



Соловьева И.В.

Д-димер

Диагностическое значение, методы измерения,
интерпретация результатов

СОДЕРЖАНИЕ

Венозная тромбоэмболия и актуальность ее быстрой диагностики _____	4
Что такое Д-димер? _____	5
Правила взятия проб для определения Д-димера _____	6
Методы определения Д-димера _____	7
Почему нельзя сравнивать результаты разных методов определения Д-димера? ____	8
Как и когда использовать тест на Д-димер? _____	9
Алгоритм диагностики ТЭЛА у пациентов с низким или промежуточным риском __	10
Когда не следует проводить определение уровня Д-димера: _____	11
Диагностическое и прогностическое значение Д-димера у госпитализированных пациентов. _____	11
Диагностика септических нарушений системы гемостаза _____	12
Д-димер при сепсисе: диагностическое и прогностическое значение _____	12
Д-димер у беременных _____	13
Д-димер у пожилых пациентов _____	15
Предложения по измерению Д-димера от АО «ДИАКОН» _____	18
Литература _____	20

ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ И АКТУАЛЬНОСТЬ ЕЕ БЫСТРОЙ ДИАГНОСТИКИ

Венозные тромбозы (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), подкожных вен (тромбофлебит) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) являются одной из центральных клинических проблем во всем мире. В общей популяции на 100 000 населения ежегодно фиксируется 50-70 новых случаев ТГВ. В пожилом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз (до 200 случаев на 100 000 населения в год). Легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35-40 на 100 000 человек [1]. Смертность от ТЭЛА занимает третье место после ИМ и инсульта [2]. Распространенность ВТЭО постепенно увеличивается с возрастом (случаев на 100 000 населения): моложе 29 лет – 78, 30-39 лет – 155, 40 - 54 года – 252, 55-64 года – 500, 65-74 года – 995, 75-84 года – 1564, 85 лет и старше – 1942 [3].



По данным эпидемиологического ретроспективного исследования для оценки риска возникновения ВТЭО и способов его профилактики ENDORSE, проведенного в 32 странах (358 больниц, 68183 пациента), в том числе и в России (10 больниц, 4788 пациентов), риск развития ВТЭО составляет: в мире – 52%, в России – 46% [4].

ВТЭО имеют:

- 64% хирургических больных, в том числе в России – 52%,
- 42% терапевтических больных, в том числе в России – 37%.

Во всем мире профилактика ВТЭО осуществляется недостаточно (50%), в том числе в России (24%). В мире ее не получают 41% хирургических и 52% терапевтических больных, тогда как в России – 74% и 80%, соответственно [4]. Регистр ENDORSE показал широкую распространенность факторов риска ВТЭО и необходимость значительно улучшить их профилактику. В группе риска находятся [3]:

- тучные и пожилые люди;
- беременные женщины;
- пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ);
- пациенты после инсульта в отделении интенсивной терапии (ОИТ);
- пациенты после обширных хирургических вмешательств, травм, ожогов
- пациенты с онкологическими заболеваниями;
- септические пациенты.

Диагностика ТГВ важна для профилактики ишемического инсульта, ТЭЛА, инфаркта миокарда (ИМ).

Актуальность проблемы ТЭЛА обусловлена не только тяжестью ее течения и высокой летальностью, но и трудностями ее своевременной диагностики [2]. Зачастую ТЭЛА развивается стремительно, поэтому если её не диагностировать вовремя и не остановить, то смертность в течение 1 часа составляет 65%, а через 2,5 часа – 80%. Однако при своевременной диагностике и эффективной терапии количество неблагоприятных исходов снижается и составляет не более 10% (Рис.1) [5].

Диагноз ВТЭО не может быть надежным только на основании клинических признаков, поскольку они не являются строго специфическими. Более объективными считаются данные, полученные с помощью инструментальных исследований.

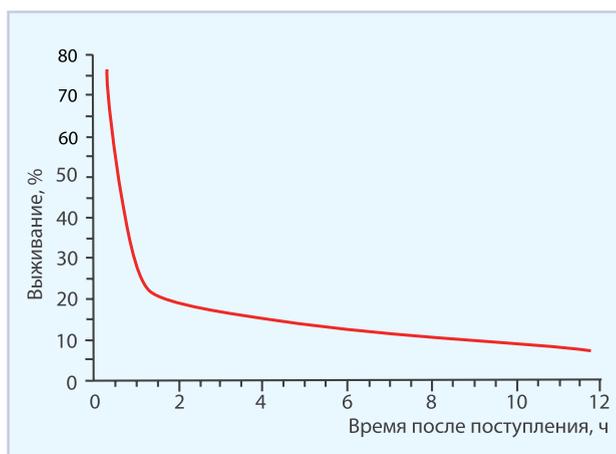


Рис. 1. Выживаемость пациентов с ТЭЛА в зависимости от времени поступления в ОИТ

«Золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА является ангиография легочных сосудов, а в диагностике ТГВ – контрастная венография. Однако в настоящее время основными применяемыми методами являются:

1) при подозрении на ТЭЛА – визуализация лёгочных сосудов методом компьютерной томографической пульмонангиографии (КТПА),

2) при диагностике ТГВ – ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование [6].

Однако, использование визуализационных методов имеет ряд существенных ограничений: их высокая стоимость, сниженная доступность в неотложных ситуациях, а также потенциальный вред для здоровья пациентов при экспозиции к действию ионизирующей радиации и йодированных контрастных агентов, провоцирующих развитие нефропатии [3]. Пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин КТПА противопоказана [7].

В целом, согласно данным международных исследований, после проведения инструментальной диагностики диагноз ВТЭО подтверждается только у 15-25% пациентов [8]. Поэтому пациенты с клиническими признаками и симптомами ВТЭО перед проведением инструментальных исследований нуждаются в объективном лабораторном подтверждении или исключении диагноза на основании простого, быстрого и экономичного теста. В настоящее время таким наиболее приемлемым и эффективным исследованием для пациентов с подозрением на ВТЭО является тест на Д-димер [2].

ЧТО ТАКОЕ Д-ДИМЕР?

Д-димер представляет собой фрагменты молекулы фибрина, образующиеся при его распаде (протеолитической деградации) под действием плазмина [9]. Наличие в плазме крови Д-димера свидетельствует об образовании и деградации фибринового сгустка внутри сосудистого русла и отражает активацию, как гемостаза, так и фибринолиза [10]. Процесс образования Д-димера состоит из нескольких этапов: 1) протеолитическая деградация фибриногена под действием тромбина, отщепление от него фибринопептидов А и В и образование фибрин-мономеров; 2) самопроизвольная полимеризация фибрин-мономеров в растворимый фибрин-полимер; 3) стабилизация растворимого фибрин-полимера в нерастворимый тромб под действием фактора XIIIa, образующего ковалентные связи («поперечные шивки») между находящимися рядом D-доменами фибрин-мономеров в присутствии ионов Ca^{2+} ; 4) деградация нерастворимого поперечно-сшитого фибрина под действием активного плазмина [9, 11]. Действие фибринолитической системы направлено на лизис фибрина, а при чрезмерной активации – и фибриногена. В результате образуется смесь продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) (рис. 2).

Продуктами деградации фибрина (полимерной молекулы) являются более крупные фрагменты – Д-димеры, тримеры и другие вещества, содержащие ковалентные D-D связи, не разрушаемые плазмином, тогда как в результате лизиса фибриногена образуются мономерные формы D и E доменов фибрина. Следовательно, только продукты деградации поперечно-сшитого фибрина содержат Д-димеры [2].

Концентрация измеряемого Д-димера в плазме зависит от размера и возраста тромба. Повышение Д-димера в плазме наблюдается примерно через 2 ч после начала тромбоза [8]. Д-димер метаболизируется в почках, время его полу-жизни при сохранной функции почек составляет приблизительно 6-8 часов [11].

