

МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ D-ДИМЕРА ПЛАЗМЫ КРОВИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Фурман Н.В., Киселев А.Р., Довгалецкий П.Я.

ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росздрава

Тромбозмболия легочной артерии (ТЭЛА) является частым и потенциально опасным для жизни состоянием (летальность при нераспознанной ТЭЛА около 30%, при распознанной — 2-8%, а доля среди госпитальной смертности — 12-15%), диагностика которого представляет определенные трудности для практикующего врача [5, 29].

Симптомами, которые должны вызвать подозрение на возможность наличия ТЭЛА, являются боль в груди, боль в плече, спине, одышка, боль при дыхании, кровохаркание, аритмия или любые другие необъяснимые симптомы в груди. Очевидно, что подобные симптомы могут наблюдаться, например, и при инфаркте миокарда и целом ряде других состояний (табл. 1). Классическая триада: кровохарканье, одышка и боль в груди присутствует меньше чем у 20% пациентов, у которых диагноз ТЭЛА был подтвержден в последующем ангиопульмонографией, в то же время, наличие одышки, тахипноэ и боли в груди у пациентов без заболеваний сердца или легких в анамнезе, позволяет правильно диагностировать ТЭЛА в 97% случаев [11, 15].

В результате оценки клинических проявлений можно сделать заключение о низкой, умеренной или высокой вероятности наличия ТЭЛА у данного пациента, а для подтверждения или исключения данного диагноза в большинстве случаев необходимо провести несколько неинвазивных тестов (примененные по отдельности тесты не обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью) или ангиопульмонографию [28, 31].

В последние годы в целом ряде исследований проведена оценка значения определения D-димера плазмы крови, являющегося производным фибрина в ходе его деградации, с точки зрения диагностики тромбоза глубоких вен и ТЭЛА [1, 2, 3].

Таблица 1

Состояния, требующие дифференциальной диагностики с ТЭЛА

- Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия
- Пневмония, бронхит, обострение ХОБЛ
- Острая сердечная недостаточность
- Бронхиальная астма
- Перикардит
- Первичная легочная гипертензия
- Перелом ребра, пневмоторакс
- Синдром Титце, артралгия и миалгия, тревожные состояния

Принято считать, что концентрация D-димера, определенная в цельной крови или плазме, отражает активность процесса тромбообразования и системы тромболизиса, притом, что его определение является технически простым тестом.

Уровень D-димера может определяться различными факторами (табл. 2) [29].

К непатологическим факторам, способствующим повышению уровня D-димера, относятся, например, курение, пожилой возраст, послеоперационные состояния и инвазивные манипуляции, такие как постановка периферического интравенозного катетера.

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

Результаты теста определения D-димера у госпитализированных пациентов зачастую оказываются ложно-положительными из-за его повышения вследствие коморбидных состояний и тромбозов, не связанных с ТЭЛА [26]. У пожилых пациентов специ-

Таблица 2

Факторы, способствующие повышению уровня D-димера плазмы крови

Непатологические

- курение
- пожилой возраст
- послеоперационные состояния
- инвазивные манипуляции, (например, постановка периферического интравенозного катетера)

Патологические

- Травматические повреждения
- Преэклампсия
- Злокачественные новообразования
- Инфекционные процессы
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- Артериальные и венозные тромбозмболии
- Фибрилляция предсердий
- Острый коронарный синдром
- Острые желудочно-кишечные кровотечения

фичность определения уровня D-димера как диагностического теста снижается до критических значений [16].

Кроме признанного всеми значения определения уровня D-димера для диагностики острых венозных тромбозов в клинической практике [2, 6, 23], определение данного показателя может иметь определенное значение для оценки риска инфаркта миокарда в популяции относительно здоровых людей [7, 24] и даже ишемической болезни сердца в целом, наличия ишемической болезни [17], повышенный уровень D-димера может определяться у родственников первой степени родства больных с верифицированной ишемической болезнью сердца [20] и ассоциироваться с повышенным приблизительно в 5 раз риском тромбозомболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца [10], быть маркером повышенного риска смерти у пациентов с первичной легочной гипертензией [27].

В данном контексте уровень D-димера представляет собой отражение генетических факторов прокоагуляции, наличие субклинического атеросклероза сосудов или наличие основных нарушений в системе гемостаза, которые предрасполагают к развитию острых тромбозов.

