

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ПОВЫШЕНИЕМ Д-ДИМЕРА У БОЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Воробьева Н. М.¹, Панченко Е. П.¹, Добровольский А. Б.¹, Титаева Е. В.¹, Ермолина О. В.¹, Балахонова Т. В.¹, Хасанова З. Б.¹, Постнов А. Ю.¹, Кириенко А. И.²

Цель. Изучить факторы, ассоциирующиеся с повышенным уровнем Д-димера у больных с острым эпизодом ВТЭО.

Материал и методы. В исследование включили 111 больных (76 мужчин, 35 женщин) в возрасте 18–76 лет с первым или повторным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА (давность возникновения симптомов не более 2 месяцев на момент госпитализации). Большинство пациентов (n=80) получили НФГ не менее 5 дней с последующим переходом на приём варфарина под контролем МНО не реже 1 раза в месяц (целевые значения МНО 2,0–3,0). У части больных (n=31) вместо НФГ использовали лечебные дозы эноксапарина (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) не менее 30 дней с дальнейшим переходом на приём варфарина. Содержание Д-димера (норма < 0,5 мкг/мл) определяли методом латексной агглютинации с использованием реактивов «STA LIATEST® D-DI» (Diagnostica Stago).

Результаты. Уровень Д-димера варьировал от 0,02 до 9,96 (медиана – 1,05; интерквартильный размах – 0,49–1,99 мкг/мл) и превышал верхнюю границу нормы у 74% больных. Обнаружена прямая зависимость между содержанием Д-димера и «размером» тромба ($r=0,304$; $p=0,001$) и обратная – между уровнем Д-димера и «возрастом» тромба ($r=-0,418$; $p<0,001$). Поиск предикторов повышения Д-димера выполнили среди 150 различных демографических, антропометрических, анамнестических, клинических, лабораторных, генетических, ультразвуковых данных и факторов риска ВТЭО. Результаты многофакторного пошагового регрессионного анализа показали, что женский пол, наличие ХСН, давность симптомов ВТЭО < 28 дней и «размер» тромба > 6 баллов являются независимыми предикторами повышения уровня Д-димера в остром периоде ТГВ/ТЭЛА.

Заключение. Уровень Д-димера, измеренный через 32 (23; 44) дня от момента возникновения симптомов ТГВ/ТЭЛА, превышает норму у 74% больных. Факторами, ассоциированными с повышенным содержанием Д-димера в остром периоде эпизода ВТЭО, являются женский пол, наличие ХСН, «возраст» и «размер» тромба.

Ключевые слова: венозные тромбозэмболические осложнения, Д-димер, предиктор.

¹ ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ, Москва; ² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Воробьева Н. М.* – к. м. н., заведующая кабинетом медицинской генетики, Панченко Е. П. – д. м. н., профессор, лаборатория клинических проблем атеротромбоза, руководитель лаборатории; Добровольский А. Б. – д. б. н., профессор, отделение ангиологии, ведущий научный сотрудник, Титаева Е. В. – к. б. н., отдел ангиологии, лаборатория клинических проблем атеротромбоза, ст. науч. сотр., Ермолина О. В. – отдел новых методов диагностики, врач ультразвуковой диагностики, Балахонова Т. В. – д. м. н., отдел новых методов диагностики, ведущий научный сотрудник, Хасанова З. Б. – лаборатория медицинской генетики м. н. с., Постнов А. Ю. – д. м. н., лаборатория медицинской генетики, руководитель лаборатории, Кириенко А. И. – д. м. н., профессор, акад. РАМН, кафедра факультетской хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natalyavorobjeva@mail.ru

АТИФ – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза; ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения; МНО – международное нормализованное отношение; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; НПВ – нижняя полая вена; НФГ – нефракционированный гепарин; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз эмболия лёгочной артерии; УЗДАС – ультразвуковое дуплексное ангиосканирование; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦДК – цветное доплеровское картирование.

Рукопись получена 26.04.2012

Принята к публикации 16.07.2012

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 18–24

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболию лёгочной артерии (ТЭЛА), являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения индустриально развитых стран. Известно, что около 50% больных с проксимальным ТГВ переносят бессимптомную ТЭЛА, а у 80% больных с ТЭЛА обнаруживают бессимптомный ТГВ. Склонность к бессимптомному либо малосимптомному течению считается характерной особенностью ВТЭО, наличием которой обусловлены трудности диагностики данной патологии.

