ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра госпитальной терапии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

Д.м.н., проф. Обрезан А.Г.

«\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2019 г.

**ВЫПУСКНЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

НА ТЕМУ: Д-ДИМЕР У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХЛИЦ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Выполнила студентка 13.С05-м группы

Карушкина Мария Николаевна

Научный руководитель:

д.м.н., доц. Дерюгин Михаил Владимирович

Санкт-Петербург

2019 год

Оглавление

[Список сокращений 2](#_Toc9419251)

[Введение 3](#_Toc9419252)

[Цель и задачи 5](#_Toc9419253)

[Глава 1. Литературный обзор 6](#_Toc9419254)

[1.1 Процесс тромбообразования 7](#_Toc9419255)

[1.2 Процесс фибринолиза 8](#_Toc9419256)

[1.3 Состояния, сопровождающиеся увеличением D-димера 9](#_Toc9419257)

[1.3.1 Увеличение D-димера при наличии венозных и артериальных тромбов 11](#_Toc9419258)

[1.3.2 Увеличение D-димера у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 14](#_Toc9419259)

[1.3.3 Изменение D-димера при воспалении 15](#_Toc9419260)

[1.3.4 Увеличение D-димера при онкологических заболеваниях 17](#_Toc9419261)

[1.4 Изменение уровня D-димера при других состояниях, напрямую не связанных с тромбозом 18](#_Toc9419262)

[1.5 Клинико - лабораторные методы исследования D-димера 21](#_Toc9419263)

[1.6 Заключение по обзору литературы 25](#_Toc9419264)

[Глава 2. Материалы и методы. 27](#_Toc9419265)

[Глава 3. Результаты 29](#_Toc9419266)

[3.1 Сравнительная характеристика пациентов основной группы (с увеличенным уровнем D-димера) и контрольной. 29](#_Toc9419267)

[3.2 Изучение концентрации D-димера в различных возрастных группах 33](#_Toc9419268)

[3.3 Изменение сезонных колебаний концентрации D-димера 35](#_Toc9419269)

[3.4 Изучение взаимосвязи D-димера с другими показателями методом корреляционного анализа 38](#_Toc9419270)

[3.5 Исследование дополнительных факторов, не подтвержденных статистическим анализом 40](#_Toc9419271)

[Выводы 42](#_Toc9419272)

[Список литературы 43](#_Toc9419273)

#

# Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИЛ – интерлейкины

ОДЗ – отрицательная диагностическая значимость

ОК – оральные контрацептивы

ПДЗ – положительная диагностическая значимость

ПДФ – продукты деградации фибрина

ТВГ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФНО – фактор некроза опухоли

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

# Введение

В организме человека активность коагуляционной и антикоагуляционной систем крови уравновешены.

При некоторых патологических состояниях, например при венозных и артериальных тромбозах, при тромбоэмболии, при активных воспалительных процессах, начинает преобладать активность свертывающей системы.

Лабораторным маркером тромбообразования является повышенный уровень D-димера.

В многочисленных исследованиях было показано, что при артериальных и венозных тромбозах повышение концентрации D-димера объясняется лизисом тромба, при этом мы можем фиксировать наличие тромба методами визуализации [1,2].

Так же в исследованиях ряда авторов отмечено увеличение D-димера при заболеваниях, напрямую не связанных с активным тромбозом: травмы [2], хроническая сердечная недостаточность [3], злокачественные новообразования [4], ДВС-синдром [5] и пр.

Отдельные авторы указывали, что не только при патологических состояниях отмечается повышение D-димера, но и при физиологических, таких как: пожилой возраст [7], послеоперационные состояния [7], беременность [8] и пр.

Следует отметить, что в основном все исследования были проведены в группах пациентов пожилого возраста имеющих достаточно серьезные заболевания и осложнения.

Отдельное исследование проводилось у беременных женщин, где D- димер рассматривался как косвенный показатель ухудшения плацентарного кровотока [5].

Однако повышенный уровень D-димера случайно обнаруживается у практически здоровых лиц, ведущих активный образ жизни, и проходящих обследование перед плановой пластической операцией.

Появляется необходимость в более глубоком обследовании данных пациентов и изучении возможных причин увеличения D-димера.

# Цель и задачи

Цель исследования:

Определить частоту случайного обнаружения повышенного уровня D-димера у практически здоровых пациентов, ведущих активный образ жизни и проходящих медицинское обследование перед пластической операцией. Изучить клиническое значение D-димера у практически здоровых лиц.

Задачи исследования:

1. Определить частоту случайного обнаружения увеличения D-димера у практически здоровых лиц.
2. Изучить клинические и инструментальные показатели, изменяющиеся параллельно с уровнем D-димера
3. Рассмотреть возможные закономерности увеличения D-димера у практически здоровых пациентов.
4. По итогам обследования определить количество ложноположительных результатов увеличения D-димера.

Научная новизна исследования в том, что впервые проведен анализ увеличение D-димера в группе практически здоровых пациентов, ведущих активный образ жизни.

# Глава 1. Литературный обзор

Формирование тромба — естественный физиологичный процесс. В норме существует равновесный баланс между факторами, запускающими процесс тромбообразования и фибринолиза. Нарушение этого равновесия сопровождается либо патологическим тромбозом, либо кровотечением. И первое, и второе состояние может приводить к достаточно серьезным осложнениям. Поэтому современная лабораторная диагностика невозможна без одновременного тестирования риска избыточной кровоточивости и тромбообразования. Среди ряда потенциально возможных маркеров избыточной активации свертывания крови особый интерес вызывает исследование уровня D-димера в плазме крови — специфического продукта деградации поперечно-сшитого (стабилизированного) фибрина, входящего в состав тромба [8].

## Процесс тромбообразования

Как известно, образование тромба начинается с момента, когда под действием тромбина фибриноген превращается в фибрин, который образует основной каркас сгустка крови и тромба. Процесс превращения фибриногена в фибрин проходит в три стадии [9].

В первую, под действием тромбина, от фибриногена отщепляются два фибринопептида А от А-альфа и два фибринопептида В от В-бета цепей, оставляя соответственно альфа- и бета-цепи, входящие в состав образующегося фибрин-мономера (альфа, бета, гамма). Последний состоит из двух D-доменов и домена Е [5].

В следующую стадию мономерные молекулы фибрина полимеризуются, соединяясь друг с другом конец в конец и бок в бок, и формируют сеть, так называемого, «нерастворимого» фибрина. На этом этапе образуются водородные связи между D-доменами одной молекулы и Е-доменом другой молекулы [10].