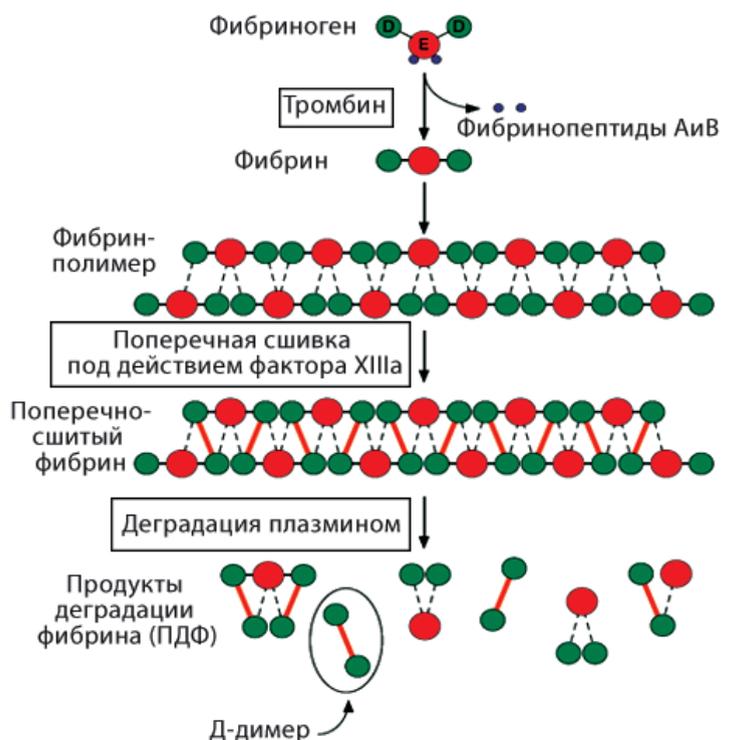


Рис. 2. Образование и распад фибрина [12]

Д-димер – чувствительный, но не специфичный маркер тромбозов: исключает, но не подтверждает. Диагностическое значение Д-димера.

Д-димер считается биохимическим «золотым стандартом» для диагностики пациентов с подозрением на ВТЭО [10]. Диагностическое значение Д-димера основывается на его высокой чувствительности и, следовательно, способности исключать ВТЭО, если его концентрация в плазме меньше определенной пороговой величины (cut-off), поэтому Д-димер обладает высоким отрицательным предиктивным значением (>98%). При этом его положительное предиктивное значение для диагностики ВТЭО весьма низкое ($\leq 15\%$), поскольку уровень Д-димера повышается и в отсутствии ВТЭО, например в следующих случаях:

- фибринолитическая терапия в предшествующие 7 дней;
- травма или хирургия (в течение 4 недель после);
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром);
- инфаркт миокарда;
- атеросклероз;
- сепсис, тяжелые инфекции;
- цирроз печени;
- злокачественные опухоли;
- нормальная беременность;
- возраст старше 60 лет [8].

Исходя из этого, пациенты с повышенным уровнем Д-димера нуждаются в инструментальном обследовании для подтверждения или исключения ВТЭО. Поэтому определение Д-димера используют для:

1. Исключения ТГВ и ТЭЛА (кроме беременных);
2. Диагностики и мониторинга ДВС-синдрома;
3. Диагностики патологий беременности;
4. Определения длительности антикоагулянтной терапии.

Преимущества измерения Д-димера

- Только молекулы Д-димеров, содержащие ковалентную связь, являются наиболее однородным пулом олигопептидов.
- ПДФ и РФМК содержат большое число белков и белковых комплексов различной молекулярной массы и состава, что затрудняет создание тест-систем для их определения с высокой точностью и специфичностью.
- Только для Д-димеров были созданы антитела к специфическим эпитопам в D-доменах молекулы фибрина [2].

Повышенный уровень Д-димера в крови свидетельствует об активно протекающих процессах тромбообразования, но не позволяет судить о локализации тромба [1].

ПРАВИЛА ВЗЯТИЯ ПРОБ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ Д-ДИМЕРА

- Для взятия проб крови рекомендуются вакуумные системы или шприцы.
- Проба – цельная кровь или плазма (в зависимости от рекомендаций производителя теста).
- Обычно венозная кровь собирается в пробирки с $\text{Na}_3\text{-цитратом}$ (109 ммоль/л или 3,2%) в соотношении 9 частей крови и одна часть антикоагулянта.
- Для экспресс-анализаторов может использоваться цельная кровь и ЭДТА-плазма.
- При отборе пробы крови избегать застоя или травмы, поскольку это может быть дополнительным фактором для повышения концентрации Д-димера.
- Пробы плазмы можно хранить в течение 24 месяцев при $-24\text{--}74^\circ\text{C}$ [8].

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ Д-ДИМЕРА

Проба крови содержит смесь Д-димера и высокомолекулярных ПДФ. Методы обнаружения Д-димера основаны на его взаимодействии с моноклональными антителами к специфическим эпитопам в D-доменах молекулы фибрина. Специфические антитела связываются с Д-димерами, содержащими D-D ковалентные связи, но не вступают в реакцию с фибриногеном и растворимыми фибрин-мономерами. Таким образом, Д-димеры, обнаруживаемые в плазме пациента – показатель расщепления фибрина, но не фибриногена и фибрин-мономеров [2].

В настоящее время в лабораториях используются тесты для количественного определения Д-димера с помощью приборов, а также качественные и полуколичественные экспресс-тесты (табл. 1).

Качественные и полуколичественные методы:

- реакция агглютинации эритроцитов (цельная кровь);
- реакция агглютинации латексных частиц (плазма)

Количественные методы:

- Микропланшетный ИФА (“Золотой стандарт”);
- ИФА + Иммунофлюоресценция;
- иммунохемилюминесценция;
- иммунотурбидиметрия.

Таблица 1

Сравнение методов определения Д-димера [12]

Тип	Тест	Чувствительность	Специфичность	Скорость	Комментарий
Агглютинация (качественная)	• SimpliRED (Agen) • Clearview Simplify • D-dimer (Agen) • Vedalab D-Dimer	Высокая, средняя	Высокая, средняя	Быстрая	В цельной крови быстрый тест, результат зависит от исполнителя
Агглютинация (полуколичественная)	• Dimertest latex (IL) • Fibrinosticon (bioMerieux)	Средняя	Средняя	Быстрая	Быстрый, но недостаточно чувствительный тест для исключения ВТЭ
Иммунометрический анализ сэндвичевого типа	• Nycocard (Axis Shield)	Высокая, менее чувствительный, чем ИФА	Высокая	Быстрая (2 мин)	Быстрый тест, подходит для исследования в режиме реального времени
Латексная агглютинация второго поколения (иммунотурбидиметрия)	• TinaQuant (Roche) • Liatest (Stago) • DiaSys D-Dimer	Высокая, сопоставима с ИФА	Средняя, выше, чем у ИФА (75–91%)	Быстрая (15 мин)	Быстрый тест. Подходит для исследования в режиме реального времени. Не требует специального оборудования (б/х анализаторы, коагулометры)
ИФА микропланшеты	• Asserachrom • Ddi (Stago) • Enzygnost (Dade-Behring)	Высокая (95–98%)	Низкая (38–48%)	Медленная (2 часа)	“Золотой стандарт”. Не используется для исследования в режиме реального времени
ИФА + флюоресценция	• VIDAS DD (bioMerieux)	Высокая, сопоставима ИФА	Низкая	Средняя (35 мин)	Подходит для исследования в режиме реального времени
Иммунохемилюминесценция	• Pathfast (Mitsubishi)	Высокая, сопоставима с ИФА	Низкая	Быстрая (15 мин)	Подходит для исследования в режиме реального времени

Достоинства визуальных тестов:

- быстры, удобны и дешевы;
- не требуют сложного оборудования.