В настоящее время основным методом диагностики венозных тромбозов является ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (УЗДАС), обладающее при ТГВ средней чувствительностью, особенно при отсутствии клинических симптомов. «Золотым» стандартом в диагностике ТГВ считается мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) конечностей, однако этот метод является дорогостоящим, требует специального оборудования, что делает его неприемлемым для массовых исследований.

Д-димер – лабораторный маркер фибринообразования – используется для диагностики ВТЭО наряду с инструментальными методами. Повышенный уровень Д-димера в крови свидетельствует об активно протекающих процессах тромбообразования, но не позволяет судить о локализации тромба. При высокой чувствительности (95–97%) данного теста его специфичность не превышает 50%. Даже при отсутствии ВТЭО образование фибрина и, соответственно, высокий уровень Д-димера возможны при многих состояниях, в том числе при злокачественных новообразованиях, инфекционно-воспалительных процессах, во время беременности, у пожилых и больных, уже находящихся в стационаре. Определение факторов, ассоциированных с повышенным уровнем Д-димера у больных ВТЭО, позволило бы уточнить показания для его измерения и, возможно, улучшить качество диагностики ВТЭО.

Цель исследования состояла в изучении факторов, ассоциирующихся с повышенным уровнем Д-димера у больных с острым эпизодом ТГВ/ТЭЛА.

Материал и методы

В исследование включили 111 больных (76 мужчин, 35 женщин) в возрасте 18–76 лет, госпитализированных с первым или повторным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА и соответствовавших следующим критериям: 1) давность возникновения симптомов ТГВ/ТЭЛА на момент госпитализации менее 2 месяцев; 2) отсутствие противопоказаний для антикоагулянтной терапии. Для подтверждения диагноза ТГВ всем больным выполнили УЗДАС нижних или верхних конечностей. Диагноз ТЭЛА верифицировали при помощи вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких, ангиопульмонографии или МСКТ органов грудной полости с контрастированием лёгочных артерий.

Большинство пациентов ($n = 80$) получили стандартную антикоагулянтную терапию – нефракционированный гепарин (НФГ) подкожно в дозе 30–45 тыс. ЕД/сут не менее 5 дней с последующим переходом на приём варфарина под контролем МНО не реже 1 раза в месяц (целевые значения МНО – 2,0–3,0). У части больных ($n=31$) вместо НФГ использовали лечебные дозы эноксапарина (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) не менее 30 дней с дальнейшим переходом на приём варфарина.

Восемь больных с массивной ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой получили тромболитическую терапию: в 7 случаях использовали стрептокиназу (болюс 250 тыс. ЕД, затем внутривенная инфузия 100 тыс. ЕД/ч в течение 72 ч) и в одном – проурокиназу (болюс 2 млн. ЕД, затем инфузия 6 млн. ЕД в течение 3 ч). Тридцать пять больных были подвергнуты оперативным вмешательствам: имплантации кава-фильтра в нижнюю полую вену (НПВ) – 23 человека, пликации НПВ – 3, тромбэктомии – 5, перевязке глубокой вены – 5, удалению съёмного кава-фильтра – 2 пациента.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем больным выполнили УЗДАС конечностей методом компрессионной ультрасонографии на аппарате PHILIPS EnVisor HD (США). При этом оценивали характер тромбоза (окклюзивный, окклюзивный с начальной реканализацией, реканализованный, флотирующий), количество тромбированных вен и «размер» тромба, выраженный в баллах.

