьева Н. М., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Панченко Е. П. Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость Д-димера при сердечно-сосудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1000 пациентов. *Кардиологический Вестник* 2011; 2: 10–5).
12. The Committee of Experts All-Russian Scientific Society of Cardiology. Recommendations for the treatment of acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation on the ECG. Russian

Выводы

Повышенный уровень Д-димера плазмы крови, соответствующий 3-му квартилю распределения, у пациентов, перенесших ОКС, ассоциируется с повышением риска развития повторных тромботических событий почти в 1,5 раза – ОР= 1,4 ДИ 95% 1,06–4,2.

Уровень Д-димера плазмы крови может использоваться в качестве одного из дополнительных ФР развития тромботических осложнений у больных, перенесших ОКС.

- recommendations. Moscow 2003. Russian (Комитет экспертов ВНОК. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Москва 2003).
13. The Committee of Experts All-Russian Scientific Society of Cardiology. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. Russian recommendations. Moscow 2007. Russian (Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Москва 2007).
14. Arutyunov G. P., Rozanov A. V. Tenecteplase. The first experience of use in the Russian Federation. *Heart* 2006; 6 (30): 284–7. Russian (Арутюнов Г. П., Розанов А. В. Тенектеплаза. Первый опыт применения в Российской Федерации. *Сердце* 2006; 6 (30): 284–7).
15. Panchenko EP, Dobrovolsky AB. Thrombosis in cardiology. Mechanisms of development and treatment options. М.: Sport i kul'tura 1999; 464 p. Russian (Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура 1999; 464 с).
16. Panchenko EP. The concept of atherothrombosis – the basis of the pathogenesis of cardio – vascular diseases. The main directions of antithrombotic therapy. *Russian Medical Journal* 2005; 7 (13): 433–40. Russian (Панченко Е. П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно – сосудистых заболеваний. Основные направления анти тромботической терапии. *Русский медицинский журнал* 2005; 7 (13): 433–40).
17. Barkagan ZS, Momot AP. Fundamentals diagnosis of hemostasis. М.: Nyudiamed – АО 1999; 224 p. Russian (Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: "Ньюдиамед – АО" 1999; 224 с).
18. Andreotti F, Becker RC. Atherothrombotic disorders. New insights from hematology. *Circulation* 2005; 111:1855–63.
19. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321:129–35.
20. Lowe GDO, Yarnell JWG, 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: 603–10.
21. Folsom AR, 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.