Недостатки:

- субъективная интерпретация результата.
- меньшая чувствительность по сравнению с автоматизированными методами;
- рекомендуются для определения повышенных концентраций Д-димера, но не для исключения диагноза ВТЭО.

Согласно рекомендации Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) тест на Д-димер для исключения ВТЭО должен обладать следующими характеристиками:

- отрицательное предиктивное значение при установленной пороговой величине для исключения ВТЭО $\geq 98\%$,
- чувствительность $\geq 97\%$,
- коэффициент вариации (КВ) $\leq 7,5\%$ [8].

Исходя из этого, **количественные высокочувствительные тесты на Д-димер являются более предпочтительными для исключения ВТЭО**, что позволяет минимизировать количество ложно-отрицательных результатов. Качественные и полуколичественные тесты применимы для обнаружения повышенных циркулирующих концентраций Д-димера, наблюдаемых при ДВС-синдроме, тромбозе или других состояниях, но для исключения ВТЭО они недостаточно чувствительны [8,14].

ПОЧЕМУ НЕЛЬЗЯ СРАВНИВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ Д-ДИМЕРА?

1. Тест на Д-димер не имеет международной стандартизации

Известно около 30 коммерческих тест-систем для определения Д-димера, между которыми наблюдается значительные различия.

Причины:

- Различные моноклональные антитела (более 20), отличающиеся по специфичности и чувствительности.
- Отсутствие Международного Референтного Стандарта (International Reference Preparation, IRP).
- Отсутствие эталонного калибратора.
- Различные единицы измерения, используемые для различных методов [8].

Отсутствие стандартизации различных тест систем на Д-димер означает, что результаты, референтные интервалы и значения cut-off не могут быть экстраполированы для различных методов!

При количественном измерении Д-димера у одного и того же пациента различными тест-системами получаются различные результаты, сравнивать которые некорректно.

2. Два типа единиц измерения Д-димера

- Единицы Д-димера, D-Dimer Units (DDU) – для методов, использующих очищенный Д-димер в качестве калибратора.
- Фибриноген-эквивалентные единицы (ФЭЕ), Fibrinogen Equivalent Unit (FEU) для методов, использующих в качестве калибратора ПДФ, образующиеся под действием плазмينا.
- Приблизительно 2 нг/мл ФЭЕ = 1 нг/мл Д-димера. Однако, математический пересчет единиц Д-димера в ФЭЕ путем умножения на фактор 2 неприемлем! [14]
- Размерность единиц указывается производителем тест-системы (нг/мл, мкг/мл, мкг/л).
- Пороговые значения (cut-off) Д-димера для исключения ВТЭО также устанавливаются производителем тест-системы.
- **Универсальных пороговых значений для всех методов измерения Д-димера не существует! (табл. 2)**
- Лаборатория должна сообщать клиницисту единицы измерения и пороговую величину, установленных производителем для конкретного теста.
- **Если концентрация Д-димера в плазме меньше указанных пороговых значений, то наличие тромбоза у больного можно исключить [2, 14].**

Таблица 2

Конкретные значения cut-off для исключения ВТЭО для разных тестов

Тест на Д-димер	Значение Cut-off
PeD-Димер тест (BBInternational –Ренам)	0,24 мг ФЭЕ/л
Easy Reader(Veda.Lab)	0,4 мг ФЭЕ/л
NicoCard (Axis Shields)	0,3 мг ФЭЕ/л
Tinaquant (Roche)	0,5 мг ФЭЕ/л
DiaSys D-Dimer	0,5 мг ФЭЕ/л
Liatest (Stago)	0,5 мг ФЭЕ/л
VIDAS (bioMerieux)	0,5 мг ФЭЕ/л
Asserachrom (Roche)	0,43 мг ФЭЕ/л
Pathfast (Mitsubishi)	0,57 мг ФЭЕ/л (для исключения ТГВ) 0,5 мг ФЭЕ/л (для исключения ТЭЛА)

КАК И КОГДА ИСПОЛЬЗОВАТЬ ТЕСТ НА Д-ДИМЕР?

Д-димер - тест второй линии после пре-тестовой клинической вероятности клинической оценки вероятности риска тромбоза. При подозрении на наличие ВТЭО пациентов классифицируют по степени риска тромбоэмболических осложнений в соответствии со шкалами оценки клинической вероятности (пересмотренный Женевский алгоритм, шкала Уэллса) (табл. 3).

Таблица 3

Клинические алгоритмы оценки вероятности ТЭЛА [31]

Пересмотренный женевский алгоритм		Шкала Уэллса	
Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
<i>Факторы риска</i>		<i>Факторы риска</i>	
Возраст старше 65 лет	+1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+15
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+3	Операция или иммобилизация	+15
Операция или перелом в течение 1 мес.	+2	Рак	+1
Злокачественная опухоль	+2	<i>Симптомы</i>	
<i>Симптомы</i>		Кровохарканье	
Боль в одной нижней конечности	+3	<i>Физические данные</i>	
Кровохарканье	+2	Частота сердечных сокращений >100 в минуту	
<i>Физические данные</i>		Частота сердечных сокращений ≥95 в минуту	
Частота сердечных сокращений 75–94 в минуту	+3	Признаки ТГВ	
Частота сердечных сокращений ≥95 в минуту	+5	<i>Клиническая оценка</i>	
Боль в ноге при пальпации или односторонний отек	+4	Альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА	
<i>Клиническая вероятность</i>		<i>Клиническая вероятность (3 уровня)</i>	
Низкая	Сумма 0–3	Низкая	Сумма 0–1
Средняя	4–10	Средняя	2–6
Высокая	≥11	Высокая	≥7
		<i>Клиническая вероятность (2 уровня)</i>	
		ТЭЛА маловероятна	0–4
		ТЭЛА вероятна	>4

Для оценки клинической вероятности ТЭЛА можно применять две альтернативные схемы: трехуровневую (клиническая вероятность низкая, промежуточная или высокая) или двухуровневую (ТЭЛА маловероятна или вероятна).

Согласно рекомендациям Европейского Кардиологического общества [6] количественное определение Д-димера для исключения диагноза ВТЭО рекомендуется использовать только для пациентов с низким или промежуточным риском (для ТГВ <2 по шкале Уэллса, для ТЭЛА <10 по Женевской шкале или <6 по шкале Уэллса). Пациентов с высоким риском ТГВ и ТЭЛА необходимо сразу направлять на инструментальное обследование без предварительного определения Д-димера [6, 8]. Совместное использование клинической шкалы пре-тестовой вероятности и Д-димера увеличивает эффективность диагностики ВТЭО и позволяет снизить количество УЗ-обследований или венографии на 30% [8].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТЭЛА У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКИМ ИЛИ ПРОМЕЖУТОЧНЫМ РИСКОМ

В рекомендациях рабочей группы Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ТЭЛА предложен диагностический алгоритм для пациентов невысокого риска (без шока и гипотонии) (рис. 2) [6].



Рис. 2. Предполагаемый алгоритм диагностики ТЭЛА у пациентов невысокого риска (без шока и гипотонии)

Условные обозначения: * – антикоагулянтная терапия ТЭЛА; † – КТ (компьютерная томография) считают клинически значимой для диагностики ТЭЛА, если тромб определяется, по крайней мере, в сегментарной артерии; ‡ – если результаты одноклеточной КТ отрицательные, то для исключения ТЭЛА необходимы отрицательные результаты эхографии вен нижних конечностей; # – если результаты мультidetекторной КТ отрицательные у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, то прежде чем отказаться от специфического лечения, целесообразно рассмотреть дополнительные исследования.

Когда Д-димер может быть ложно-отрицательным?