Признаками окклюзивного тромбоза считали расширение просвета вены, наличие в её просвете дополнительных эхоструктур, отсутствие кровотока в вене и окрашивания вены в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), а также невозможность сжатия вены при компрессии датчиком. Тромбоз определяли как окклюзивный с начальной реканализацией при наличии фрагментарного кровотока в вене диаметром до 2 мм. Тромбоз считали реканализованным при обнаружении в просвете вены дополнительных эхоструктур, частичном фрагментарном

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ВТЭО ($n=111$)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	76 (69%)
Возраст, лет [медиана (размах)]	54 (18–76)
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$ [медиана (квартили)]	28,4 (25,7; 32,9)
Длительность симптомов ТГВ/ТЭЛА на момент госпитализации, дни [медиана (квартили)]	9 (3; 20)
Диагноз	
Изолированный ТГВ, n (%)	78 (70%)
Изолированная ТЭЛА, n (%)	2 (2%)
ТГВ + ТЭЛА, n (%)	31 (28%)
ТГВ нижних конечностей, n (%)	102 (92%)
ТГВ верхних конечностей, n (%)	7 (6%)
Нет признаков ТГВ, n (%)	2 (2%)
Изолированный ТГВ голени, n (%)	14 (13%)
Двусторонний ТГВ, n (%)	12 (13%)
Ультразвуковые параметры:	
Общее количество ТГВ [медиана (квартили)]	4 (2; 5)
Окклюзивный ТГВ (% от общего кол-ва ТГВ)	47%
Окклюзивный ТГВ с начальной реканализацией (% от общего кол-ва ТГВ)	15%
Реканализованный ТГВ (% от общего кол-ва ТГВ)	35%
Флотирующий ТГВ (% от общего кол-ва ТГВ)	3%
«Размер» тромба, баллы [медиана (квартили)]	5 (3; 9)

Сокращения: ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз эмболия лёгочной артерии.

окрашивании вены в режиме ЦДК, диаметре кровотока в вене более 2 мм, а также при наличии небольшой реакции вены на компрессию датчиком. Флотирующий тромб диагностировали при визуализации в просвете вены дополнительной эхоструктуры с единственной точкой фиксации в дистальном отделе, проксимальный конец которой свободно располагался в просвете вены, и наличии кровотока между тромбом и стенками вены.

Для вычисления «размера» тромба каждому венозному сегменту присваивали определённое количество баллов в зависимости от характера тромбоза: 2 балла соответствовали окклюзивному тромбозу; 1,5 балла – окклюзивному с начальной реканализацией; 1 балл – реканализованному или флотирующему. Количество баллов суммировали в соответствии с общим количеством тромбированных вен у конкретного пациента.

У всех больных выясняли наличие или отсутствие факторов риска ВТЭО, среди которых выделяли предрасполагающие и провоцирующие. Предрасполагающими факторами риска считали длительно существующие хронические заболевания и состояния, наличие которых значительно повышает риск или является «фоном» для развития ВТЭО. Предрасполагающие факторы риска ВТЭО у обследованных нами больных представлены в таблице 2.

Фактор риска ВТЭО определяли как провоцирующий, если его воздействие в течение 3 последних

Таблица 2
Предрасполагающие факторы риска ВТЭО (n=111)

Факторы риска	Количество больных (%)
Возраст > 40 лет	93 (84%)
Артериальная гипертония	52 (47%)
Варикозные вены	47 (42%)
Ожирение	46 (41%)
Повторный эпизод ВТЭО	37 (33%)
Курение в настоящий момент	36 (32%)
Метаболический синдром	24 (22%)
Мутации генов FV Leiden и/или протромбина 20210G/A	17 (15%)
Хроническая сердечная недостаточность	17 (15%)
Стабильная стенокардия	16 (14%)
Операции на поверхностных венах в анамнезе	14 (13%)
Семейный анамнез ТГВ/ТЭЛА	13 (12%)
Мерцательная аритмия	13 (12%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	13 (12%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	12 (11%)
Сахарный диабет	12 (11%)
Артриты/артрозы нижних конечностей	8 (7,2%)
Аномалии развития сосудов	7 (6,3%)
Злокачественные новообразования в анамнезе	5 (4,5%)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	4 (3,6%)
Гипергомоцистеинемия	4 (3,6%)
Ишемический инсульт в анамнезе	3 (2,7%)
Гормональная контрацепция (n=35)	2 (5,7%)
Постоянный ИВР	2 (1,8%)
Механический протез клапана сердца	1 (0,9%)
Антифосфолипидный синдром	1 (0,9%)

Сокращения: ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз эмболия лёгочной артерии.



Рис. 1. Провоцирующие факторы риска ВТЭО (n=111).