В последнюю стадию фибриновая сеть стабилизируется под действием фактора свертывания XIIIа, который катализирует образование связей конец в конец между гамма-цепями двух соседних мономерных молекул. В результате образуется нерастворимый фибрин-полимер, отличающийся от растворимого тем, что в нем D-домены соседних молекул фибрин-мономера ковалентно связаны между собой с образованием D-димерных комплексов [5].

## 1.2 Процесс фибринолиза

Фибринолиз является неотъемлемой частью системы гемостаза, всегда сопровождает процесс свертывания крови и активируется факторами, принимающими участие в этом процессе. Являясь важной защитной реакцией, фибринолиз предотвращает закупорку кровеносных сосудов фибриновыми сгустками. Кроме того, процесс фибринолиза ведет к реканализации сосудов после остановки кровотечения [10].

Фибринолитическая система в основном адаптирована к лизису фибрина и растворимых фибрин-мономерных комплексов, но при чрезмерной активации фибринолиза возможен и лизис фибриногена [5].

Ферментом, разрушающим фибрин, является плазмин, находящимся в циркуляторном русле в неактивном состоянии в виде профермента плазминогена [9].

Плазмин вызывает последовательное ассиметричное расщепление фибриногена и фибрина на все более и более мелкие фрагменты, обозначаемые как продукты деградации фибриногена/фибрина. В отличие от конечных продуктов расщепления фибриногена, которые представлены в виде отдельных фрагментов D и Е, при расщеплении поперечно-сшитых фактором XIIIа волокон фибрина образуются более крупные фрагменты – D-димеры, тримеры-D-E-D, поскольку плазмин не способен разрезать ковалентную связь между D-доменам [5].

## 1.3 Состояния, сопровождающиеся увеличением D-димера

Повышенный уровень D-димера является обязательным признаком тромбоза. Поэтому все признаки избыточного тромбообразования сопровождаются повышением этого лабораторного показателя [7].

Перечислим патологические состояния, сопровождающиеся повышением уровня D-димера:

* Тромбоз глубоких вен [1]
* Артериальный тромбоз [2]
* Инфаркт миокарда [11]
* ДВС-синдром [5]
* Ишемический инсульт [12]

Таким образом, при выявлении клинических признаков вышеупомянутых состояний необходимо определение уровня D-димера.

С другой стороны, при случайном выявлении повышенного D-димера, необходимо провести весь комплекс клинических обследований, для исключения заболеваний, упомянутых выше.

Однако D-димер может увеличиваться при заболеваниях напрямую не связанных с тромбозом, а сопровождающихся:

* воспалительной реакцией [13]
* хронической сердечной недостаточностью [3]
* гиперпластическими процессами [4]

Так же повышенный уровень D-димера можно встретить при физиологических состояниях:

* Нормальная беременность [5]
* Состояние после операции [7]
* Нахождение на антикоагулянтной терапии [14]
* Травмы, перенесенные в пределах 4 недель [2]
* Возраст, старше 60 лет [6]

## 1.3.1 Увеличение D-димера при наличии венозных и артериальных тромбов

У пациентов с заболеваниями сердечнососудистой системы опасными и часто встречающимися осложнениями являются тромбоэмболические осложнения венозного и артериального русла. Тромбоэмболические осложнения нередко осложняют течение сердечнососудистых заболеваний у больных, госпитализированных в связи с обострением заболевания, а также после различных макро- и миниинвазивных вмешательств [15].

В клинической практике определение содержания в крови D-димера используют в алгоритме диагностики венозных тромбоэмболических осложнений, а также в дополнение к инструментальным методам исследования. При высокой чувствительности (93-95%) данного теста как маркера венозных тромбозов его специфичность не превышает 50-53% [16].

При нормальном уровне D-димера вероятность выявления венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии очень низкая, при его повышении больному рекомендуют дополнительные исследования. Анализ большого числа наблюдений показал, что вероятность диагностической ошибки при таком подходе очень низкая, это позволяет примерно на 30% снизить назначение дорогостоящих инструментальных исследований [8].

Тест на D-димер – это так называемый тест второй линии, который проводится только после предварительной претестовой клинической оценки вероятности развития венозных тромбоэмболических осложнений. При подозрении на наличие венозных тромбоэмболических осложнений  пациентов классифицируют в соответствии с валидированными клиническими шкалами, чаще всего это шкала Уэллса или пересмотренный Женевский алгоритм. Количественное определение D-димера для исключения венозных тромбоэмболических осложнений  рекомендуется проводить только у амбулаторных/экстренно госпитализированных пациентов с низким или промежуточным риском. Диагностическая стратегия, основанная на совместном использовании шкалы претестовой оценки клинической вероятности и D-димера, дает возможность исключить венозные тромбоэмболические осложнения  примерно у 30% пациентов и позволяет снизить количество дорогостоящих и небезопасных для здоровья пациентов процедур [17].

D-димер начинает определятся в плазме примерно через 2 часа после начала тромбоза [18]. Период полувыведения составляет приблизительно 6-8 часов. Так как D-димер метаболизируется в почках, на период его полужизни влияет сохранность их функции [19].

При артериальных тромбозах (в том числе при инфарктах и инсультах), ишемической болезни сердца так же D-димер выходит за границы нормы [15].

В контролируемом исследовании MONICA, проводившегося в 10 странах, авторы выявили достоверную связь частоты коронарных событий с уровнем D-димера, но только у женщин [20].

Прогностическое значение D-димера анализировалось в ряде проспективных исследований. По данным трех больших популяционных исследований — Physician Health Study [11], Caerthilly study [21] и ARIC [22], в которых наблюдали практически здоровых лиц, риск развития ишемии миокарда был в 2-4 раза выше при исходном уровне D-димера, соответствующим верхнему интервалу распределения по сравнению с нижним.

В исследовании Н.М. Воробьевой с соавторами (2010 год) были изучены факторы, ассоциирующиеся с повышенным содержанием D-димера. Были обследованы 1000 больных с сердечнососудистыми заболеваниями, находившимися на лечении в стационаре по поводу кардиальной патологии. Возраст исследуемых составлял от 19 до 93 лет. Следует отметить - видимых тромбоэмболических осложнений не наблюдалось. Тромбозы были обнаружены у 13% больных. Уровень D-димера превышал верхнюю границу нормального распределения у 32% больных сердечнососудистыми заболеваниями без клинических проявлений тромбоэмболии. Авторами был сделан вывод о том, что независимыми предикторами повышения D-димера у сердечнососудистых больных без видимых тромбозов являются женский пол, возраст ≥68 лет, острый воспалительный процесс, легочная гипертензия и декомпенсация ХСН [23].

