

**О.В. БУЛАШОВА, М.И. МАЛКОВА**

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616-005.7:616.1

## Значение Д-димера в диагностике и прогнозе тромбоэмболических осложнений у кардиологических больных

**Булашова Ольга Васильевна**доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней  
420123, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 54, тел. (843) 296-14-03, e-mail: boulashova@yandex.ru

Распространенными и опасными осложнениями у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО), возникающие в артериальном и венозном руслах. ТЭО нередко осложняют течение ССЗ у больных, госпитализированных в связи с обострением заболевания, а также после различных макро- и миниинвазивных вмешательств. Среди ряда потенциально возможных маркеров активации свертывания крови особый интерес вызывает исследование уровня в плазме Д-димера — специфического продукта деградации поперечно-сшитого (стабилизированного) фибрина, входящего в состав тромба. Диагностическое и прогностическое значение определения Д-димера часто носит противоречивый характер. В представленном обзоре авторы попытались представить известные достоинства и недостатки теста и найти общие для больных с коморбидными состояниями диагностические точки соприкосновения.

**Ключевые слова:** Д-димер, тромбоэмболические осложнения, прогноз.**O.V. BULASHOVA, M.I. MALKOVA**

Kazan State Medical University

## Significance of D-dimer in the diagnosis and prognosis of thromboembolic complications in cardiac patients

Common and dangerous complications in patients with cardiovascular disease (CVD) are thromboembolic complications (TEC), arising in arterial and venous. TEC often complicate the course of CVD in patients hospitalized due to exacerbation of the disease, as well as after various macro- and minimally invasive interventions. Among the possible number of potential markers of activation of blood coagulation special interest is study of level plasma D-dimer — a specific degradation product of cross-linked (stabilized), fibrin, a component of the thrombus. Diagnostic and prognostic value of determination of D-dimer is often controversial. In this review the authors have attempted to provide certain advantages and disadvantages of the test and find common for patients with comorbid conditions diagnostic point of contact.

**Keywords:** D-dimer, thromboembolic complications, prognosis.

Распространенными и опасными осложнениями у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО), возникающие в арте-

риальном и в венозном русле. ТЭО нередко осложняют течение ССЗ у больных, госпитализированных в связи с обострением заболевания, а также после различных макро- и миниинвазив-

ных вмешательств [1]. Формирование тромбов — естественный физиологичный процесс. В норме существует баланс между факторами, запускающими и подавляющими тромбообразование. Нарушение этого равновесия сопровождается патологическим тромбозом или кровотечением. Поэтому современная диагностика сердечно-сосудистых проблем невозможна без одновременного тестирования риска тромбообразования.

Среди ряда потенциально возможных маркеров активации свертывания крови особый интерес вызывает исследование уровня в плазме Д-димера — специфического продукта деградации поперечно-сшитого (стабилизированного) фибрина, входящего в состав тромба. Д-димеры образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмина и некоторых неспецифических фибринолитиков до растворимых фрагментов, высвобождающихся в кровь. Определение Д-димера в крови позволяет судить об активности фибринолиза и интенсивности внутрисосудистой гемокоагуляции [2-4].

В клинической практике в ряду различных методов определения Д-димера широкое распространение получила технология микрولاتексной агглютинации с фотометрической регистрацией реакции (иммунотурбодиметрия). Суть метода заключается в том, что при добавлении плазмы пациента, содержащей Д-димер, к реагенту происходит увеличение оптической плотности реагента, представляющего собой взвесь микрولاتексных частиц, покрытых антителами против Д-димера. Измеряемое увеличение оптической плотности в исследуемом образце пропорционально концентрации Д-димера, активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина [5]. На результаты теста оказывают влияние некоторые факторы, часто не учитываемые исследователями: малый размер тромба, искажение условий и сроков хранения образцов крови, снижении фибринолитической активности, дефицит тканевого активатора плазминогена или высокий уровень ингибитора активатора плазминогена. Важным фактором, ограничивающим значимость определения Д-димера, являются: время от начала клинических проявлений до назначения антикоагулянтной терапии, прием антикоагулянтов, на фоне которых уровень Д-димера постепенно снижается. При длительности симптомов более 2 недель чувствительность Д-димера как маркера тромбоза глубоких вен (ТГВ) снижается [6].