Сокращения: ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства, ЭКС – электрокардиостимулятор, РЧА – радиочастотная абляция, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ТГВ – тромбоз глубоких вен.

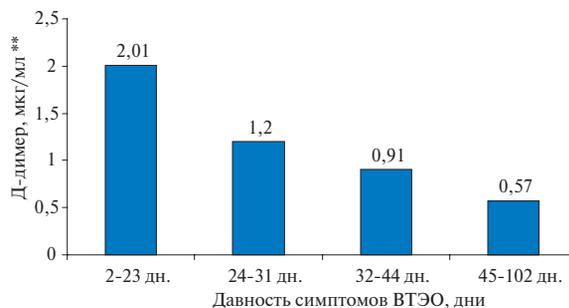


Рис. 2. Содержание Д-димера в зависимости от «возраста» тромба.

Примечания: * при сравнении групп при помощи критерия Крускала-Уоллиса, ** результаты представлены в виде медианы.

Сокращение: ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения.

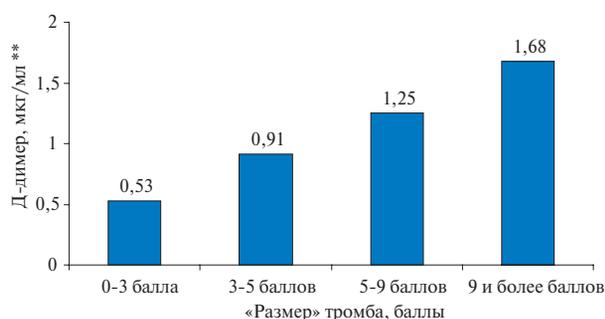


Рис. 3. Содержание Д-димера в зависимости от «размера» тромба.

Примечания: * при сравнении групп при помощи критерия Крускала-Уоллиса, ** результаты представлены в виде медианы.

месяцев предшествовало развитию эпизода ВТЭО и послужило его непосредственной причиной. Провоцирующие факторы риска ВТЭО у включённых в исследование больных показаны на рисунке 1. При отсутствии у больного провоцирующих факторов риска эпизод ТГВ/ТЭЛА рассматривали как идиопатический (неспровоцированный, спонтанный).

Содержание в крови Д-димера измеряли методом латексной агглютинации с использованием наборов реактивов «STA LIATEST® D-DI» (Diagnostica Stago). Верхняя граница нормального распределения Д-димера составляла 0,5 мкг/мл. Следует отметить, что у больных, получивших стандартную антикоагулянтную терапию, забор крови для определения Д-димера проводили сразу после выписки из стационара. Пациентам, леченным эноксапарином, содержание Д-димера измеряли в период стационарного лечения. Таким образом, время от начала симптомов ВТЭО до определения уровня Д-димера у больных из группы эноксапарина было значительно короче – 23 (6; 35) против 36 (25; 48) дней (p=0,001).

Кроме того, определяли содержание ряда компонентов системы гемостаза: антитромбин, протеин С,

фактор II, фибриноген и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ).

Всем больным выполнили генетическое тестирование. Исследовали 11 полиморфизмов в 8 генах, кодирующих синтез белков системы гемостаза (фактор V Leiden 1691G/A, протромбин 20210G/A, метилентетрагидрофолатредуктаза 677C/T, метилентетрагидрофолатредуктаза 1298A/C, ингибитор активаторов плазминогена 1 типа промоторный регион -675G/4G, фактор свёртываемости XIII V34L, тромбоцитарный гликопротеин IIIa L33P, гемохроматоз C282Y, β -фибриноген -854G/A, β -фибриноген -455G/A и β -фибриноген -249C/T), а также полиморфизмы генов, контролирующих чувствительность больных к варфарину (CYP2C9 и VKORC1), и 3 полиморфизма гена АТИФ (-438G/A, 505G/A и 1040C/T).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc., США). Результаты представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Применяли методы непараметрической статистики. Для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни, для множественных сравнений – критерий Крускала-Уоллиса. Для выявления взаимосвязи между переменными применяли корреляционный анализ по Спирмену и однофакторный линейный регрессионный анализ. Для поиска независимых предикторов повышения Д-димера использовали прямой пошаговый алгоритм (Forward Wald) бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

Уровень Д-димера у всех обследованных варьировал от 0,02 до 9,96 (медиана 1,05; интерквартильный размах 0,49–1,99) мкг/мл и превышал верхнюю границу нормы у 81 (74%) больного.