В исследовании 1997г. V.L. Lee с соавт. наблюдались больные перенесшие инфаркт миокарда. Была выявлена достоверная связь между вероятностью появления осложнений инфаркта миокарда (кардиогенный шок, аритмия) и увеличением концентрации D-димера в крови. [8].

## 1.3.2 Увеличение D-димера у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи уровня D-димера с высоким риском тромбоэмболических осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью.

R. Marcucci и соавторы в 2006 году выявили у больных с хронической сердечной недостаточностью взаимосвязь уровня D-димера с содержанием С-реактивного белка и ИЛ-6 [24].

В исследовании 2009 года, проводимого B. Jug с соавторами, наблюдались пациенты с компенсированной сердечной недостаточностью. Было показано, что у пациентов со сниженной (<50%) фракцией выброса левого желудочка уровень D-димера был выше, чем у пациентов с сохранной фракцией выброса. [3].

В ретроспективном исследовании Н.М. Воробьевой с соавторами в 2009 было изучено 279 больных хронический сердечной недостаточностью. Уровень D-димера превышал верхнюю границу нормального распределения у 146 (52%) больных, а частота декомпенсации заболевания составила 27%. Проведенный корреляционный анализ обнаружил прямую взаимосвязь между содержанием D-димера и возрастом, женским полом, наличием тромбоэмболических осложнений и декомпенсацией хронический сердечной недостаточности. Из 57 пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности уровень D-димера был нормальным у 21%, и повышенным — у 79%. Среди 173 больных с компенсированной хронической сердечной недостаточностью содержание D-димера было в норме у 65% и превышало норму у 35%. Отмечена роль повышения уровней D-димера и фибриногена у больных с мерцательной аритмией как предвестников тромбоэмболических осложнений [8].

## 1.3.3 Изменение D-димера при воспалении

Выявлена взаимосвязь повышения уровня D-димера с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями. В исследовании, проведенном в 2002 г. A.F. Shorr и соавторами у больных в критическом состоянии, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии. Исследование выявило прямую корреляцию между провоспалительными цитокинами (ФНО-α,ИЛ-6 и ИЛ-8) и содержанием D-димера [13].

В проспективном исследовании, проведенном М. Woodward с соавт. (2007), анализировалась значимость факторов свертывания крови и маркеров воспаления в развитии риска заболеваний сердечнососудистой системы. По данным многофакторного анализа D-димер и интерлейкин-6 проявили себя как независимые предикторы ишемической болезни сердца [8].

Ростом D-димера сопровождается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [18]. Это патологическое состояние является, как правило, следствием тяжелого сепсиса или воспалительного заболевания; непосредственными патогенами при этом являются бактериальные эндотоксины или провоспалительные цитокины. Эти агенты создают множественные очаги микротромбирования на стенках кровеносных сосудов. Следствием этого является формирование множества малых тромбоцитарных пробок, то есть выведение тромбоцитов из кровотока, приводящее к тромбоцитопении. Следующим этапом является множественный рост микротромбов, сопровождающийся выведением из кровотока факторов коагуляции. Эти процессы неизбежно ведут к дефициту всех факторов гемостаза и, как следствие, к кровоточивости, то есть к кровотечениям как внешним, так и внутренним. Последнее обстоятельство может служить причиной развития органной недостаточности. Однако при этом также неизбежно активируется фибринолиз (в ответ на микротромбирование). Результатом этого является появление в кровотоке ПДФ и, соответственно, рост концентрации D-димера [17,25].

Согласно критериям Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society of Thrombosis and Hemostasis — ISTH) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания выявляется только у 30% септических пациентов, однако почти у 95% таких больных повышен уровень D-димера и растворимых комплексов фибрин-мономеров, что указывает на признаки повышенного тромбообразования почти у всех больных с сепсисом [5].

## 1.3.4 Увеличение D-димера при онкологических заболеваниях

В клиническом исследовании от 2012 г., проведенном Приньковой Т.Ю. и соавторами, были обследованы пациентки с раком тела матки. Было установлено, что концентрация D-димера была увеличена у лиц с данным диагнозом, по сравнению с контрольной группой [26].

В ретроспективном обсервационном исследовании Donghee Han и соавторы в 2016 году оценили прогностическую ценность D-димера для скрытого рака у пациентов с неспровоцированной венозной тромбоэмболией. Результаты показали, что уровень D-димера был значительно выше у пациентов с оккультным раком по сравнению с пациентами без данного диагноза. Повышенный уровень D-димера был независимо связан с оккультным раком даже после корректировки по возрасту, полу и типу венозной тромбоэмболии (например, тромбоз глубоких вен или легочная тромбоэмболия). Повышенный уровень D-димера также был связан с более высокой вероятностью метастатического рака [4].

Нормализация уровня D-димера в плазме крови больного служит критерием для прекращения курса антикоагулянтной терапии, а его повышение, наоборот, является показанием к возобновлению курса. Практика показывает, что этот показатель крайне важен для мониторирования состояния опухолевых больных (при самых разных видах онкологии); без него правильное и своевременное лечение крайне затруднено [14].

## 1.4 Изменение уровня D-димера при других состояниях, напрямую не связанных с тромбозом

1. Беременность

При беременности в организме женщины происходит целый ряд адаптационно-приспособительных процессов. Одной из систем, быстро меняющихся в данный период, является система гемостаза. Содержание D-димера во время беременности существенно увеличивается и достигает максимума в III триместре, что имеет физиологическое значение и направлено на уменьшение кровопотери при родах. К моменту родов уровень D-димера может превышать исходный в 3–4 раза. Значительное (в 5–10 раз) повышение уровня D-димера наблюдается при патологиях беременности [5].

 Целью работы Ворошилиной и соавторов было определить диапазон значений параметров коагуляции при физиологической беременности, сравнить полученные данные с диапазоном норм данного теста, а также оценить динамику изменений. Были обследованы условно здоровые беременные 84, 113 и 94 женщины в I, II и III триместрах беременности соответственно (медианы по возрасту — 30, 30 и 31 год). При беременности имеет место закономерное плавное повышение уровня D-димера от триместра к триместру, что позволяет говорить о «физиологической» гиперкоагуляции беременных. Авторы пришли к выводу, что для адекватной оценки и выявления патологических изменений в системе гемостаза у беременных стоит использовать параметры, которые изменяются в зависимости от сроков гестации (в том числе D-димер), причем для каждого триместра необходим собственный диапазон референсных значений нормы [27].