Существенным ограничением к применению определения уровня D-димера в плазме крови в клинической практике является тот факт, что у пациентов с наличием в анамнезе явлений процессов тромбообразования в бассейне глубоких вен нижних конечностей содержание D-димера в плазме крови повышено относительно общей популяции, даже при отсутствии острых процессов тромбообразования, в то время как у пациентов, получавших ранее лечение по поводу тех или иных тромбозов, уровень D-димера может оставаться в пределах нормы даже при развитии массивных острых тромботических процессов по причине исходно сниженной его концентрации. Тем не менее, значение определения повышенного уровня D-димера для оценки вероятности венозных тромбозов достаточно велико, особенно в сочетании с ультразвуковыми методами исследования [2, 6, 9].

Поэтому изолированное повышение уровня D-димера, согласно современным представлениям, не может служить однозначным критерием для постановки диагноза ТЭЛА. Несмотря на то, что чувствительность теста определения D-димера плазмы крови по отношению к диагностике ТЭЛА высока, особенно при тромбозии крупных ветвей или легочного ствола (до 90%) [8], его специфичность невысока, поэтому, по современным рекомендациям, определение уровня D-димера может использоваться для исключения с высокой степенью достоверности диагноза ТЭЛА (при его величине менее $500 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$), [1, 3, 4, 21, 22].

Таблица 3

Наиболее характерные симптомы ТЭЛА

Симптомы и признаки	Встречаемость, %
Одышка	82
ЧДД > 20 в минуту	60
ЧСС > 100 в минуту	40
Боль в грудной клетке	49
Кашель	20
Синкопальные состояния	14
Кровохарканье	7

Таким образом, хотя уровень D-димера является важным диагностическим критерием для исключения возможного диагноза ТЭЛА, но для подтверждения данного диагноза использования только одного теста на D-димер недостаточно для адекватной оценки клинического состояния больного, так как нормальный уровень D-димера не позволяет полностью исключить возможность наличия ТЭЛА, вследствие того, что чувствительность уровня D-димера к образованию тромба малого размера недостаточно высока, поэтому в случае, если клиническая симптоматика (табл. 3) позволяет врачу предполагать данный диагноз, то лучше склониться в пользу проведения лечебных мероприятий, показанных при ТЭЛА [8, 12, 18].

При подозрении на немассивную ТЭЛА (нет не связанного с развитием аритмии, гиповолемии или сепсиса снижения давления на 40 мм рт. ст. в течение 15 мин и более) возможно использование следующего диагностического алгоритма, предусматривающего оценку клинической вероятности ТЭЛА, определение уровня D-димера и проведение венозной компрессионной ультрасонографии, скинтиграфии легких и ангиопульмонографии в зависимости от полученных результатов (рис.1) [23, 28]. В случае массивной ТЭЛА необходимо проведение эхокардиографии для исключения другой причины шока, а компьютерная томография, скинтиграфия легких и трансэзофагеальная эхокардиография могут проводиться для подтверждения диагноза после стабилизации пациента.

Для оперативного определения тактики ведения пациента с подозрением на ТЭЛА можно использовать, например, клинический алгоритм, основанный на сочетании ряда клинико-анамнестических признаков (табл. 4) [30, 31] — таких, как клинические признаки и симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей, частота сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, резкое ограничение физической активности в течение трех дней или оперативные вмешательства в последние 4 недели, диагноз тромбоза глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе, переливания крови в анамнезе, онкологические заболевания, в результате оценки которых

Таблица 4

Алгоритм определения вероятности наличия ТЭЛА у пациента (в баллах)

Признаки	Баллы
Клинические признаки и симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей (припухлость и боль при пальпации в области проекции глубоких вен)	3
Частота сердечных сокращений более 100 ударов в минуту	1,5
Резкое ограничение физической активности в течении трех дней, или оперативные вмешательства в последние 4 недели	1,5
Диагноз тромбоза глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе	1,5
Переливания крови в анамнезе	1
Онкологические заболевания	1
Диагноз тромбоэмболии более вероятен, чем альтернативный диагноз, основываясь на клинической симптоматике больного	3
Клиническая вероятность ТЭЛА: низкая	<2
средняя	2- 6
высокая	>6