Время появления симптомов ВТЭО было установлено у 104 (94%) больных. Медиана длительности заболевания на момент госпитализации составила 9 (3; 20) дней, на момент измерения Д-димера – 32 (23; 44) дня.

Корреляционный анализ обнаружил прямые взаимосвязи между содержанием Д-димера и женским полом ($r=0,21$; $p=0,029$), фибриногеном ($r=0,208$; $p=0,037$), общим количеством тромбированных вен ($r=0,257$; $p=0,007$), количеством вен с окклюзивным тромбозом ($r=0,324$; $p=0,001$), «размером» тромба ($r=0,304$; $p=0,001$) и обратную взаимосвязь – между уровнем Д-димера и давностью симптомов ВТЭО («возрастом» тромба) ($r=-0,418$; $p<0,001$). Мы не выявили корреляций между уровнем Д-димера и возрастом, индексом массы тела, содержанием в крови антитромбина и АТИФ.

Поскольку по результатам корреляционного анализа «возраст» и «размер» тромба оказались наиболее

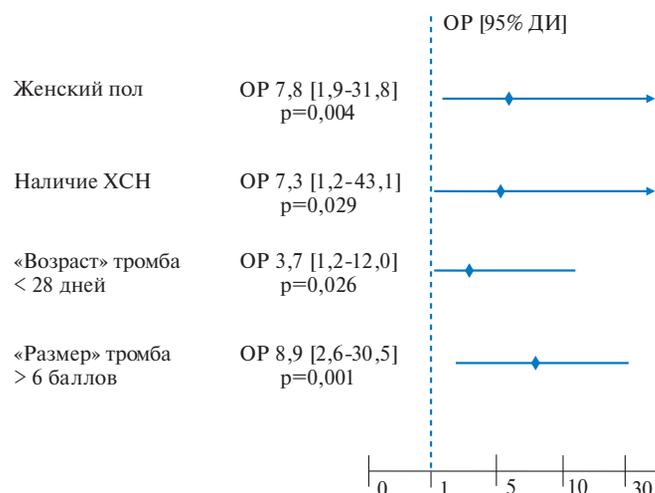


Рис. 4. Независимые предикторы повышения Д-димера у больных ВТЭО.

Сокращения: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

значимыми факторами, ассоциированными с уровнем Д-димера, данные показатели проанализировали подробно. Для этого значения давности симптомов ВТЭО и «размера» тромба распределили по квартилям. Для каждого квартиля определили уровень Д-димера. При сравнении подгрупп по содержанию Д-димера в зависимости от «возраста» (рис. 2) и «размера» тромба (рис. 3) обнаружили статистически значимые различия. Таким образом, содержание Д-димера у больных ВТЭО прямо пропорционально «размеру» тромба и обратно пропорционально его «возрасту».

Поиск предикторов повышения уровня Д-димера у больных ВТЭО выполнили среди 150 демографических, антропометрических, анамнестических, клинических, лабораторных, генетических, ультразвуковых данных и факторов риска ВТЭО. По результатам однофакторного регрессионного анализа выбрали показатели с уровнем значимости $p < 0,05$, которые ассоциировались с повышенным уровнем Д-димера. Такими показателями были: женский пол ($p=0,025$), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) ($p=0,042$), оперативное лечение эпизода ВТЭО ($p=0,033$), давность симптомов ВТЭО на момент измерения Д-димера ($p=0,001$), общее количество тромбированных вен ($p=0,015$), число окклюзивно тромбированных вен ($p=0,005$) и «размер» тромба ($p=0,005$). Перечисленные 7 показателей включили в многофакторный пошаговый регрессионный анализ, по результатам которого установили, что женский пол, наличие ХСН, давность симптомов ВТЭО < 28 дней и «размер» тромба > 6 баллов являются независимыми предикторами повышения уровня Д-димера у больных ВТЭО (рис. 4). После внесения в модель поправки на возраст результаты многофакторного анализа не изменились.