В исследовании 2011 году Силина и соавторы в своем исследовании выявили постепенное нарастание уровня D-димера в процессе беременности, превышающее нормальные значения более чем у 50% и 90% женщин во II и III триместрах соответственно [28].

1. Анемия

Анемия и возраст так же вносят вклад в повышение показателей D-димера. В исследовании BLSA от 2010 года, в котором у 776 больных (средний возраст — 68±14 г.) был изучен уровень D-димера и обнаружена ассоциация повышенной величины D-димера с возрастом. По мнению авторов, найденный феномен обусловлен высокой распространенностью нарушений липидного обмена, провоспалительных состояний, ожирения и увеличением частоты анемии в старших возрастных группах [8].

1. Возраст

В литературе отмечается повышение концентрации D-димера в старшей возрастной группе. По многочисленным данным этот возраст составляет 60 лет [29,15,18]. В 2010 году Фредди Тита-Нва и соавторы проводили исследование «Корреляты D-димера у пожилых людей». Средний возраст пациентов был 68,4 ± 13,9 года. Было доказано, что уровень D-димера увеличивается с возрастом, а так же названы возможные причины: высокая распространенность провоспалительных состояний и увеличение бремени липидных нарушений, анемии и ожирения [6].

1. Травмы и операции

В литературных источниках отражают, что на содержание в крови D-димера могут оказывать оперативные вмешательства или травмы [7,2], полученные в предшествующие измерению 4 недели [18].

1. Прием медикаментов

Применение антикоагулянтов (прямого или непрямого действия) тормозит рост тромба и, соответственно, снижает содержание D-димеров в плазме крови. Стабильное снижение их уровня может свидетельствовать о завершении необходимого курса терапии. Однако, довольно редко, применяемая тромболитическая терапия, напротив, повышает содержание D-димера в крови именно по причине ускоренной деградации фибриновых волокон [14].

Коллективом авторов Макацария А.Д. и др. было проведено исследование длительностью 18 месяцев. В основную группу входило более 800 женщин. На фоне приема комбинированных оральных контрацептивов II и III поколений в большинстве случаев отмечалось повышение концентрации D-димера. Клинические проявления тромбофилии у нескольких обследованных женщин, включенных в исследование, развились уже на третьем месяце приема комбинированных ОК [30].

1. Другие факторы

На уровень D-димера могут влиять и другие факторы, такие как малый размер тромба, искажение условий и сроков хранения образцов крови, снижении фибринолитической активности, дефицит тканевого активатора плазминогена или высокий уровня ингибитора активатора плазминогена. При длительности симптомов более 2 недель чувствительность D-димера как маркера тромбоза глубоких вен снижается [14].

## 1.5 Клинико - лабораторные методы исследования D-димера

Обнаружение D-димера лабораторными методами основано на взаимодействие специфического эпитопа, находящегося в D-доменах молекулы фибрина и моноклональных антител. Связь происходит только с фрагментами, имеющими D-D ковалентные связи. Такие связи отсутствуют в молекулах фибриногена и растворимых фибрин-мономерах. Таким образом, D-димеры, обнаруживаемые в плазме пациента – показатель расщепления фибрина, но не фибриногена и фибрин-мономеров [31].

Так как моноклональные антитела не реагируют с фибриногеном, исследования могут проводиться как в плазме, так и в цельной крови. В настоящее время для определения D-димера используются несколько методов, имеющих различную чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную диагностическую значимость [32].

Чувствительность теста, определяется отношением количества больных с установленным диагнозом тромбоза, для которых результат теста положителен (то есть, когда уровень D-димера превышает пороговое значение) к общему количеству больных с установленным диагнозом [33].

Специфичность теста - это отношение количества людей без тромбоза, для которых результат теста отрицательный, к общему количеству отрицательных результатов [33].

Положительная диагностическая значимость (ПДЗ) теста на D-димер определяет, какой процент пациентов с положительным результатом имеют тромбоз, т.е. это отношение истинно положительных результатов (в данном случае с подтвержденным тромбозом) к общему количеству положительных результатов [34].

Отрицательная диагностическая значимость (ОДЗ) теста на D-димер определяется как отношение истинно отрицательных результатов (в данном случае без подтвержденного тромбоза) к общему числу отрицательных результатов [34].

Для тестов на D-димер характерна умеренная ПДЗ, что означает высокую вероятность получения ложно положительных результатов. Напротив, высокая ОДЗ теста (100%) свидетельствует о том, что отрицательный результат позволяет с достаточной долей вероятности исключить диагноз тромбоза. При ОДЗ ниже 100% возможны ложноотрицательные результаты [34].

Для определения D-димера используются:

1) иммуноферментные методы;

2) методы латексной агглютинации;

3) методы, основанные на агглютинации эритроцитов в цельной крови [32].

1. Иммуноферментные методы исследования D-димера имеют высокую чувствительность и высокую ОДЗ, но относительно низкую специфичность [5]. Низкая специфичность этих методов обусловливает в значительном числе случаев ложноположительные результаты. Несмотря на высокую чувствительность и высокую отрицательную диагностическую значимость, иммуноферментные методы имеют ограниченное применение в широкой клинической практике прежде всего из-за необходимости специального оборудования и значительных затрат времени для их проведения. Кроме того, эти исследования достаточно дорогие и обычно проводятся не индивидуально, а на серии образцов плазм. За последние годы были разработаны иммуноферментные методы определения D-димера, которые позволяют получать результат в течение 10 минут. В них используются порозные мембраны, покрытые антителами, которые захватывают D-димер. Плазму больного фильтруют через мембрану и затем к фильтрату добавляют меченые антитела, чтобы определить связанный D-димер. Однако эти методы не менее дорогие, чем обычные иммуноферментные, и в определенной степени трудоемкие, что также ограничивает их применение в широкой клинической практике [34].

2. Методы определения D-димера, основанные на латексной агглютинации. К плазме, содержащей D-димер, добавляют латексные шарики, покрытые моноклональными антителами против D-димера, и отмечают время появления макроскопической агглютинации на предметном стекле. Это значительно более дешевые и просто выполнимые исследования. Они имеют умеренную чувствительность, но более высокую специфичность по отношения к ТГВ и ТЭЛА, чем иммуноферментные тесты [5]. Чувствительность метода латексной агглютинации 500нгРЕ11/мл является пороговым значением для исключения ТГВ и ТЭЛА [34].