- У пациентов, начавших терапию быстро действующими антикоагулянтами (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, пентасахариды и другие ингибиторы тромбина и Ха) за 24 часа или более до определения Д-димера.
- Тест на Д-димер не следует выполнять у пациентов на антикоагулянтной терапии!
- Малый размер сгустка, локализованного дистальнее колена.
- При тромбозе глубоких вен верхних конечностей.

- Старый сгусток (2 недели и более после образования тромба).
- При дефиците тканевого активатора плазминогена.
- В педиатрии:
 - у 15 % педиатрических пациентов с ТЭЛА и ТГВ значения Д-димера были в норме;
 - для исключения диагноза ВТЭО у детей определение Д-димера не рекомендуется [8].

Когда не следует проводить определение уровня Д-димера:

- С целью скрининга больным без каких-либо клинических признаков, позволяющих предположить наличие ТГВ.
- Больным с клинической симптоматикой и анамнезом, не оставляющим сомнений в наличии ТГВ [1].

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ Д-ДИМЕРА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ.

Считается, что для госпитализированных пациентов использование Д-димера менее эффективно, чем для амбулаторных пациентов [8]. Проблемы использования теста на Д-димер для исключения ВТЭО у госпитализированных пациентов:

- Низкая специфичность для диагностики ВТЭО
- Только у 12% госпитализированных пациентов с повышенным Д-димером ставится окончательный диагноз ТГВ или ТЭЛА
- Более интенсивно специфичность Д-димера снижается с возрастом, что может приводить к перегруженности ОНТ

Однако, в последнее время предпринимаются попытки повысить диагностическое значение Д-димера для госпитализированных пациентов. В качестве одного из таких подходов предлагается унифицировать пре-аналитический, аналитический и пост-аналитический этапы определения Д-димера. Примером может служить согласованный документ по использованию Д-димера для пациентов с подозрением на ВТЭО в отделении неотложной помощи [15]. Основные положения документа:

- Д-димер не может использоваться как единственный тест для исключения или подтверждения ВТЭО
- Определение Д-димера следует включать в валидированный диагностический алгоритм после определения пре-тестовой вероятности
- Используйте визуализационные методы согласно рекомендациям
- Для взятия крови использовать 3,2% (105-109 мМ) цитрат натрия
- Для взятия проб крови рекомендуются вакуумные системы или шприцы
- Используйте сертифицированные количественные иммунологические методы
- Предпочтительны методы с высокой чувствительностью и приемлемой диагностической специфичностью
- Диапазон измерения метода от 50 до 5000 мкг/л
- КВ в области пороговой величины $\leq 10\%$
- Проверяйте наличие возможных аналитических ошибок и интерференций
- Общее время получения результата < 60 мин
- Не повторяйте измерение Д-димера раньше чем через 6-8 часов
- Выражайте конечный результат в мкг ФЭЕ/л
- Используйте клинически валидированные пороговые величины (обычно 500 мкг ФЭЕ/л) для пациентов < 50 лет
- Используйте возрастной порог для пациентов >50 лет: [возраст (годы) x10 мкг ФЭЕ/л]
- Специфичность Д-димера значительно снижается при различных клинических состояниях в отсутствие ВТЭО
- Результаты полученные разными методами нельзя сравнивать
- Избегайте тестирования пациентов, поступающих в ОНТ с гипофибринолизом слишком рано или слишком поздно после тромбоза или во время антикоагулянтной терапии

Такой согласованный подход может помочь врачам в лаборатории и ОНТ правильно использовать тест на Д-димер и корректно интерпретировать полученные результаты, что в конечном итоге повысит диагностическую ценность данного теста в ОНТ или других отделениях с кратким пребыванием пациентов.

Д-димер имеет прогностическое значение для госпитализированных пациентов. Связь между концентрацией Д-димера, риском ВТЭО и кровотечениями была установлена у пациентов с острыми заболеваниями в многоцентровом рандомизированном исследовании MAGELLAN (8101 пациент из 556 мест в 52 странах за период с декабря 2007 по июль 2010 года, у 7581 пациента измеряли Д-димер) [16]. Для измерения Д-димера был использован тест STA Liatest D-Di (Diagnostica Stago, Asnieres-sur-Siene, France), верхний предел нормы (ВПН) - 0,5 мкг ФЭЕ/мл. Пациенты были разделены на 2 группы на основании исходного уровня Д-димера: 1) группа с высоким Д-димером (>2xВПН) и 2) группа с низким Д-димером ($\leq 2x$ ВПН). Пациенты получали лечение: подкожно эноксапарин 40 мг ежедневно, в течение 10 \pm 4 дней, затем плацебо до 35 дня или орально ривароксабан 10 мг 1 раз в день в течение 35 \pm 4 дней. Результаты исследования показали, что:

- Пациенты с исходно высокой концентрацией Д-димера (> 2x ВПН) имеют в 3,5 раза больший риск развития ВТЭО, чем таковые с низкой концентрацией ($\leq 2x$ ВПН).
- Д-димер является независимым предиктором риска ВТЭО (отношение риска 2,29 [95% ДИ 1,75-2,98]).
- В группе с высоким уровнем Д-димера частота обильных и необильных клинически значимых кровотечений на 10 день составляла 3,4% у пациентов, получающих ривароксабан и 1,7% у пациентов, получающих эноксапарин, тогда как в группе с низким Д-димером эти значения составляли 2,2% и 0,9% соответственно.
- В целом, повышенные концентрации Д-димера при поступлении выявляют госпитализированных пациентов с острыми заболеваниями и с высоким риском ВТЭО, которым может быть назначена продленная тромبوпрофилактика.

ДИАГНОСТИКА СЕПТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Нарушения гемостаза при сепсисе характеризуются активацией свертывания, снижением активности системы естественных антикоагулянтов и подавлением системы фибринолиза. Возникающий при этом ДВС-синдром – частое осложнение сепсиса, которое ведет к появлению тромбов в микрососудистом русле и, как следствие, к нарушению работы отдельных органов и систем, развитию полиорганной недостаточности (ПОН) [17]. Важная роль, которую играют нарушения в системе гемостаза при сепсисе, делает необходимым мониторинг ее показателей. Клиническая картина септического ДВС-синдрома нередко замаскирована другими осложнениями сепсиса. Одновременно с ДВС-синдромом могут наблюдаться нарушения функции отдельных органов, например, острая почечная дисфункция, острая респираторная недостаточность, низкое перфузионное давление, повышенная сосудистая проницаемость, септическая миокардиальная дисфункция, пневмония и др. [18, 19].

Согласно критериям Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society of Thrombosis and Hemostasis — ISTH) ДВС-синдром выявляется только у 30% септических пациентов, однако почти у 95% таких больных повышен уровень Д-димеров и растворимых комплексов фибриномономеров, что указывает на признаки повышенного тромбообразования *почти у всех больных с сепсисом* [20].

Д-ДИМЕР ПРИ СЕПСИСЕ: ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Как показало специальное исследование, при поступлении 684 септических пациентов в ОНТ показатели их тяжести по шкале APACHE II составляли 10 баллов (6–15), по шкале SOFA – 2 балла (1–4), медианные уровни СРБ составляли 96 (35–204) мг/л, ПКТ – 0,36 (0,1–3,7) нг/мл.

Уровни Д-димера при этом составляли 1612 (986–2801) нг/мл. Существенно, что у выживших пациентов уровни Д-димера (медиана) составляли 1475 (995–2657) нг/мл против 2489 (1698–4573) нг/мл у невыживших. Значения AUC ROC для выявления риска летальности составляли: для Д-димера – 0,68, для СРБ – 0,55 и для ПКТ – 0,59. Статистически достоверной разницы в уровнях СРБ и ПКТ для вы-

живших и невыживших пациентов найдено не было. После проведения многофакторного анализа выяснилось, что только уровни Д-димера линейно связаны с повышением риска 28-дневной смертности. Риск летальности составлял 2,07 при концентрации Д-димера 1180–2409 нг/мл и 3,3 при концентрации 2409 нг/мл и выше [21].