Обсуждение

Поскольку Д-димер является маркёром фибринообразования, повышение его уровня при возникновении венозного тромбоза закономерно. Известно также, что чувствительность данного теста во многом зависит от способа определения Д-димера. Наибольшей чувствительностью (более 90%) обладают количественные методы, основанные на иммуноферментном (ELISA) или иммунофлюоресцентном (ELFA) анализе. Высокую чувствительность обеспечивают также количественные экспресс-методы, основанные на фотометрическом определении агрегации частиц латекса. Качественные и полуколичественные методы, основанные на визуальном определении агрегации частиц латекса или эритроцитов, обладают меньшей чувствительностью (85–90%). В нашей работе использовали количественный способ определения Д-димера методом латексной агрегации, чувствительность которого как маркёра венозных тромбозов составляет, по данным литературы [1], 93–95%.

Таким образом, используя современный высокочувствительный метод измерения Д-димера, в нашем исследовании определили факторы, ассоциирующиеся с повышением его уровня в остром периоде эпизода ВТЭО. Для выявления возможных ассоциаций мы проанализировали большое количество различных показателей, характеризующих больных ВТЭО, включая предрасполагающие и провоцирующие факторы риска ВТЭО, генетические факторы, ультразвуковые характеристики тромбоза, некоторые показатели системы гемостаза, а также традиционные демографические, антропометрические и клинико-анамнестические показатели и проводимую терапию.

Прежде всего, мы обнаружили, что уровень Д-димера, измеренный в среднем через 32 дня от момента появления симптомов ВТЭО, превышает норму у подавляющего большинства (74%) пациентов. Необходимо заметить, что на содержание Д-димера, безусловно, оказали влияние сроки взятия крови для его измерения. Как было отмечено выше, у больных, получивших стандартную терапию НФГ и варфарином, уровень Д-димера определяли несколько позже, чем у пациентов, леченных эноксапарином. На содержание Д-димера также могла повлиять и проводимая терапия. Так, у большинства (77%) пациентов взятие крови для измерения Д-димера проводили на фоне приёма варфарина после курса НФГ. В 18% случаев кровь забирали у больных, получивших эноксапарин, и лишь у 5% больных – на чистом фоне, до начала антикоагулянтной терапии. Имеются данные, что антикоагулянтная терапия приводит к снижению уровня Д-димера.

Кроме того, на содержание Д-димера влияет и оперативное лечение эпизода ВТЭО. В нашем исследовании каждому третьему пациенту было

выполнено какое-либо хирургическое вмешательство: имплантация кава-фильтра, тромбэктомия, перевязка глубокой вены, пликация НПВ. Уровень Д-димера у этих больных оказался выше, чем у пациентов, леченных консервативно. Более того, по данным однофакторного анализа, оперативное лечение эпизода ВТЭО оказалось одним из факторов, значимо ассоциированных с повышенным Д-димером, но утратившим свою значимость в многофакторном анализе. Причиной повышения Д-димера у больных, подвергнутых хирургическому лечению эпизода ВТЭО, является образование фибрина в операционной ране.

В нашем исследовании определены независимые предикторы повышения Д-димера у больных с острым эпизодом ТГВ/ТЭЛА. Среди 150 изученных нами показателей только 4 подтвердили свою значимость в многофакторной регрессионной модели. Такими показателями оказались женский пол, наличие ХСН, «возраст» и «размер» тромба.

Наша работа также показала, что исследованные нами генетические факторы и возраст не ассоциируются с повышением уровня Д-димера у больных ВТЭО. По данным литературы [2], пожилой возраст ассоциируется с повышением Д-димера даже при отсутствии ВТЭО. Отсутствие в нашем исследовании взаимосвязи между уровнем Д-димера и возрастом, возможно, связано с тем, что обследованные нами пациенты были относительно молоды. Например, по данным Американского многоцентрового проспективного исследования [3], средний возраст больных с эпизодом ВТЭО составил 64 года. В нашей работе медиана возраста была 54 года, 16% больных были моложе 40 лет и только 14% – старше 70 лет.