Одним из вариантов латексного метода определения D-димера является так называемый метод микролатексной агглютинации или иммунотурбидиметрический метод. Суть метода заключается в том, что при добавлении плазмы пациента, содержащей D-димер, к реагенту происходит увеличение оптической плотности реагента, представляющего собой взвесь микролатексных частиц, покрытых моноклональными антителами против D-димера. При этом наблюдается увеличение оптической плотности пропорционально концентрации D-димера в исследуемом образце. По своей чувствительности и отрицательной диагностической значимости данный метод аналогичен иммуноферментному, но при этом не обладает недостатками последнего, т.е. возможно исследование отдельных образцов. Кроме того, турбидиметрический метод легко автоматизируется, что позволяет выполнять исследования на D-димера в рутинном режиме, наряду с такими показателями как протромбиновое время и АЧТВ (в случае анализатора гемостаза) или как билирубин и глюкоза (в случае биохимического анализатора) [34].

3. Методы исследования D-димера, основанные на агглютинации эритроцитов в цельной крови. Принцип метода заключается в использовании антител, которые представляют собой соединенные фрагменты антител к D-димеру и антигенам эритроцитов. При добавлении таких антител в исследуемую кровь отмечается макроскопическая агглютинация эритроцитов при повышении уровня D-димера. Это простой и быстрый метод, который позволяет получить результат через 2 минуты практически у постели больного. Важно, что для исследования может быть использована кровь из пальца. Чувствительность и специфичность метода, равно как и ОДЗ близки к характеристике методов латексной агглютинации. Однако при использовании данного метода бывает трудно дифференцировать слабоположительные и отрицательные результаты, что требует от исследователя определенных навыков [7].

## 1.6 Заключение по обзору литературы

Образование тромба в организме сопровождается лабораторными изменениями, в частности, увеличением концентрации D-димера.

Повышенный уровень D-димера является лабораторным маркером артериального и венозного тромба, тромбоэмболических осложнений.

Помимо тромбоза, повышение концентрации D-димера выявляется у пациентов старше 60 лет, при беременности, при онкологических заболеваниях, неопластических процессах, после перенесенных травм и операций, при снижении двигательной активности и пр.

В представленных литературных источниках, в основном, приводятся данные медицинского обследования пациентов пожилого возраста с различными заболеваниями.

Мы не встречали исследований, проведенных в когорте молодых, практически здоровых пациентов. Однако и у таких пациентов, не имеющих клинических признаков тромбоза, воспаления, беременности, хронической сердечной недостаточности и пр. определяется повышение концентрации D-димера в крови. Это подтверждает актуальность проведенного нами исследования.

Способы и методы исследования разные. Самый чувствительный метод – иммуноферментный анализ, с использованием меченых антител. Однако высокая чувствительность в ряде случаев может давать ложноположительный результат.

Другой метод – иммунотурбидиметрии, обладает чуть меньшей чувствительностью, но более высокой специфичностью по отношению к венозным и артериальным тромбозам.

В нашем исследовании мы использовали оборудование и методику турбидиметрии, с латексными шариками, покрытыми моноклональными антителами к D-димеру.

# Глава 2. Материалы и методы.

2.1 Работа выполнена на базе ООО НПФ «Хеликс». В исследование включены пациенты, проходившие медицинское обследование в 2017 году перед плановой пластической операцией. Всего было обследовано 744 человека. Женщин - 713, что составило 95,8%. Мужчин – 31 (4,2%). Возраст пациентов от 17 до 71 лет. Средний возраст – 34,45 ± 10,12 лет.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, которое включало сбор паспортных и медицинских данных. При опросе пациентов обращали внимание на наличие хронических заболеваний, количество родов, количество перенесенных операций, в том числе пластических, недавние травмы, день менструального цикла.

Учитывали постоянный прием гормональных средств. При необходимости уточняли режим и характер трудовой деятельности, полноценность питания, регулярность физических нагрузок и т.д.

 При лабораторных исследованиях определялись основные клинические и биохимические показатели крови и мочи. Всем пациентам обязательно проверяли параметры коагулограммы и количественно определяли D-димер.

Содержание D-димера в крови у обследованных пациентов было от 0,19 до 4,63 мг/л FEU. Показатели нормы D-димера на оборудовании ООО НПФ «Хеликс»: CS 5100i, Siemens, Япония, методом иммунотурбидиметрии составляют от 0 до 0,55 мг/л FEU.

Из 744 обследованных пациентов превышение границы нормы D-димера выявлено у 50 человек (49 женщин и 1 мужчина), что составило 6,7%. Для более корректного изучения причин, способных повлиять на концентрацию D-димера, из основной группы единственного мужчину исключили, и оставили только 49 пациенток женского пола.

Это была основная группа в нашем исследовании. В качестве группы контроля были взяты 49 пациенток, обследованных в то же время, с таким же возрастом. Таким образом, группа контроля может показать корреляцию D-димера с менструальным циклом, количеством родов, операций, травм и др.

Как оказалось, при дальнейшем обследовании, ни у одной из наших пациенток основной группы не выявлено признаков тромбоза и эмболии, хотя уровень D-димера был повышен.

Детальное сравнение пациенток основной и контрольной группы представлено в главе 3.

2.2 Методы исследования D-димера в лаборатории ООО НПФ «Хеликс».

Определения концентрации D-димера в крови проводится методом иммунотурбидиметрии на оборудовании SIEMENS INNOVANCE® D-Dimer. Материалом исследования является плазма крови человека.

Принцип метода основан на связывании частиц, содержащих D-димер с частицами полистерола, покрытыми моноклональными антителами. Область перекрестного закрепления D-димера имеет стереосимметричную структуру, т.е. два эпитопа для моноклональных антител. Следовательно, одного антитела достаточно для активации реакции агрегации, которая определяется турбидиметрически через повышение мутности среды.

Данный метод исследования обладает чуть меньшей чувствительностью по сравнению с иммуноферментными методиками. Однако метод иммунотурбидиметрии обладает самой высокой специфичностью по лабораторному подтверждению венозных и артериальных тромбозов.

# Глава 3. Результаты

## 3.1 Сравнительная характеристика пациентов основной группы (с увеличенным уровнем D-димера) и контрольной.

В нашем исследовании мы провели обследование 744 пациентов (практически здоровых лиц) идущих на плановую пластическую операцию.