В проспективном исследовании 134 пациентов, поступивших с подозрением на сепсис, было обнаружено, что повышенный Д-димер (количественный микролатексный агглютинационный тест с референтным пограничным уровнем 0,4 мг/л) прогнозировал неблагоприятные исходы. Так, повышенный Д-димер имел чувствительность 94% для прогнозирования развития дисфункции органов во время нахождения в ОИТ, 93% для прогнозирования развития ПОН в течение 48 ч после измерения, 93% для оценки риска перевода пациента в ОИТ и 100% чувствительность по отношению к риску 3-дневной смертности. Авторы полагают, что “нормальные уровни Д-димера у септических пациентов могут исключать развитие ПОН, риск перевода в ОИТ и летальный исход” [22].

Диагностические уровни разных маркеров для выявления сепсиса и риска развития септического ДВС синдрома показаны в табл. 4:

Таблица 4

Пограничные уровни для оценки развития септического ДВС [23]

Маркер	AUC ROC	Cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %
Пресепсин, пг/мл	0,8	1091	72,1	75,8
Прокальцитонин, нг/мл	0,77	4,7	77,5	63,8
Д-димер, мкг/мл	0,81	10,0	84,8	67,7
Тромбоциты, п/мкл	0,82	0,5×10 ⁴	2,9	60,5

Д-ДИМЕР У БЕРЕМЕННЫХ

Риск развития ВТЭО у беременных в 4-6 раза выше, чем у не беременных. Распространенность ВТЭО во время беременности – 2 случая на 1000. ВТЭО является одной из серьезных причин послеродовой материнской смертности в развитых странах – 1 на 1000 родов. Риск ВТЭО после родов выше, чем во время беременности: 1,0- 6,1 на 1000 родов [9].

Содержание Д-димера во время беременности существенно увеличивается и достигает максимума в III триместре (рис. 3), что имеет физиологическое значение и направлено на уменьшение кровопотери при родах. К моменту родов уровень Д-димера может превышать исходный в 3–4 раза. Значительное (в 5–10 раз) повышение уровня Д-димера наблюдается при патологиях беременности.

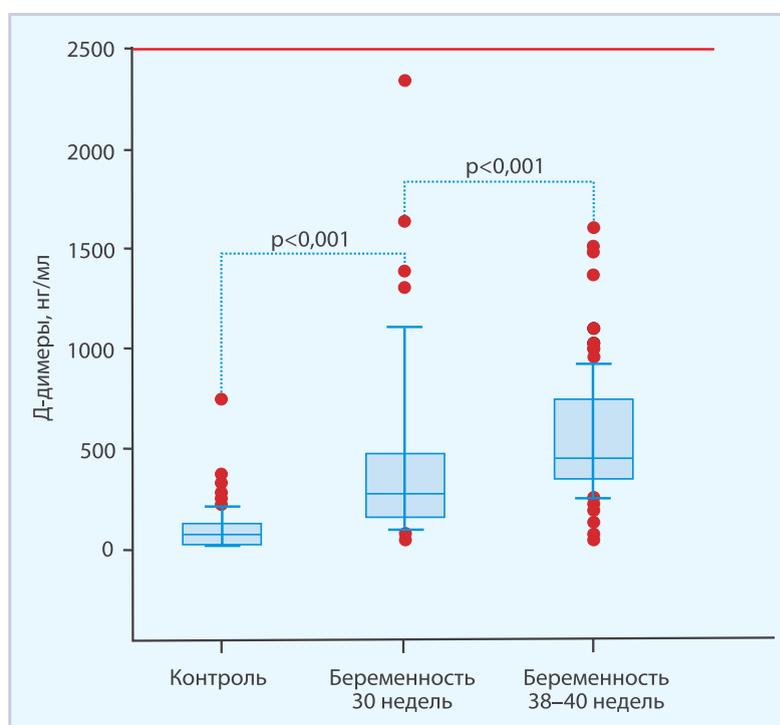


Рис. 3. Значения Д-димера на разных сроках беременности [8]

У пациенток с осложнениями беременности в анамнезе уровень Д- димера был повышен у 46,7 %, из них:

- 51,3 % пациенток с преэклампсией и антенатальной гибелью плода
- 55,2 % с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты
- 30,3 % с неразвивающейся беременностью
- Уровень Д- димера в среднем составил $2,1 \pm 0,4$ мкг/мл (в контрольной группе $0,5 \pm 0,5$).

Оценка уровней Д-димера у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе позволяет выявить группы риска, для которых проведение антитромботической профилактики обязательно. Повышенные уровни Д-димера в I триместре у пациенток, имеющих генетическую предрасположенность к тромбозам, свидетельствуют о высоком риске тромботических и акушерских осложнений [24].

Факторы риска ВТЭО при беременности и родах

Предшествующие беременности:

- Предыдущие случаи ВТЭО, связанные с беременностью;
- Случаи ВТЭО в семейной истории;
- Наследственная тромбофилия;
- Приобретенная тромбофилия;
- Сопутствующие заболевания (нефротический синдром, рак, инфекции, воспаления);
- Повышенный ИМТ (>30 кг/м²);
- Возраст >35 лет;
- Варикоз вен;
- Курение.

Возникшие во время беременности:

- Многоплодная беременность
- Преэклампсия
- Системные инфекции
- Сепсис
- Иммобилизация
- Обезвоживание

Акушерские факторы

- Кесарево сечение
- Продолжительные роды
- Послеродовое кровотечение (>1 литра)
- Переливание крови

Рекомендации по использованию теста на Д-димер у беременных

Определение Д-димера рекомендуется для диагностики и прогнозирования:

- венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО);
- осложнений беременности;
- мониторинга антитромботической терапии

Согласно современным международным рекомендациям использовать тест на Д-димер для исключения ВТЭО во время беременности не следует [26, 27].

Причины:

- Увеличение концентрации Д-димера с течением беременности приводит к большому числу ложно-положительных результатов и к снижению специфичности теста для исключения ВТЭО;
- Отсутствие для беременных:
 - общепринятых референтных значений Д-димера по триместрам,
 - установленных пороговых значений Д-димера для исключения ВТЭО,
 - валидационных когортных исследований по использованию Д-димера у беременных,
 - алгоритма диагностики ВТЭО с включением Д-димера.

Оценка пре-тестовой вероятности ВТЭО у беременных

Шкала Уэллса, широко используемая для оценки пре-тестовой вероятности ВТЭО, для беременных не применима [27]. Для оценки вероятности ТГВ у беременных используется специальная шкала (правило "LEFT"):

- 1) Симптомы в левой ноге (L- Left leg)
- 2) ≥ 2 см разница окружности икры (E- edema)
- 3) Симптомы в первом триместре (Ft- First trimester)

Двух-уровневая шкала

0 баллов – ТГВ маловероятен; ≥ 1 балла- вероятен

Трех-уровневая шкала

Баллы	Вероятность ТГВ
0	0%
1	16%
2-3	58%

Однако, по мнению экспертов необходима дальнейшая валидация шкалы в больших популяционных исследованиях.

Основное условие использования Д-димера у беременных – определение референтных значений по триместрам.

Согласно проведенным исследованиям референтные значения по триместрам и пороговые величины Д-димера различаются в зависимости от использованной тест-системы [28, 29, 30]. Поэтому применять Д-димер для исключения ВТЭО во время беременности можно только в случае установленных и валидированных референтных значений для используемой в лаборатории тест-системы.