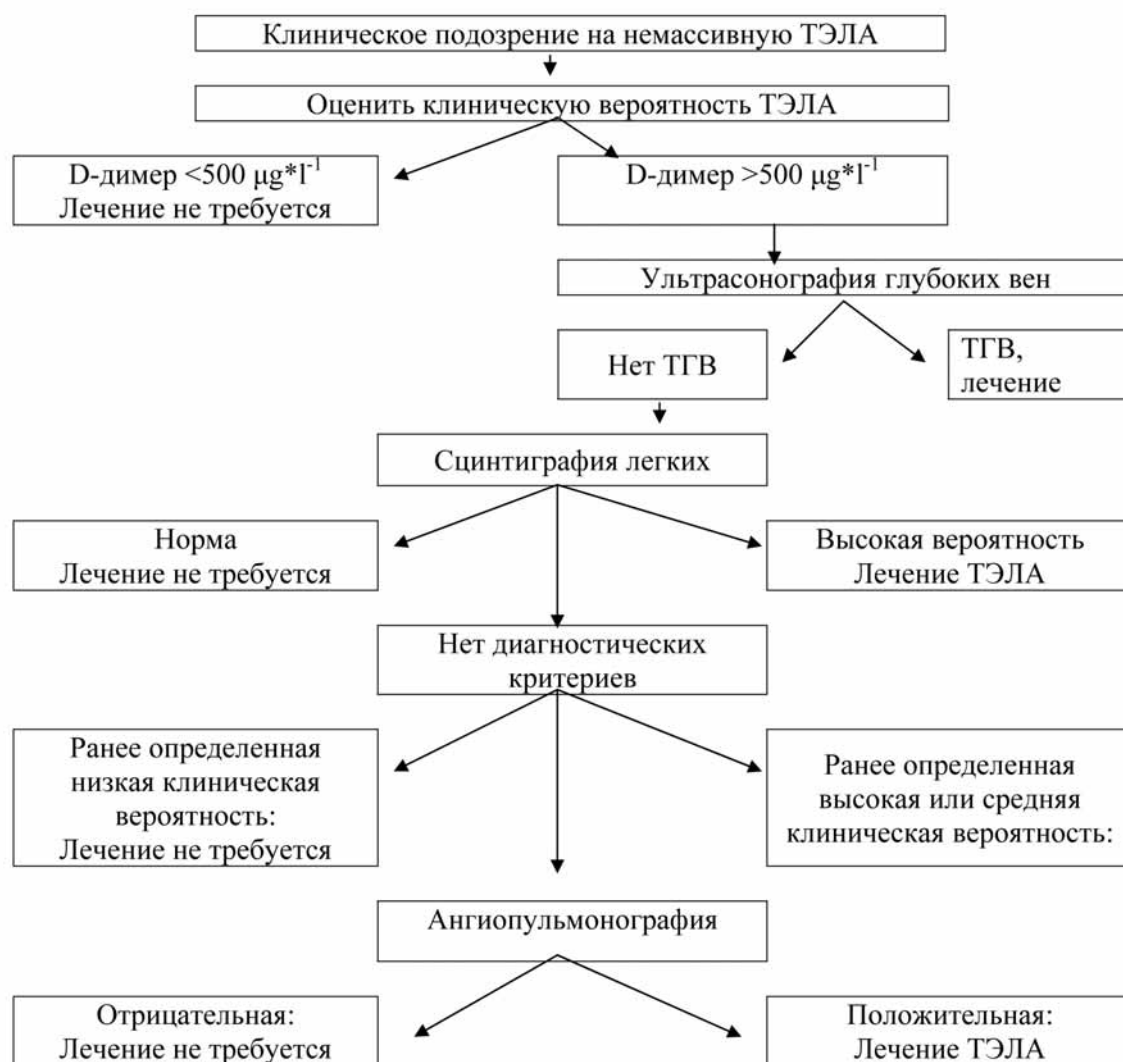


Рис. 1. Возможный диагностически-лечебный алгоритм при подозрении на немассивную ТЭЛА (ТГВ - тромбоз глубоких вен нижних конечностей)

можно сделать заключение о низкой, умеренной или высокой вероятности наличия ТЭЛА у данного пациента. При проверке этого алгоритма в клинической практике была показана его достаточно высокая диагностическая точность и воспроизводимость при использовании разными врачами.