По итогам медицинского обследования в 2017 г. выявили 49 женщин, у которых был повышен уровень D-димера. Это была основная группа пациентов в нашем исследовании. В качестве контрольной группы мы взяли так же 49 женщин. Основным условием включения пациенток в контрольную группу были возраст и дата обследования (Тот же месяц).

Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей в основной и контрольной группах представлена в таблице №1.

Таблица №1. Сравнительная характеристика клинических и инструментальных показателей основной и контрольной группы.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатели | Основная группа | Группа контроля |
| Средняя концентрация D-димера (мкгFEU/мл) | 0,97 | 0,24 |
| Возраст (лет) | 35,5 | 35,4 |
| Перенесенные операции (чел) | 27 | 30 |
| Количество выполненных операций (n) | 49 | 55 |
| Предшествующие пластические операции (чел) | 20 | 26 |
| Количество выполненных пластических операций (n) | 28 | 45 |
| Показатели | Основная группа | Группа контроля |
| Количество детей (n) | 46 | 48 |
| Регулярные занятия физкультурой (чел) | 26 | 32 |
| Профессиональные занятия спортом (чел) | 8 | 8 |
| Частые перелеты или авиа-профессия (чел) | 8 | 5 |
| Хронический гастрит или язвенная болезнь в анамнезе (чел) | 12 | 3 |
| Пиелонефрит в анамнезе (чел) | 3 | 2 |
| Прием гормонов и контрацептивов (чел) | 13 | 9 |
| Прием других медикаментов: редуксин, гипотензивные, антидепрессанты и пр.(чел) | 6 | 5 |
| Наличие аллергии (чел) | 16 | 15 |
| Выявленная анемия (чел) | 3 | 1 |
| Лабораторные признаки воспаления: фибриноген, СОЭ, увеличение тромбоцитов (чел) | 12 | 3 |
| Изменение концентрации мочевины (чел) | 5 | 7 |
| Повышение уровня креатинина (чел) | 4 | 4 |
| Увеличение сахара в крови (чел) | 2 | 2 |
| Увеличение почечных ферментов (чел) | 5 | 10 |
| Увеличение билирубина (чел) | 3 | 5 |
| Отклонения в моче (чел) | 9 | 11 |
| Наличие хронического тонзиллита (чел) | 5 | 3 |
| Брадикардия — ЭКГ синдром (чел) | 16 | 15 |
| Расширение вен (чел) | 5 | 1 |
| УЗИ-признаки воспаления в малом тазу (чел) | 1 | 0 |

Как видно из данных представленных в таблице №1 в основной группе средняя концентрация D-димера составила 0,97 мкгFEU/мл, что почти в два раза выше нормы (нормативное значение этого показателя 0-0,55 мкгFEU/мл), и почти в четыре раза больше чем в группе контроля.

В ходе проведённого нами обследования было полностью исключено наличие тромбозов и эмболий у пациентов. Поэтому мы сосредоточили свое внимание на других клинических и инструментальных показателях, которые смогли бы повлиять на уровень D-димера.

В таблице №1 достаточно большое внимание уделено результатам анализа: количество перенесенных пластических и медицинских операций, беременности и родам, хроническим заболеванием, приему медикаментов и пр.

Из всех клинических и анамнестических факторов в основной группе значительно чаще отмечались заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки). Данная патология отмечалось у 12 пациентов основной группы и всего лишь у трёх в группе контроля (разница составляет четыре раза).

Также значительно чаще в основной группе были выявлены лабораторные признаки воспалительных реакций в виде увеличения концентрации фибриногена, повышения скорости оседания эритроцитов и количество тромбоцитов.

Лабораторные маркеры воспаления были выявлены в основной группе у 12 пациентов (из 49), а в группе контроля лишь у трёх человек.

Также в ходе врачебного осмотра и в результате ультразвукового исследования была обнаружена разница по показателю – расширение подкожных вен нижних конечностей. В основной группе расширение вен выявлено у пяти пациентов и только в одном случае в группе контроля.

Все остальные клинические, анамнестические и лабораторные показатели наблюдались примерно с одинаковой частотой, как в основной, так и контрольной группе. В обеих группах пациенты с примерно одинаковой частотой употребляли гормональные контрацептивы, препараты заместительной терапии гипотиреоза, медикаменты изменяющие обмен веществ (для коррекции фигуры) и т.д.

Также примерно с одинаковой частотой занимались физической культурой, совершали достаточно длительные перелёты и т.д. Всё это подтверждает, что группы были сравнимы по полу, возрасту и активному образу жизни.

## 3.2 Изучение концентрации D-димера в различных возрастных группах

В научной литературе обсуждается вопрос о повышении концентрации D-димера параллельно с возрастом пациентов. Поэтому одной из задач нашего исследования было подтверждение данного факта. В нашей выборке для проверки данного факта мы разбили на группы по возрасту всех обследованных нами 744 пациентов. В одну группу включили 268 пациентов, чей возраст был от 17 до 29 лет. В другую группу вошли 385 пациентов в возрасте от 30 до 49 лет. И третью группу составили лица, чей возраст превышал 50 лет (91 человек). В таблице №2 представлены различия в группах по частоте выявления D-димера и по средней концентрации.

Таблица №2. Усредненные показатели D-димера в различных возрастных группах и частота выявления.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Возраст | 17-29 | 30-49 | 50+ | 60+ |
| Кол-во пациентов | 268 | 385 | 91 | 9 |
| Средний возраст | 25,1 ± 8,6 | 36,2 ± 7,6 | 54,5 ± 4,6 | 64,6 ± 2,9 |
| Средний D-димер | 0,291 | 0,312 | 0,362 | 0,834 |
| Частота выявления | 6,34% | 7,01% | 6,59% | 11,10% |

Из данных представленных в таблице №2 видно, что нет прямой и достоверной зависимости увеличения уровня D-димера параллельно с увеличением возраста. Обнаруживается только тенденция на увеличение среднего уровня D-димера с возрастом.

Тогда мы выделили отдельную группу пациентов старше 60 лет. Как оказалось, именно в этой возрастной группе достоверно чаще выявляется повышенный уровень D-димера (в 1,5-2 раза чаще, чем в других группах). Средняя концентрация D-димера также выше, чем в других группах (более чем в 2,5 раза).

Рисунок 1. Частота выявления повышенного уровня D-димера в зависимости от возраста пациентов.

Таким образом в нашем исследовании подтверждается факт более частого выявления D-димера у пациентов старше возрастной группы, а именно старше 60 лет.

