

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, Довгалевский 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 квартиля в зависимости от уровня Д-димера: 25% – 136 нг/мл, МЕ=1250 нг/мл, 75% – 2930 нг/мл. Повышенный уровень Д-димера плазмы крови, соответству-

ющий 3 квартилью 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, Dovgalevskyi Ya. P.², Furman N. V.¹, Dolotovskaya P. V.¹, Malinova L. I.¹

¹Saratov Research Institute of Cardiology; ²V.I. Razumovsky 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, Довгалевский 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 тромбоэмбологических 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 (Нb) $< 95 \text{ мг/л}$, 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 антитромбозная 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 (OKC \uparrow ST) проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) препаратаами тканевого активатора плазминогена (ТАП): альтеплазой или рекомбинантной проурокиназой.

65 (92,85%) пациентам была назначена антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой (ACK), 56 (80%) пациентов получали двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) – ACK+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 проведены 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 2x2, 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↑ST, n (%)	40 (57,14)
ИМ↓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↑ST достоверно чаще регистрировался повышенный уровень Д-димера плазмы крови, по сравнению с пациентами с НС и ИМ↓ST (рисунок 2). Повышенный уровень Д-димера плазмы крови у пациентов с ↑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↑ST, у которых была выполнена ТЛТ.

Было выявлено, что у пациентов, относящихся к 2 верхним квартилям, чаще развивались тромботические осложнения – 8 событий: 3 рецидива ИМ и 5 эпизода НС – 19,5%, по сравнению с пациентами, отнесенными 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 quartиль, 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 прикрепляются (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-антiplазмин, 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 корре-

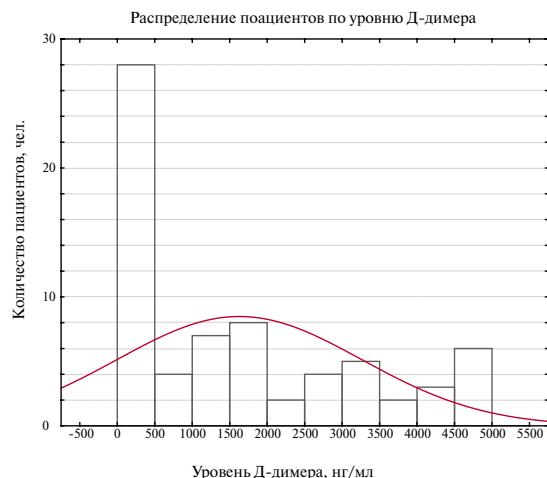


Рис. 1 Распределение уровня Д-димера плазмы крови в исследуемой гр. пациентов. МЕ=1250 нг/мл, 25% – 136 нг/мл, 75% – 2930 нг/мл.

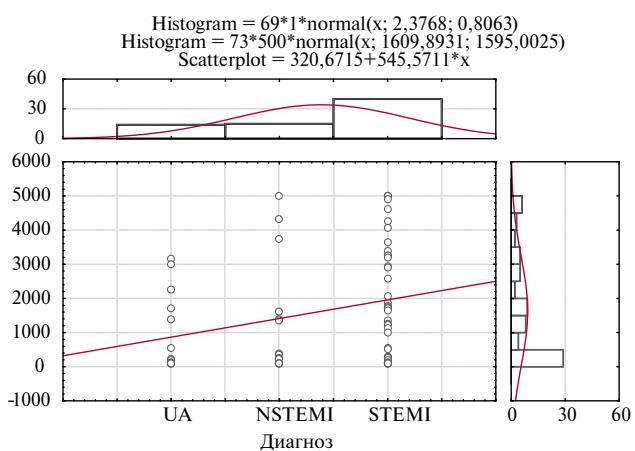


Рис. 2 Уровень Д-димера плазмы крови у пациентов с различными типами ОКС.

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.

лируют 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.

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.

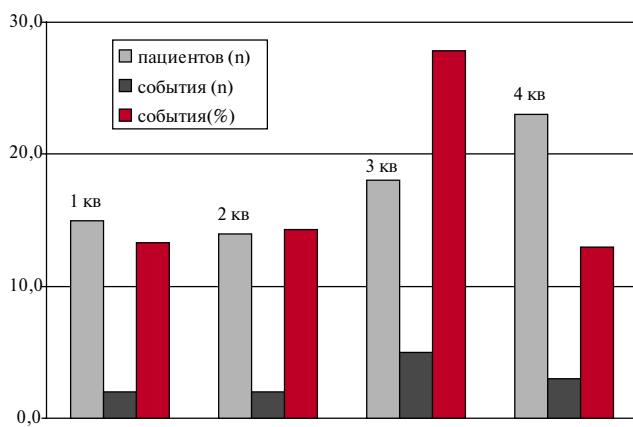


Рис. 3. Частота развития тромботических осложнений в зависимости от уровня Д-димера плазмы крови.

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 исследований 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), апоB, 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 \downarrow ST, показано, что исходные уровни молекулярных маркеров коагуляционной активности — F1+2, фибрин, комплекс тромбин-антитромбин, Д-димер, могут помочь 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 \uparrow 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, Marden 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 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. M.: Sport i kultura 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 антитромботической терапии. Русский медицинский журнал 2005; 7 (13): 433–40).
17. Barkagan ZS, Momot AP. Fundamentals diagnosis of hemostasis. M.: Nyudiamed – AO 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.

Выводы

Повышенный уровень Д-димера плазмы крови, соответствующий 3-му квартилью 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.