Так как для подтверждения или исключения данного диагноза в большинстве случаев необходимо будет провести несколько тестов, позволяющих с высокой долей вероятности правильно диагностировать ТЭЛА (венозную компрессионную ультрасонографию, сцинтиграфию легких и ангиопульмонографию) [28], проведение которых зачастую невозможно по целому ряду причин (отсутствие оборудования, высокая стоимость и т.д.), применение указанного выше

клинического алгоритма одновременно с определением уровня D-димера плазмы крови позволяет упростить диагностическое обследование пациента при поступлении в стационар и ускорить принятие решения относительно тактики ведения больного, особенно при проведении дифференциальной диагностики ТЭЛА и инфаркта миокарда в палатах (отделении) интенсивной терапии.

Сочетание низкой вероятности ТЭЛА по клиническим данным с низким уровнем D-димера позволяет исключить диагноз ТЭЛА с достаточно большой надежностью (вероятность 99,5%) [25, 30], при этом наличие ХОБЛ у пациента с подозрением на ТЭЛА не оказывает влияния на диагностическое значение этих тестов [13].

Литература

1. Becker D.M., Philbrick J.T., Bachhuber T.L. et al. D-Dimer testing and acute venous thromboembolism // *Arch. Intern. Med.*, 1996; 156: 939–946.
2. Bernardi E., Prandoni P., Lensing A.W.A. et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study // *BMJ* 1998;317:1037–40
3. Bounameaux H., de Moerloose P., Perrier A. et al. Plasma measurement of D-Dimer as a diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview // *Thromb. Haemost.*, 1994; 71: 1–6.
4. Brown M.D., Lau J., Nelson R.D. et al. D-Dimer Test in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Metaanalysis // *Clinical Chemistry*, 2003 49:11;1846–1853.
5. Carson J.L., Kelley M.A., Duff A. et al. The clinical course of pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 1240–1245.
6. Cushman M., Folsom A.R., Wang L. et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis // *Blood*. 2003;101(4):1243–1248).
7. Danesh J., Whincup P., Walker M., et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis // *Circulation*, 2001; 103: 2323–2327.
8. 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.
9. 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*, doi:10.1136/bmj.38226.719803.EB (published 21 September 2004).
10. Giansante C., Fiotti N., Calabrese S., La Verde R. et al. D-Dimer and Anticoagulation in Patients With Mechanical Prosthetic Heart Valves A 2-Year Follow-up // *Arterioscler., Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:1320–1324.
11. Ginsberg J. S.. Management of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335: 1816–1828.
12. Harrison K.A., Haire W.D., Pappas A.A., et al. Plasma D-dimer: a useful tool for evaluating suspected pulmonary embolus // *J. Nucl. Med.*; 1993, 34(6): 896–898.
13. Hartmann I.C., Hagen P.J., Melissant C.F. et al. Diagnosing Acute Pulmonary Embolism Effect of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Performance of D-dimer Testing, Ventilation / Perfusion Scintigraphy, Spiral Computed Tomographic Angiography, and Conventional Angiography // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000 Vol 162. pp 2232–2237.
14. Heffner A.C., Kline J.A. Role of the Peripheral Intravenous Catheter in False-positive D-dimer Testing // *Acad. Emergency Med.*; 8(2): 103–106.
15. Hirsh J., Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals // *Circulation*, 1996; 93: 2212–2245.
16. Killewich L.A., Bedford G.R., Beach K.W. et al. Diagnosis of deep venous thrombosis. A prospective study comparing duplex scanning to contrast venography // *Circulation*, 1989; 79: 810–814.
17. 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;21:1701–1705.
18. Kutinsky I., Blakley S., Roche V. Normal D-Dimer Levels in Patients With Pulmonary Embolism // *Arch. Intern. Med.*, 1999; 159: 1569–1572.
19. Shitrit D.; Bendayan D.; Bar-Gil-Shitrit, A. et al. Significance of a Plasma D-dimer Test in Patients With Primary Pulmonary Hypertension // *CHEST* 2002; 122:1674–1678).
20. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism // *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1301–1336.
21. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine // *Emerg Med J* 2003;20:319–325
22. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and D-Dimer // *Ann. Intern. Med.* 2001;135:98–107.
23. Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R., et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.*, 1998; 129: 997–1005.

Поступила 16/02-2006