Диагностическая ценность определения Д-димера изучалась многими исследователями. В исследовании BLSA (2010), в котором у 776 больных (средний возраст —  $68 \pm 14$  г.) был изучен уровень Д-димера и обнаружена ассоциация повышенной величины Д-димера с возрастом ( $p < 0,001$ ). По мнению авторов, найденный феномен обусловлен высокой распространенностью нарушений липидного обмена, провоспалительных состояний, ожирения и увеличением частоты анемии в старших возрастных группах [7]. Взаимосвязь повышения уровня Д-димера с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями показана в исследовании, проведенном в 2002 г. A.F. Shorr и соавт. [8]. Исследователи обнаружили у больных с полиорганной недостаточностью, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, прямые корреляции между провоспалительными цитокинами (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8) и содержанием Д-димера. В контролируемом исследовании MONICA, охватывающем 10 стран, была показана достоверная связь частоты коронарных событий с уровнем Д-димера, но только у женщин [9].

Прогностическое значение Д-димера анализировалось в ряде проспективных исследований. По данным трех больших популяционных исследований — Physician Health Study [10], Caerthilly study [11] и ARIC [12], в которых наблюдали практически здоровых лиц, риск развития ишемии миокарда был в 2-4 раза выше при исходном уровне Д-димера, соответствующем

шим верхнему интервалу распределения по сравнению с нижним.

В проспективном исследовании, проведенном M. Woodward с соавт. (2007), анализировалась значимость факторов свертывания крови и маркеров воспаления в развитии риска ССЗ. Д-димер и интерлейкин-6 проявили себя как независимые предикторы ишемической болезни сердца (ИБС) по данным многофакторного анализа [13].

Н.М. Воробьевой с соавт. (2010) были изучены факторы, ассоциирующиеся с повышенным содержанием Д-димера у 1000 больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, находившихся на лечении в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова по поводу кардиальной патологии, в возрасте от 19 до 93 лет, без видимых тромбоэмболических осложнений. Тромбозы были обнаружены у 13% больных. Уровень Д-димера превышал верхнюю границу нормального распределения у 32% больных ССЗ без клинических проявлений тромбоэмболии. Авторами был сделан вывод о том, что независимыми предикторами повышения Д-димера у сердечно-сосудистых больных без видимых тромбозов являются женский пол, возраст  $\geq 68$  лет, острый воспалительный процесс, легочная гипертензия и декомпенсация ХСН [14].

V.L. Lee с соавт. (1997) у больных инфарктом миокарда выявили достоверную связь повышения уровня Д-димера в крови с увеличением вероятности появления осложнений этого заболевания: кардиогенного шока и нарушений сердечного ритма [15].

Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи уровня Д-димера с высоким риском тромбоэмболических осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). R. Maggioni с соавт. (2006) у больных с хронической сердечной недостаточностью выявили взаимосвязь уровня Д-димера с содержанием С-реактивного белка и ИЛ-6 [16]. По данным В. Jug с соавт. (2009), при компенсированной ХСН со сниженной ( $< 50\%$ ) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) уровень Д-димера выше, чем у пациентов с сохраненной фракцией выброса [17]. По данным одних авторов, повышенный уровень Д-димера, хотя и ассоциировался с неблагоприятным прогнозом (смерть или госпитализация вследствие ХСН) у больных с компенсированной ХСН II-III функциональных классов, но не был независимым предиктором тромбоза. Другие источники определяют Д-димер как независимый клинический маркер смертности больных ХСН в течение 1 года [18].

Н.М. Воробьевой с соавт. (2009) на основе ретроспективного анализа 279 больных ХСН определено значение повышения уровня Д-димера при декомпенсации хронической сердечной недостаточности с высокой чувствительностью (79%) и специфичностью (65%). Уровень Д-димера превышал верхнюю границу нормального распределения у 146 (52%) больных ХСН, частота декомпенсации ХСН составила 27%. Проведенный корреляционный анализ обнаружил прямую взаимосвязь между содержанием Д-димера и возрастом, женским полом, наличием тромбоэмболических осложнений, декомпенсацией и ФК ХСН, систолическим давлением в легочной артерии и обратную — между уровнем Д-димера и ФВ ЛЖ. Из 57 пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности уровень Д-димера был нормальным у 21% и повышенным — у 79%. Среди 173 больных с компенсированной ХСН содержание Д-димера было в норме у 65% и превышало норму у 35%.

Отмечена роль повышения уровней Д-димера и фибриногена у больных с мерцательной аритмией как предвестников тромбоэмболических осложнений [19]. I. Mahe с соавт. (2004) достоверно доказали значимость Д-димера в показателях выживаемости таких пациентов [20].