## 3.3 Изменение сезонных колебаний концентрации D-димера

В течение всего 2017 года мы обследовали пациентов, проходивших медицинское обследование перед пластическо операцией. У нас накопились данные за весь год, за каждый месяц, за каждый день. Всего 744 пациента. Мы решили посмотреть, как меняется частота выявления D-димера в зависимости от зимнего и летнего сезона.

 В таблице №3 представлены результаты по количеству обследованных больных и по частоте выявления D-димера в течении года, ежемесячно.

Таблица №3. Частота выявления D-димера ежемесячно, и его средний уровень.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Кол-во пациентов | Средний уровень D-димера | Кол-во пациентов с повышенным D-димером | Частота выявления, % |
| Январь | 69 | 0,32 | 6 | 8,6 |
| Февраль | 50 | 0,31 | 3 | 6 |
| Март | 62 | 0,31 | 3 | 4,8 |
| Апрель | 41 | 0,30 | 4 | 9,7 |
| Май | 57 | 0,33 | 5 | 8,7 |
| Июнь | 51 | 0,29 | 2 | 3,9 |
| Июль | 47 | 0,31 | 3 | 6,3 |
| Август | 55 | 0,33 | 6 | 10,9 |
| Сентябрь | 65 | 0,32 | 8 | 12,3 |
| Октябрь | 72 | 0,28 | 2 | 2,7 |
| Ноябрь | 75 | 0,28 | 3 | 4 |
| Декабрь | 47 | 0,31 | 3 | 6,3 |

Из данных представленных в таблице №3 видно, что в январе, апреле-мае и августе-сентябре значительно (приблизительно в 2 раза) увеличивается процент выявления повышенного D-димера.

Рисунок 2. Частота сезонного выявления повышенного уровня

D-димера.

В среднем, по итогам года, повышение D-димера выявлено у 7% пациентов, а в январе частота обнаружения была 8,6%, в апреле-мае – 9,7%-8,7%, августе-сентябре – 10,9%-12,3%.

Возможно, увеличение частоты выявления D-димера в данное время, было связано с рядом сезонных факторов (например, активная инсоляция). Не исключено, что наши пациенты, ведущие активный образ жизни, именно в эти месяцы совершали полеты на отдых и меняли устоявшийся стереотип жизни.

Можно предположить, что на уровень D-димера именно в январе, апреле-мае и августе-сентябре влияет сочетание нескольких факторов одновременно. К таким факторам можно отнести: длительные перелеты, изменения питания, активную инсоляцию, изменения режима и образа жизни.

Это предположение требует дальнейшего уточнения: накопления дополнительной информации и хорошего статистического анализа.

## 3.4 Изучение взаимосвязи D-димера с другими показателями методом корреляционного анализа

Для определения взаимосвязи D-димера с другими показателями нами был проведен корреляционный анализ.

Отмечена положительная корреляция средней силы с возрастом пациентов. Чем старше возраст, тем выше коэффициент корреляции +0,24.

Рисунок 3. Корреляционная зависимость уровня D-димера от возраста.

А при наступлении менопаузы частота выявления D-димера увеличивается. Связь данных показателей составляет r=0,4 – положительная корреляция средней силы.

Так же в нашем исследовании мы выявили закономерность повышения уровня D-димера с повышением сахара крови r=0,25.

Имеются факторы, наличие которых способствует снижению концентрации D-димера – например, постоянные занятия физической культурой (r=-0,24).

Проведенное исследование показало, что обсуждаемые в научной литературе причины повышения D-димера в нашей группе не имели никакого значения. Так, например, прием гормональных контрацептивов не сопровождается увеличением D-димера.

## 3.5 Исследование дополнительных факторов, не подтвержденных статистическим анализом

В течении 2017 года нами было обследовано 744 пациента. Эти люди были достаточно молодого возраста, ведущие активный образ жизни. Примерно у трети обследованных в анамнезе уже имелись пластические операции.

Некоторые пациенты, и их достаточно много, посещают косметические салоны, в которых получают: инъекции «омолаживающих» препаратов, химический пилинг кожи и пр. Другие пациенты, в течение длительного времени занимались лечением и протезированием зубов. И те, и другие пациенты проходили обследование перед пластической операцией параллельно с вышеперечисленным. У нас накопились данные о 5 пациентах, которые буквально за 1-2 дня до обследования посещали стоматолога или выполняли косметологические процедуры. У 4 из них была повышена концентрация D-димера.

Так же увеличение D-димера отмечалось у пациентов после спортивных травм или после активного массажа с использованием механических приспособлений (например, после баночного массажа). В нашем исследовании увеличение D-димера отмечено у трёх пациентов из четырёх, проводивших баночный или другой массаж и после травмы. У всех этих пациентов были свежие гематомы на месте травмы.

У семи пациентов имеющих повышенный уровень D-димера мы не нашли возможных причин увеличения данного показателя. Мы не исключили возможных генетических причин (например, фактора Виллебранда или наличия Лейденовской мутации).

На момент обследования, в 2017 году, у нас не было возможности провести генетические тесты. Однако у этих семи пациентов мы не обнаружили никаких заболеваний, сопровождающихся увеличением

D-димера. Также не выявили никаких факторов способных привести к увеличению данного показателя. По существующим рекомендациям данный результат может быть расценен как ложноположительный. В нашем исследовании это примерно 15 %.

# Выводы

1. Случайное выявление D-димера у практически здоровых пациентов, ведущих активный образ жизни, отмечается в 6-7% случаев. У лиц старшей возрастной группы (старше 60 лет) частота выявления D-димера в 1,5-2 раза больше и составляет 11%.

2. Обнаружено сезонное увеличение частоты выявления D-димера. Так, в январе, мае-апреле и августе-сентябре повышенные значения D-димера выявляются 9-12% случаев, что значительно чаще, чем в другие месяцы (разница по различным месяцам года составляет 2-3 раза).

3. Анализ возможных причин увеличения D-димера у наших пациентов показал отсутствие признаков тромбоза и эмболий. Отмечено влияние других факторов, способных косвенно повлиять на увеличение D-димера: лабораторные признаки воспаления, увеличение сахара в крови, расширение подкожных вен, ранние последствия медицинских процедур и травм (в первые 2-4 дня). Не исключено также влияние длительного перелета на отдых, активной солнечной инсоляции, временное изменение устоявшегося стереотипа жизни и режима питания.