В литературе представлены также и обобщенные значения референтных уровней Д-димера для беременных по триместрам (табл. 5).

Таблица 5

Референтные значения Д- димера для беременных
(на основе подробного обзора электронных баз данных PUBMED и MEDLINE с 1975 по 2008 год)

Единицы измерения (ФЭЕ)	Небеременные взрослые	I-й триместр	II-й триместр	III-й триместр
мкг/мл	<0,5	0,05–0,95	0,32–1,29	0,13–1,7
мкг/л	<500	50–950	320–1290	130–1700
нг/мл				
нмоль/л	<2,7	0,3–5,2	1,8–7,1	0,7–9,3

Д-ДИМЕР У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

В норме уровень Д-димера растет с возрастом пациента, но особенно сильно при наличии сопутствующих функциональных нарушений органов и систем. Причины этого роста: уменьшение почечного клиренса плазменных белков, повышение уровня фибриногена, присутствие скрытых и системных заболеваний (атеросклероза) и др. В целом, убедительно показано, что после 60 лет уровень Д-димера в крови значительно повышается [9].

В результате наблюдается рост числа лиц старше 50 лет, у которых уровень Д-димера превышает пороговые значения, установленные для общей популяции (например, 500 мкг ФЭЕ/л). Это приводит к снижению специфичности теста у пожилых пациентов с подозрением на ВТЭО. Показано, что если специфичность теста на Д-димер у пациентов младше 50 лет составляет от 49% до 67%, то у пожилых пациентов (≥ 80 лет) она не превышает 18% [34], а по другим данным – 10-15% [3]. Следствием

этого является рост числа ложно - положительных диагнозов и неоправданных назначений инструментальных обследований (КТПА, компрессионного УЗ), в результате проведения которых диагноз ВТЭО подтверждается только у 10-15% пациентов [35].

Для повышения специфичности теста на Д-димер и снижения числа инструментальных обследований предложено увеличить пороговые значения для пожилых пациентов. На основании проведенного ретроспективного многоцентрового валидационного когортного исследования [36] для исключения ВТЭО у пациентов старше 50 лет пороговое значение для Д- димера рекомендуется определять как:

$$\begin{aligned} & \text{Возраст пациента (годы)} \times 10 \text{ (мкг ФЭЕ/л или нг ФЭЕ/мл)} \text{ или} \\ & \text{Возраст пациента (годы)} \times 0,01 \text{ (мкг ФЭЕ/мл)} \\ & \text{или} \\ & \text{Возраст (годы)} \times 5 \text{ (нг/мл, ДДЕ)} [37]. \end{aligned}$$

Данную расчетную величину предложено называть **возрастным порогом (age adjusted cut-off)**.

Возрастной порог повышает специфичность теста на Д-димер и увеличивает число пациентов с исключенным диагнозом ВТЭО.

В опубликованном в 2013 году систематическом обзоре и мета-анализе [38] были обобщены результаты 5 ретроспективных исследований, включающих 13 когорт (12 497 пациентов, из них 6 969 лиц >50 лет с низкой клинической вероятностью ВТЭО по шкале Уэллса или Женевской шкале). Достоверно показано, что использование возрастного порога Д-димера по сравнению со стандартной пороговой величиной (500 мкг ФЭЕ/л) существенно увеличивает специфичность теста для диагностики ВТЭО у пожилых пациентов, при этом без снижения чувствительности (табл. 6)

Таблица 6

Обобщенная оценка диагностической точности измерения Д-димера у пожилых пациентов с подозрением на ВТЭО и невысокой клинической вероятностью [38, с изменениями]

Возраст (годы)	Число пациентов	Чувствительность, % (95% ДИ)		Специфичность, % (95%, ДИ)	
		Стандартный порог (500 мкг ФЭЕ/л)	Возрастной порог	Стандартный порог (500 мкг ФЭЕ/л)	Возрастной порог
≤50	5528	97,6 (95-98,9)	Н/П	66,8 (61,3-72)	Н/П
51-60	2043	100 (Н/П)	99,4 (97,3-99,9)	57,6 (51,4-63,6)	62,3* (56,2-68)
61-70	1815	99 (96,6-99,7)	97,3 (93,8-98,8)	39,4 (33,5-45,6)	49,5* (43,2-55,8)
71-80	1842	98,7 (96,5-99,5)	97,3 (94,3-98,8)	24,5 (20-29,7)	44,2* (38-50,5)
>80	1249	99,6 (96,9-99,9)	97 (92,9-98,8)	14,7 (11,3-18,6)	35,2* (29,4-41,5)

ДИ - доверительный интервал

Н/П – не применимый

*- P <0,5 между возрастным и стандартным порогом

Возрастной порог Д-димера для исключения ТЭЛА у пожилых пациентов был валидирован в многоцентровом, многонациональном, проспективном исследовании The ADJUST- PE Study, проведенном в 19 центрах Бельгии, Франции, Нидерландов и Швейцарии с 1.01.2010 по 28.02.2013 (n=3324) [39]. Постановка диагноза и назначение лечения основывались на результатах измерения Д-димера. Пациенты с уровнем Д-димера между обычной пороговой величиной (500 мкг ФЭЕ/л) и их возрастным порогом не подвергались КТПА и антикоагулянтной терапии (наблюдение 3 месяца). Использование возрастного порога вместо обычного в сочетании с оценкой клинической вероятности привело к увеличению числа пациентов старше 50 лет с отрицательным Д-димером на 12% (1154 против 817).

При наблюдении в течение 3 месяцев число ложно-отрицательных случаев у пациентов с уровнем Д-димера выше 500 мкг/л, но ниже их возрастного порога составило 1 на 331 пациента (0.3%[95% ДИ,0.1%-1.7%]). Среди пациентов старше 75 лет (n=766,673 из них с невысокой клинической вероятностью) использование возрастного порога привело к увеличению числа пациентов с исклю-

ченным диагнозом ТЭЛА в 5 раз (с 6.4% до 29.7%) без увеличения количества ложно-отрицательных случаев.

Таким образом, по сравнению с фиксированной пороговой величиной сочетание оценки клинической вероятности и возрастного порога Д-димера приводит к значительному увеличению числа пожилых пациентов, у которых диагноз ТЭЛА может быть исключен с низкой вероятностью последующего развития тромбоэмболических осложнений.

Использование возрастного порога позволяет безопасно снизить количество инструментальных исследований у пожилых пациентов с подозрением на ВТЭО.

При обследовании 3500 пациентов, поступивших в ОНТ с подозрением на ТЭЛА, была выделена группа из 923 пациентов старше 50 лет с невысокой клинической вероятностью (≤ 10 по Женевской шкале), которым измеряли Д-димер и проводили КТПА независимо от результата теста [40]. Проводилось сравнение частоты ложно-отрицательных случаев ТЭЛА в течение 90 дней наблюдения при использовании обычной пороговой величины и возрастного порога Д-димера, а также вычислялась доля пациентов, для которых необходимость в проведении КТПА могла бы быть исключена. Результаты показали, что при использовании возрастного порога число пациентов с отрицательным Д-димером увеличивается в 2,6 раза (с 11,6% до 29,6%). В течение 90 дней наблюдения зафиксировано только 4 случая ТЭЛА (частота ложно-отрицательных случаев -1,5%), 3 из них в группе пациентов ≥ 75 лет (частота ложно-отрицательных случаев -2,7%). Внедрение возрастного порога вместо обычной пороговой величины привело к снижению числа пациентов > 50 лет, которым могла бы быть назначена КТПА при подозрении на ТЭЛА на 18,3%, тогда как пациентов ≥ 75 лет – на 25%.