**Таблица 1.**  
**Риск послеоперационных венозных тромбозмболических осложнений (С. Samata и М. Samata, 1999)**

Риск	Факторы риска, связанные с:	
	операцией	состоянием больного
Низкий I(A)	I. Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин. (аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт, трансуретральная аденомэктомия и др.)	A. Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	II. Большие вмешательства (холецистэктомия, резекция желудка или кишечника, осложненная аппендэктомия, кесарево сечение, ампутация матки, артериальная реконструкция, чрезпузырная аденомэктомия, остеосинтез костей голени и др.)	B. Возраст >40 лет Варикозные вены Прием эстрогенов Недостаточность кровообращения Постельный режим >4 дней Инфекция Ожирение Послеродовый период (6 недель)
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные вмешательства (гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия, экстирпация матки, остеосинтез бедра, ампутация бедра, протезирование суставов и др.)	C. Онкологические заболевания ТГВ и ТЭЛА в анамнезе

**Таблица 2.**  
**Частота венозных тромбозмболических осложнений (E. Salzman и J. Hirsh, 1982)**

Степени риска	Частота осложнений (по данным объективных тестов)		
	Тромбоз вен голени	Тромбоз проксимальных* вен	Смертельная легочная эмболия
Низкая	<10%	<1%	<0,01%
Умеренная	10-40%	2-10%	0,1-0,7%
Высокая	40-80%	10-30%	1-5%

\*Илиокавальный и подколеннобедренный сегменты

В клинической практике определение содержания в крови Д-димера используют как первый шаг в алгоритме диагностики венозных ТЭО (ВТЭО), а также в дополнение к инструментальным методам исследования. При высокой чувствительности (93-95%) данного теста как маркера венозных тромбозов его специфичность не превышает 50-53% [21,622] При нормальном уровне Д-димера вероятность выявления венозного тромбоза и ТЭЛА очень низкая, при его повышении больному рекомендуют дополнительные исследования [23, 24]. Анализ большого числа наблюдений показал, что вероятность диагностической ошибки ТГВ при таком подходе очень низкая, это позволяет примерно на 30% снизить назначение дорогостоящих инструментальных исследований [25, 26].

Н.И. Посохов (2006) изучал чувствительность и специфичность теста на Д-димер у 49 пациентов с подозрением на ТЭЛА при имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). Тромбоз глубоких вен был исключен при помощи ультразвукового исследования либо плетизмографии. Для подтверждения диагноза ТЭЛА использовалась перфузионная сцинтиграфия легких, а также динамическое наблюдение (на фоне антитромботической терапии гепарином и непрямыми антикоагулянтами). Автором был сделан вывод о низкой диагностической ценности Д-димера для верификации ТЭЛА у больных с ЭКС, так как вследствие небольшого объема поражения, связанного с местным нарушением регуляции свертывающих факторов, уровень Д-димера не достигает значимого титра. Чувствительность теста у изученной категории больных составила 29,4%, специфичность — 66%.

Ю.А. Морозов с соавт. (2007) показали, что повышение концентрации Д-димера у больных после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца в раннем послеоперационном периоде ассоциируется с более высоким объемом послеоперационной кровопотери и активацией XIIa — зависимого фибринолиза. Рекомендовано комплексное определение Д-димера и XIIa — зависимого фибринолиза у больных после кардиохирургических вмешательств, позволяющее своевременно выявить гиперфибринолиз и проводить адекватную антифибринолитическую терапию, способствуя снижению кровопотери [27].

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями часто нуждаются в различных хирургических вмешательствах, в той или иной степени сопряженных с опасностью развития венозных тромбозмболических осложнений. Риск развития тромбозов связан как с объемом и характером вмешательства, так и с наличием у пациента нехирургических факторов риска кардиоваскулярного плана. Около 80% случаев тромбоза глубоких вен после операции не имеют клинических проявлений. Хирургическая агрессия активизирует свертывающую систему крови, а использование миорелаксантов вызывает дилатацию внутримышечных вен и, как следствие, замедление оттока крови из нижних конечностей [28]. Так, при абдоминальных операциях на 6–10-е сутки послеоперационного периода опасность ТЭО составляет более 50 %, а через месяц после оперативного вмешательства — 10-12 % [29,3 0]. Оценка состояния системы гемостаза с учетом ее адаптационных возможностей позволяет прогнозировать развитие гемокоагуляционных осложнений во

время операции или в послеоперационном периоде и адекватно проводить комплекс мер противотромботической профилактики [31, 32], (табл. 1 и 2).

Таким образом, серьезная угроза тромбообразования возникает уже во время операции и продолжает существовать длительное время после, чему способствуют недостаточная подвижность больного в первые дни после хирургического вмешательства и частые сопутствующие заболевания, сопровождающиеся нарушениями в системе гемостаза (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, варикозная болезнь вен нижних конечностей, пожилой возраст пациентов и др.). Учитывая такое разнообразие факторов риска возникновения тромбоэмболических осложнений, особо ценным является прогнозирование возникновения данных состояний на дооперационном и раннем послеоперационном этапах.