В целом результаты нашей работы согласуются с данными других исследований, продемонстрировавших значимость двух факторов, в наибольшей степени определяющих уровень Д-димера у больных ВТЭО, – «возраста» [4] и «размера» [5, 6] тромба. Наша работа также подтвердила прямую взаимосвязь между уровнем Д-димера и «размером» тромба и обратную – между Д-димером и «возрастом» тромба. Кроме того, в многофакторной модели наибольшая значимость оказалась у «размера» тромба, а наименьшая – у «возраста». Причём вклад «возраста» тромба в многофакторную модель был наименьшим среди всех 4 предикторов как по величине относительного риска, так и по уровню статистической значимости. Таким образом, при учёте всех возможных факторов, влияющих на содержание Д-димера, в многофакторной модели при взаимодействии с другими факторами значимость «возраста» тромба снижается.

Интересно также, что, по данным однофакторного анализа, среди ультразвуковых характеристик

тромбоза с уровнем Д-димера ассоциировались 3 показателя – общее количество тромбированных вен, число окклюзивно тромбированных вен и «размер» тромба в баллах. При этом наибольшая значимость была выявлена у окклюзивного тромбоза, что неудивительно. Во-первых, данный тип тромбоза был наиболее распространённым у больных ВТЭО (47% от общего числа тромбированных вен). Во-вторых, при окклюзивном тромбозе просвет вены полностью заполнен тромботическими массами, в то время как rekanализованный и флотирующий тромбозы, наряду с тромботическими массами, отличаются наличием кровотока в вене, т.е. по сравнению с окклюзивным ТГВ «объём» тромба уменьшается на «объём» кровотока. Поскольку «объём» окклюзивного тромбоза наибольший, именно он в большей степени и ассоциировался с уровнем Д-димера.

Несмотря на то, что все 3 показателя в той или иной степени характеризуют «размер» тромба, они всё-таки не дублируют друг друга, поэтому все они были включены в многофакторный анализ. По результатам многофакторного анализа независимым предиктором повышения Д-димера оказался «размер» тромба, выраженный в баллах. На наш взгляд, это справедливо, поскольку «размер» тромба – это расчётный показатель, учитывающий как характер тромбоза, так и его «объём», а потому более точно отражающий истинный «размер» тромба, который очень трудно оценить количественно существующими инструментальными методами.

Причины повышения Д-димера у женщин (как с наличием, так и отсутствием ВТЭО), до конца не известны. Мы не обнаружили в доступной литературе каких-либо объяснений данного факта, но не исключаем, что выявленная нами взаимосвязь между уровнем Д-димера и женским полом может быть случайной.

Напротив, ассоциации между наличием ХСН и повышением Д-димера хорошо известны. ХСН является не только прокоагулянтным состоянием, но и одним из предрасполагающих факторов риска ВТЭО. Несколько исследований продемонстрировали взаимосвязь между ХСН и повышением Д-димера в отсутствие ВТЭО. Так, при компенсированной ХСН со сниженной фракцией выброса левого

желудочка (<50%) уровень Д-димера выше, чем у пациентов с сохранной фракцией выброса [7]. По одним данным [8], Д-димер является независимым предиктором смертности больных ХСН в течение 1 года. В то же время, по данным Jug B. et al. [9], повышенный уровень Д-димера хотя и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (смерть или госпитализация вследствие ХСН) у больных компенсированной ХСН II–III функциональных классов, но при этом не является независимым предиктором. Кроме того, в нашей, ранее опубликованной статье [10], показано, что повышенный уровень Д-димера может быть маркёром декомпенсации ХСН при отсутствии тромбозомболических осложнений. Настоящая работа показала, что у больных ВТЭО наличие ХСН также независимо ассоциировано с повышением Д-димера.

В заключение отметим, что основное ограничение нашего исследования связано с тем, что определение Д-димера было выполнено в разные сроки, а также на фоне антикоагулянтной терапии у большинства больных. Лишь у 5% больных уровень Д-димера был измерен на чистом фоне – до начала лечения антикоагулянтами. Это обусловлено как техническими возможностями, так и тем, что, в соответствии с современными рекомендациями [11, 12], при обоснованном подозрении на венозный тромбоз антикоагулянтная терапия должна быть начата немедленно, не дожидаясь инструментальной верификации диагноза. Именно поэтому лечение антикоагулянтами у 95% больных начинали до определения уровня Д-димера. Однако, поскольку при проведении анализа учитывались сроки определения Д-димера и характер антикоагулянтной терапии, мы полагаем, что данные ограничения незначимо повлияли на результаты исследования.