4. Примерно у 15% пациентов, ведущих активный образ жизни, с повышенным уровнем D-димера, не обнаружено никаких причинных факторов, способных повлиять на увеличение данного показателя. Полученный результат может быть расценен как ложноположительный, с учетом проведенного комплекса обследований, что требует дополнительного изучения.

## Список литературы

1. Lippi G, Cervellin G, Casagranda 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).
2. Фурман Н.В., Пучиньян Н.Ф., Ансимова О.М., Довгалевский П.Я. Повышенный уровень D-димера в плазме крови как маркер высокого риска артериальных тромбозов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008. №4. С. 80-84.
3. Jug B., Vene N., Salobir B.G. et al. Procoagulant state in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. // Int. Heart. 2009; 50: 591-600.
4. Han D, Hartaigh B, Lee JH, Cho IJ, Shim CY, Chang HJ и др. (2016) Влияние D-димера на прогнозирование инцидентного оккультного рака у пациентов с неспровоцированной венозной тромбоэмболией. // PLOS ONE 11 (4).
5. Д-Димер, диагностическое значение, методы измерения, интерпретация результатов // [www.diakonlab.ru](http://www.diakonlab.ru) URL: http://www.diakonlab.ru/nauka/stati-i-obzory/D-dimer\_Soloviova/?sphrase\_id=33875 (дата обращения: 10.05.2019).
6. Tita-Nwa F., Bos A., Adjei A. et al. Correlates of D-dimer in older persons. // Aging Clin Exp Res 2010; 22 (1): 20-3.
7. Орадова А.Ш., Турсынова С.К., Канжигалина З.К., Касенова Р.К. Исследование D-димера в клинико-диагностической лаборатории // Вестник КазНМУ. 2014. №2 (2).
8. Булашова О.В., Малкома М.И Значение Д-димера в диагностики тромбоэмболических осложнений у кардиологических больных // Практическая медицина. 2012.
9. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования // - Казань:"ФЭН", 2000. - 364 с.
10. Система гемостаза: физиология, патофизиология и медикаментозная коррекция: учеб.-метод. пособие // Э. С. Питкевич [и др.]. Гомель : УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2007. 44 с.
11. Ridker P.M., Hennekens C.H., Cerskus A. et al. Plasma concen-tration of crosslinked fibrin degradation product (D-dimer) and risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation 1995; 90; 2236-2240.
12. Мельничук Н.Е. К определению Д-димера у больных с ишемией мозга // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014. №2(2). С. 175-176.
13. Shorr A.F., Thomas S.J., Alkins S.A. et al. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. Chest. 2002; 121: 1262-1268.
14. Васильев С. А., Виноградов В. Л., Берковский А. Л., Маркова М. Л. D-димер – диагностический и прогностический маркер тромботических заболеваний // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. Киров: Аверс, 2014. С. 15-27.
15. Аверков О.В., Шевченко И.В., Мирилашвили Т.Ш., Кобалава Ж.Д. Венозные тромбозы и эмболии у больных с сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011: 10 (4). С. 101-106.
16. Robert-Ebadi H, Righini M. Diagnosis and management of pulmonary embolism in the elderly. European Journal of Internal Medicine 2014, 25 (4), 343–349.
17. Гильманов А.Ж. D-Димер: Что? Как? У кого? С какой целью? // Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум» 2009, №06 (31), 38-46.
18. Toh С.H., Hoots W.R. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on disseminated intravascular coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. // J.Thromb.Haemost. 2007, N 5, 604-606.
19. Соловьева И.В. Д-димер: клиническое значение для пожилых пациентов // Ремедиум Приволжье. 2017. №8 (158). С. 52.
20. Jarnell J., McCrum E., Rumley A. et al. Association of European population levels of thrombotic and infl ammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study // Eur. Heart. J. 2005. Vol. 26, N 4. P. 332-342.
21. Lowe G.D.O., Rumley A., Yarnell J.W.G. et al. Fibrin D-dimer, von Willebrand factor and tissue plasminogen activator antigen are predictors of major ishemic heart disease: the Caerthilly study. Blood Coagul. Fibrinolys. 1995; 6: 156-157.
22. Folsom A., Wu K., Rosamond W. Prospective study of hemostat-ic factors and incidence of coronary heart disease: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Circulation 1997; 96: 1102-1108.
23. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Повышение Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромбоэмболических осложнений: с чем это связано и что делать? // Ангиология и сосудистая хирургия. 2010; 16(4): 34-41.
24. Marcucci R., Gori A.M., Giannotti F. et al. Markers of hyper-coagulability and infl ammation predict mortality in patients with heart failure. // Thromb. Haemost. 2006; 4: 1017-1022.
25. Hyman D.M., Soff G.A., Kampel L.J. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. // Oncology. 2011, N 2, 119-125.
26. Принькова Т.Ю., Прохорова В.И., Цырусь Т.П., Колядко Н.Н., Таганович А.Д., Принькова Т.Ю., Прохорова В.И., Цырусь Т.П., Колядко Н.Н., Таганович А.Д. Значение исследования показателей оценки гемостатического потенциала крови (фибриногена, фактора Виллебранда и D-димеров) как потенциальных лабораторных критериев распространенности и дифференцировки опухоли при раке тела матки // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2012. №3. С. 112-120.
27. Ворошилина Е.С, Овсепян Р.А., Плотко Е.Э., Герасимова О.Б., Баскова О.Ю., Будыкина Т.С., Вуймо Т.А. Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2015, №4, 40-45.
28. Силина Н.Н., Головина О.Г., Смирнова О.А., Николаева А.Е., Папаян Л.П. Сопоставление результатов определения уровня D-димера различными методами у женщин с нормально протекающей беременностью // Журнал акушерства и женскихъ болезней. 2011. №6, 74-79.
29. 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-Lazarowsli 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
30. Шишкова В.Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов // Журнал международной медицины. 2013. №1 (2), 56-61.
31. Посохов И.Н., Тюкалова Л.И.,Афанасьева А.Н., Видишева О.Н., Джураева Е.Р., Тлюняева А.М., Попов С.В. О диагностической ценности исследования Д-димера при немассивной тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором // Бюллетень СО РАМН. 2005. Ст. №3 (117).
32. Шайкенова Л.Б. методы лабораторного исследования D-димера // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2013. №4(1). С. 304-305.
33. Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию. // Таллин: Институт экспериментальной и клинической медицины (Эстония), 1996.
34. Д-димер в клинической практике // Папаян, Л.П., Князева Е.С., М.: ООО "Инсайт полиграфика", 2002. 20 с.