По данным уже упомянутого мета-анализа [38] использование возрастного порога Д-димера позволяет безопасно снизить число инструментальных исследований у пожилых пациентов на 30-54 % (от 303 до 540 на 1000). В специальном ретроспективном исследовании (31 094 пациента > 50 лет) было показано, что применение возрастного порога Д-димера приводит к снижению количества визуализационных методов на 20%, что влечет за собой уменьшение числа случаев развития нефропатии, вызванной контрастерами на 21%, тяжелой почечной недостаточности на 20% и случаев смерти от нефропатии, вызванной контрастерами на 21% [41].

Таким образом, диагностический алгоритм, основанный на совместном использовании шкал определения пре-тестовой клинической вероятности и возрастного порога Д-димера у пожилых пациентов, значительно увеличивает специфичность диагностики ВТЭО без потери ее чувствительности. Внедрение возрастного порога Д-димера в клиническую практику позволит увеличить число пациентов, у которых диагноз ТГВ или ТЭЛА может быть исключен без проведения визуализационных обследований, что, в свою очередь, приведет к снижению их вредного влияния на здоровье пациентов и существенной экономии средств.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ИЗМЕРЕНИЮ Д-ДИМЕРА ОТ АО «ДИАКОН»

• Комплексная диагностика ТЭЛА, ОКС и сепсиса

Иммунохемилюминесцентный экспресс-анализатор критических состояний PATHFAST

LSI Medience, Япония

Точное количественное измерение в цельной крови и плазме за 15 минут.

- Диагностическая панель:
- Д-димер,
- NT-proBNP,
- hsTnI – высокочувствительный тропонин I,
- Пресепсин,
- hs CRP – высокочувствительный СРБ,
- КК-МВ – креатинкиназа МВ (по массе),
- Миоглобин,
- ХГЧ – диагностика беременности в критических состояниях.



Кат. № 1114-0000

• Тест-система для определения Д-димера «PATHFAST D-Dimer»

кат. № PF1051-K, 60 тестов

Характеристики теста:

- Диапазон измерения: 0,005 - 5 мкг ФЭЕ /мл.
- Пороговые значения:
 - для исключения ТГВ – 0,57мкг ФЭЕ/мл,
 - для исключения ТЭЛА – 0,5 мкг ФЭЕ/мл (чувствительность 98%, специфичность 39%) [42, 43].

В исследовании [43] проведено сравнение теста PATHFAST D-Dimer (ИХЛ с использованием магнитной сепарации) с двумя другими ПОС тестами: VIDAS D-Dimer Exclusion (ИФА с флуоресценцией, bio-Merieux) и STRATUS CS D-dimer (метод флуоресцентного иммуноанализа в сочетании с технологией RPIA, Siemens) на 272 пациентах, включая контрольную группу.

Корреляция между результатами PATHFAST и VIDAS была максимальной при концентрациях Д-димера в области порогового значения 0,5 мг ФЭЕ/л. Корреляция между результатами PATHFAST и STRATUS была максимальной в группе пациентов с ВТЭО ($R = 0,9694$), в то время как в контрольной группе были получены более низкие результаты по сравнению со STRATUS.

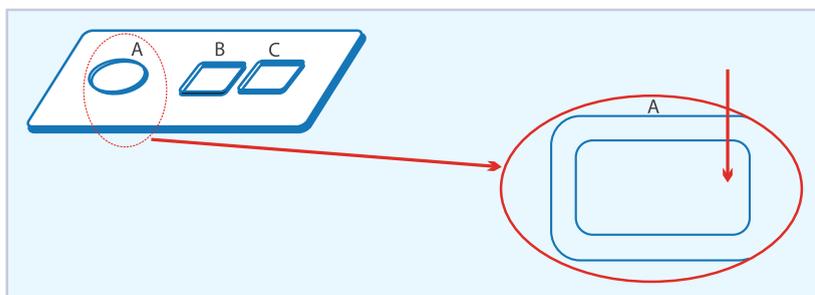
При использовании теста PATHFAST D-Dimer при поступлении было пропущено только 6 пациентов с диагнозом ТЭЛА, в то время как при использовании теста VIDAS D-Dimer Exclusion было пропущено 10 таких случаев, что в сумме показало более высокую чувствительность теста PATHFAST по сравнению с тестом VIDAS (90% против 83%). Тесты STRATUS показали сравнимые характеристики и оказались пригодным для исключения ВТЭО в отделениях неотложной помощи, хотя тест PATHFAST продемонстрировал превосходящую чувствительность.

• Иммунохроматографические экспресс-тесты (VEDALAB, Франция)

■ Визуальный качественный тест на Д-димер в цельной крови и цитратной плазме. D-Dimer-Check-1

Кат. № 72051, 20 тестов

Cut-off уровень для исключения тромбоэмболии: 400 нг/мл ФЭЕ. Время определения – 10–15 мин.



■ **Количественный тест на Д-димер для экспресс-анализатора “Easy Reader” в цельной крови и цитратной плазме. D-Dimer- Check-1 For reader use only**

Кат. № 72091, 20 тестов

Диапазон измерения: 250–5000 нг/мл ФЭЕ.
Cut-off уровень для исключения тромбоэмболии:
400 нг/мл ФЭЕ. Время определения – 15 минут.



Кат. № 36100

● **Количественный иммунотурбидиметрический тест для биохимических анализаторов открытого типа (DiaSys, Германия)**

	Кат. №	Фасовка
D-Dimer FS	1 7268 99 10 935	32 мл (2×12 мл + 1×8 мл)
Калибратор TruCal D-Dimer	1 7260 99 10 047	1×1 мл + 2×2,5 мл разбавитель
Контрольная сыворотка TruLab D-Dimer Уровень 1	5 9810 99 10 073	2×0,5 мл + 2,5 мл разбавитель
Контрольная сыворотка TruLab D-Dimer Уровень 2	5 9820 99 10 073	2×0,5 мл + 2,5 мл разбавитель

D-Dimer FS

- Иммунотурбидиметрический тест с латексным усилением.
- Проба – цитратная плазма.
- Диапазон измерения – 0,2-8,7 мкг ФЭЕ /мл.
- Чувствительность – 0,07 мкг ФЭЕ /мл.
- Cut-off – 0,5 мкг ФЭЕ /мл.
- Прогностическая ценность отрицательного результата 98%.
- Эффект прозоны не наблюдается до 50 мкг ФЭЕ/мл.



ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Москва, издательство «Планида», 2014.
2. Кишкун А.А. Лабораторная диагностика неотложных состояний. Лабора, Москва, 2012:271-279.
3. Lippi G, Favaloro E.J, Cervellin G. A Review of the Value of D-dimer Testing for Prediction of Recurrent Venous Thromboembolism with Increasing Age. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*, 2014, 40 (6), 634-639. doi:10.1055/s-0034-1384630
4. Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И., Дубровная Н.П., Жидков К.П., Елисеева К.В., Казанчян П.О., Редькин А.В., Родоман Г.В., Фитилева Т.В., Фридман И.Л., Шершнев В.Н. ENDORSE*: международный проект по выявлению госпитальных больных, имеющих риск венозных тромбоэмболических осложнений. Результаты российского регистра у больных хирургического профиля // ФЛЕБОЛОГИЯ. 2009. 1: 54–62.
5. Wan S. Thrombolysis for high-risk PE: Meta-analysis Studies that included patients with high-risk PE // *Chest*. 1995. 108: p. 978–981.
6. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014. Российский кардиологический журнал 2015, № 8 (124), 67- 110. doi: 10.15829/1560-4071-2015-08-67-110
7. Robert-Ebadi H, Righini M. Diagnosis and management of pulmonary embolism in the elderly. *European Journal of Internal Medicine* 2014, 25 (4), 343–349 doi:10.1016/j.ejim.2014.03.009
8. Olson J.D, Adcock D.M, Bush T.A, de Moerloose P., Gardiner C, Giniard V.R, Grimaux M., McMahan C.A., Prihoda A., Rico-Lazarowski A, Sales M, Stang L, Trumbull K, Van Cott E, Wissel T, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Quantitative D-Dimer for exclusion venous thromboembolic disease. Approved Guideline. H-59A, 2011, 31 (6), 1-31.
9. Гильманов А.Ж. D-Димер: Что? Как? У кого? С какой целью? Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум» 2009, №06 (31), 38-46.
10. Lippi G, Cervellin G, Casagrande I , Morelli B, Testa S, Tripodi A. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL *Clin Chem Lab Med*. 2013, 52(5), 1-8 doi 10.1515/cclm-2013-0706
11. Lippi G, Tripodi A, Simundic A-M. International Survey on D-Dimer Test Reporting: A Call for Standardization. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 2015, 41 (3), 287-293 doi:10.1055/s-0035-1549092
12. Shiu-Ki Rocky Hui, Alan E. Mast. D-Dimer A Non-invasive Triage Test for Patients with Suspected DVT // *Clinical Chemistry*. 2009, V. 35. No 4
13. Riley R, Gilbert A. Dalton J. Pai S, McPherson R. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Lab Med*. 2016; 47(2):90-102. doi: 10.1093/labmed/lmw001
14. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-Dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. *British J. of Haematology*, 2004, 124 (1), 15-25. doi 10.1046/j.1365-2141.2003.04723.x