Представленный обзор публикаций о роли Д-димера в диагностике и прогнозировании риска развития тромбозов показывает всю гамму противоречий. Возможно, в настоящее время накоплено еще слишком мало фактов для того, чтобы окончательно интерпретировать уровень Д-димера при отсутствии клинически четких признаков тромбоэмболических осложнений, особенно у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аверков О.В., Шевченко И.В., Мириладзе Т.Ш., Кобалава Ж.Д. Венозные тромбозы и эмболии у больных с сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (4). — С. 101-106.
2. Долгов В.В., Спиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.: Триада. 2005; 142-143: 227.
3. Dempfle C.E., Zips S., Ergul H. et al. The fibrin assay comparison trial (FACT): Correlation of soluble fibrin assays with D-dimer. *Ibid.* 2001; 86: 1204-1209.
4. Kearon C., Ginsberg J.S., Douketis J. et al. An Evaluation of D-dimer in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Annals of Internal Medicine.* 2006; 144: 11: 812-821.
5. Dempfle C.E. D-dimer assays: The current status and new assay technologies // *Thromb. Research.* — 2006. — Vol. 118. — P. 569-571.
6. De Bastos M.R.D., Bogutchi T., Carneiro-Proietti A.B.F., Rezende S.M. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2079-2080.
7. Tita-Nwa F., Bos A., Adjei A. et al. Correlates of D-dimer in older persons. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22 (1): 20-3.
8. Shorr A.F., Thomas S.J., Alkins S.A. et al. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest.* 2002; 121: 1262-1268.
9. Jarnell 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. — Vol. 26, N 4. — P. 332-342.
10. Ridker P.M., Hennekens C.H., Cerskus A. et al. Plasma concentration of crosslinked fibrin degradation product (D-dimer) and risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 1995; 90; 2236-2240.
11. Lowe G.D.O., Rumley A., Yarnell J.W.G. et al. Fibrin D-dimer, von Willebrand factor and tissue plasminogen activator antigen are predictors of major ischemic heart disease: the Caerthilly study. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 1995; 6: 156-157.
12. Folsom A., Wu K., Rosamond W. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 1102-1108.
13. Woodward M., Rumley A., Welsh P., MacMahon S., Love G. A comparison of the association between seven hemostatic or inflammatory variables and coronary heart disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1795-1800.
14. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Повышение Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромбоэмболических осложнений: с чем это связано и что делать? // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2010; 16(4): 34-41.
15. Lee V.L., Ewald G.A., McKenzie C.R. et al. The relationship of soluble fibrin and cross-linked fibrin degradation products to the clinical course of myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17; 628-633.
16. Marcucci R., Gori A.M., Giannotti F. et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1017-1022.
17. Jug B., Vene N., Salobir B.G. et al. Procoagulant state in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Int. Heart. J.* 2009; 50: 591-600.
18. Marcucci R., Gori A.M., Giannotti F. et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1017-1022.
19. Панченко Е.П. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией / Е.П. Панченко, Е.С. Кропачева. — М.: МИА, 2007. — 144 с.
20. Mahe I., Drouet L., Simoneau G. et al. D-dimer can predict survival in patients with chronic atrial fibrillation // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2004. — Vol. 15, N 5. — P. 413-417.
21. Le Gal G., Righini M., Roy P.-M. et al. Value of D-Dimer Testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* Jan. 23, 2006; 166: 176-180.
22. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (2): 296-304.
23. Папаян Л.П., Князева Е.С. Д-димер в клинической практике: Пособие для врачей. — М., 2002. — 20 с.
24. De Monye W., Sanson B.J. et al. Embolus Location Affects the Sensitivity of a Rapid Quantitative D-dimer Assay in the Diagnosis of Pulmonary Embolism // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2002. — 165. — 345-348.
25. Ten Cate-Hoek A.J., Prins M.H. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2465-2470.
26. Righini M., Perrier A., De Moerloose P., Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1059-1071.
27. Морозов Ю.А., Чарная М.А., Гладышев В.Г. Взаимосвязь Д-димера плазмы и объема послеоперационной кровопотери у больных после протезирования клапанов сердца / *Клиническая физиология кровообращения.* 2007. — № 1. — С. 61-63.
28. Статкевич А.Р., Кусайло В.М., Варукин В.П. Факторы риска развития тромбозов глубоких вен нижних конечностей / *Роль Московской госпитали в становлении и развитии отечественного государственного больничного дела, медицинского образования и науки // Тезисы докладов научно-исторической конференции.* — М.: ГВКГ им. Бурденко. — 2007. — С. 200-201.
29. Савельев В.С. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // *Хирургия.* — 1999. — № 6. — С. 60-63.
30. Полежаев Д.А., Гриценко В.В., Вавилова Т.В. и др. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных с отечественными механическими искусственными клапанами сердца «Мединж-2» в отдаленные сроки наблюдения // *Вестник хирургии.* — 2003. — № 6. — С. 51-56.