Заключение

1. Содержание Д-димера, измеренное через 32 (23; 44) дня от момента возникновения симптомов ТГВ/ТЭЛА, превышает норму у 74% больных.

2. Независимыми предикторами повышения Д-димера в остром периоде эпизода ВТЭО являются женский пол, наличие ХСН, «возраст» и «размер» тромба.

Литература

- 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: 296–304.
- Tita-Nwa F., Bos A., Adjei A. et al. Correlates of D-dimer in older persons. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22: 20–23.
- Goldhaber S.Z., Tapson V.F. A prospective registry of 5451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259–262.
- de Bastos M., de Bastos M.R.D., Bogutchi T. et al. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2079–2080.
- de Monye W., Sanson B.J., Buller H.R. et al.; ANTELOPE Study Group. The performance of two rapid quantitative D-dimer assays in 287 patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2002; 107: 283–286.
- Wells P.S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 41–50.
- 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.
- 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.
- Jug B., Vene N., Salobir B.G. et al. Prognostic impact of haemostatic derangements in chronic heart failure. *Thromb Haemost* 2009; 102: 185–187.
- Vorobjeva N.M., Dobrovolskiy A.B., Titaeva E.V. et al. D-dimer as marker of chronic heart failure decompensation. *Heart Failure* 2011; 12: 36–41. Russian (Н.М. Воробьева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева и др. Значимость Д-димера как маркера декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2011; 12: 36–41).

11. Russian clinical recommendations about diagnostics, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology* 2010; 4: 4–37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений). *Флебология* 2010; 4: 4–37).
12. Kearon C., Akl E. A., Comerota A. J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e419S–e494S.

Factors associated with d-dimer elevation in patients with venous thromboembolic events

Vorobyeva N. M.¹, Panchenko E. P.¹, Dobrovolskiy A. B.¹, Titaeva E. V.¹, Ermolina O. V.¹, Balakhonova T. V.¹, Khasanova Z. B.¹, Postnov A. Yu.¹, Kirienko A. I.²

Aim. To study the factors associated with elevated D-dimer levels in patients with acute venous thromboembolic events (VTEE).

Material and methods. The study included 111 patients (76 men and 35 women aged 18–76 years) with a first or repeat episode of deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE) in the last 2 months. The majority of the patients (n=80) received unfractionated heparin (UFH) for at least 5 days, followed by warfarin (international normalized ratio (INR) control at least once a month; target INR 2,0–3,0). Some patients (n=31) received therapeutic doses of enoxaparin (1 mg/kg subcutaneously, every 12 hours) for at least 30 days, followed by warfarin treatment. D-dimer levels (norm <0,5 mkg/ml) were measured by the latex agglutination method, with the use of “STA LIATEST[®] D-DI” reagents (Diagnostica Stago).

Results. D-dimer levels varied from 0,02 to 9,96 mkg/ml (median 1,05 mkg/ml, interquartile range 0,49–1,99 mkg/ml) and exceeded the upper norm limit in 74% of the patients. There was a positive association between D-dimer levels and thrombus “size” ($r=0,304$; $p<0,001$), and a negative association between D-dimer levels and

thrombus “age” ($r=-0,418$; $p<0,001$). Predictors of D-dimer elevation were identified among 150 demographic, anthropometric, anamnestic, clinical, laboratory, genetic, or ultrasound parameters and VTEE risk factors. The results of the multivariate stepwise regression analysis demonstrated that female gender, chronic heart failure (CHF), VTEE symptom duration <28 days, and thrombus “size” >6 points were independent predictors of D-dimer elevation in the acute period of DVT/PE.

Conclusion. D-dimer levels, measured 32 (23–44) days after the development of DVT/PE symptoms, were elevated in 74% of the patients. D-dimer elevation in the acute period of VTEE was associated with female gender, CHF, “age” and “size” of the thrombus.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 18-24

Key words: venous thromboembolic events, D-dimer, predictor.

¹Russian Cardiology Clinical and Scientific Complex, Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Medical University, Moscow, Russia.