15. *Lippi G, Cervellin G, Casagrande I, Morelli B, Testa S, Tripodi A.* D-dimer testing for suspected venousthromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeLClin Chem Lab Med. 2013, 52(5), 1-8.
16. *Cohen A. T, Spiro T. E, Spyropoulos A. C, Desanctis Y. H, Homerling M, Buller H. R, Haskell L, Hu D, Hull R, Mebazaa A, Merli G, Schellong V, Tapson F. and Burton P.* D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis, V.12, № 4, p. 479–487, 2014.
17. *Вельков В.В.* Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. Москва, 2015.
18. *Dellinger R.P.* Inflammation and coagulation: implications for the septic patient // Clin. Infect. Dis. 2003; 36(10): 1259–1265.
19. *Schouten M.1., Wiersinga W.J., Levi M. et al.* Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis // J. Leukoc. Biol. 2008; 83(3):536–545.
20. *Voves C., Wuillemin W.A., Zeerleder S.* International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminate.
21. *Rodelo J.R., De la Rosa G., Valencia M.L. et al.* D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis // Am. J. Emerg. Med. 2012; 30(9): 1991–1999.
22. *Goebel P.J., Williams J.B., Gerhardt R.T.* A Pilot Study of the Performance Characteristics of the D-dimer in Presumed Sepsis // West.J. Emerg. Med. 2010; 11(2): 173–179.
23. *Takahashi G. et al.* Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: A prospective, multicentre, observational study // Eur. J. Anaesthesiol. 2014, Nov 9.
24. *М. Д. Андреева* Клиническое значение определения маркеров тромбофилии у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе. Журнал акушера и женских болезней. ТОМ LXIV Выпуск 2 / 2015, 13-17.
25. *Оганесян Н.А., Бут-Гусаим Л.С., Юркевич С.В.* Рефересные значения Д-димера у беременных и родильниц // Тромбоз, гемостаз и реология. 2011. № 3 (47). С. 55–65.
26. American Thoracic Society Documents: An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline – Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. Radiology 2012; 262:635– 646.
27. *Simcox L.E, Ormesher L, Tower C, Greer I.A.* Pulmonary thromboembolism in pregnancy: diagnosis and management. Breathe | December 2015 | Volume 11 | No 4, 283-289.
28. *Bergmann, Pingel N, Czwalianna A, Koch M.* D-Dimer in normal pregnancy: determination of reference values for three commercially available assays. Clin Chem Lab Med 2014; 52(11): e257–e259
29. *CHAN W.-S., Lee A, Spenser F.A, Chunilal S, Crowther M, WuW.* D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010, 8: 1004–1011

30. А. П. Момот, И. В. Молчанова, Т. А. Батрак, Д. Е. Белозеров, Д. А. Трухина, И. Ю. Кудинова, Н. В. Максимова, Н. И. Фадеева, Г. В. Сердюк, В. В. Романов. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. Проблемы репродукции, 1, 2015, 89-97.
31. *Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G.* Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians // *Obstet Gynecol.* 2009 Dec. 114(6): P. 1326–1331.
32. *Kratz A., Ferraro M., Sluss P.M., Lewandrowski K.B.* Laboratory reference values // *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(15): P. 1548–15632. PMID: 15470219.
33. *Wallach J.* Interpretation of Diagnostic Tests, Eighth ed. // Lippincott Williams & Wilkins. 2007. www.perinatology.com
34. *Schouten H.J, Geersing G.J, Koek H.L, A Zuithoff N, Janssen K, Douma R.A, van Delden J.M, Moons K, Reitsma J.B.* Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2013;346 (May 03 1):f2492
35. *Geersing G-J.* Age-Adjusted D-dimer Cutoff for Reducing CT Pulmonary Angiography Tests in Elderly Patients With Suspected Pulmonary Embolism Improvement or Restoration Back to Normal? *CHEST* 2014, 146 (6), 1423-1424.
36. *Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen P.W, Perrier A, Kruip M, Bounameaux H, Buller H.R, Roy P-M,* Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of 3 large cohorts. *BMJ*. 2010;340 (mar 30 3): c.1475
37. *Cini M, Legnani C et al.* D-dimer use for deep venous thrombosis exclusion in elderly patients: a comparative analysis of three differential approaches to establish cut-off values for an assay with results expressed in D-dimer units. *Int J Lab Hematol.* 2014 Oct;36(5):541-7
38. *Schouten H.J, Geersing G.J, Koek H.L, A Zuithoff N, Janssen K, Douma R.A, van Delden J.M, Moons K, Reitsma J.B.* Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2013;346 (May 03 1):f2492
39. *Righini M. Van Es J, Den Exter P.L, Roy P-M, Verschuren F, Ghuysen A, et al.* Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism The ADJUST-PE Study. *JAMA* 2014; 311(11), 1117-1124.
40. *Woller S.C, Stevens S.M, Adams D.M., Evans R.S, Lloyd J.F, Snow G.L, Bledsoe J.R., Gay D.Z, Patten R.M, Aston V.T, Elliott G.* *CHEST* 2014; 146(6), 1444 – 1451.
41. *Sharp A.L, Vinson D.R, Alamshaw F, Handler H.J, Gould M.K.* An Age-Adjusted D-dimer Threshold for Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolus: Accuracy and Clinical Implications. *Ann Emerg Med.* 2016, 67(2):249-57.
42. *Antovic J.P, Hammarstrom K, Forslund J, Eintrei J, Sten-Linder M.* Comparison of five point-of-care D-dimer assays with the standard laboratory method. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2012, 34 (5), 495-501.
43. *E. Spanuth, B. Ivandic, R. Thomaе, E. Giannitsis.* Comparison of the PATHFAST D-dimer assay with two POC D-dimer Assays. *Critical Care* 2015, 19(Suppl 1):P321

JCA-BioMajesty 6010/C
JEOL, Япония



CA-400
Furuno Electric Co., Япония



RESPONS®910
DiaSys Diagnostic Systems, Германия



CoaLab 1000
LABor BioMedical Technologies
(LABiTec), Германия



Swelab Alfa Auto Sampler
Boule Medical A.B., Швеция



Quintus
Boule Medical A.B., Швеция



Super GL
Dr. Müller, Германия



H-500
Dirui Industrial Co., Китай



FUS-100, H-800
Dirui Industrial Co., Китай



PATHFAST®
LSI Medience Corporation, Япония



i-Smart® 30 PRO
I-SENS, Южная Корея



EX-D
JOKOH, Япония

