



BIOMÉRIEUX



BIOMÉRIEUX

D-димер

для исключения
венозных тромбоэмболий

Информация в данной брошюре представлена в качестве руководства и не является исчерпывающей. Она никак не связывает компанию «биоМерье S.A.» с установленным диагнозом или лечением, назначенным врачом.

bioMérieux S.A.
69280 Marcy l'Etoile
France
Tel. +33 (0) 4 78 87 20 00
Fax +33 (0) 4 78 87 20 90
www.biomerieux.com
www.biomerieux.com/d-dimer

ООО «биоМерье Рус»
115230, Москва, Россия,
1-й Нагатинский проезд, д. 10, к. 1
Тел. +7 (495) 221 10 79
E-mail: info.russia@biomerieux.com
www.biomerieux-russia.com
www.biomerieux.com/d-dimer



PIONEERING DIAGNOSTICS



Данная брошюра предназначена для врачей-клиницистов и сотрудников лабораторий и содержит краткую информацию о патофизиологии и диагностике венозной тромбоземболии (ВТЭ) с особым акцентом на роли D-димера, включая критерии его использования как валидированного исключающего теста.

ОСОБЫЕ БЛАГОДАРНОСТИ

Д-ру мед. наук, проф. Марку Ригини

(отделение ангиологии и гемостаза, кафедра лечебных специальностей, Университетский госпиталь Женевы и медицинский факультет, Женевы, Швейцария)

за его экспертную поддержку при подготовке этой брошюры.

ВВЕДЕНИЕ

Точная и ранняя диагностика венозной тромбоземболии (тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии лёгочной артерии (ТЭЛА)) крайне необходима для профилактики осложнений и предотвращения летальных исходов. В случае положительного диагноза для его подтверждения требуются методы визуализации: для подтверждения ТГВ и ТЭЛА используют компрессию вен при ультразвуковом исследовании (КУЗИ) и КТ-ангиографию лёгочной артерии (КТАГ ЛА) соответственно⁽¹⁾.

Тем не менее низкая вероятность подтверждения ВТЭ при диагностически неясных случаях (менее 20%) подчеркивает важность **первичной диагностики с использованием неинвазивных исключающих тестов с целью снижения числа излишних процедур визуализации**⁽²⁾. Визуализация не только дорогостоящий метод: в случае с КТАГ ЛА возможно повышение риска развития рака из-за воздействия радиации, развитие контраст-индуцированной нефропатии и повышение риска кровотечений на фоне чрезмерного использования антикоагулянтов в случае гипердиагностики⁽³⁾.

За последние 25 лет широко подтвердилась польза применения теста на **D-димер** в клинической диагностике пациентов с подозрением на ВТЭ⁽⁴⁾:

- Тест на D-димер, ввиду своей **высокой чувствительности** к наличию ВТЭ, позволяет исключить ее в диагностически неясных случаях, когда пациент попадает в отделения неотложной помощи.
- Из соображений безопасности исключение ВТЭ с помощью теста на D-димер позволяет выделить группы пациентов с **невысокой и отсутствующей клинической вероятностью** ВТЭ согласно **правилам клинического прогнозирования**.
- Тест на D-димер ввиду своей **низкой специфичности** к наличию ВТЭ не может использоваться как подтверждающий тест.

Следовательно, алгоритм диагностики ТГВ и ТЭЛА строится **на последовательном применении тестов**, в т. ч. определении клинической вероятности, тесте на D-димер и методиках визуализации⁽¹⁾. В исследованиях с изучением исходов **эти диагностические алгоритмы** были широко апробированы⁽⁵⁾.

- Совместное применение протокола **клинического прогноза и теста на D-димер** при **первичном скрининге** позволяет провести быструю диагностику у пациентов, которым не требуется проведение визуализирующего исследования, а также безопасно избежать назначения антикоагулянтной терапии.
- Этот подход **экономически эффективен** и позволяет **избежать излишних процедур визуализации примерно у 1/3 амбулаторных пациентов с подозрением на ВТЭ**.

Анализы на D-димер **широко доступны, однако достаточно вариабельны по своим аналитическим, рабочим и клиническим функциональным характеристикам**⁽⁴⁾. Клиницистам и сотрудникам лабораторий следует иметь представление об этих аспектах, перед тем как выбрать анализ на D-димер для исключения диагноза ВТЭ. Кроме того, для исключения ВТЭ врачи-клиницисты должны соотносить ограничения возможностей теста на D-димер и клинические особенности конкретного пациента^(4,6).



ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ (ВТЭ)

«ТИХИЙ УБИЙЦА» И ОДИН ИЗ ВАЖНЕЙШИХ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ОБЩИЙ МАСШТАБ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ⁽⁷⁾

ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ⁽⁷⁾

- В общей популяции людей белой расы ежегодно ВТЭ развивается у 1–2 человек на 1000 (около 2/3 – ТГВ и порядка 1/3 – ТЭЛА) с незначительно более высокой частотой встречаемости у мужчин, чем у женщин.
- Ежегодная частота встречаемости увеличивается с возрастом: до 2–7 человек на 1000 населения старше 70 лет.
- Хотя среди азиатов ежегодная частота встречаемости заболевания ниже (<0,5 на 1000), общая заболеваемость у них не ниже ввиду старения популяции.
- До 60% случаев ВТЭ происходят во время или после госпитализации, что делает ВТЭ ведущей устранимой причиной госпитальной летальности.

ВЫСОКАЯ СМЕРТНОСТЬ

- ВТЭ требует неотложного лечения, поскольку при отсутствии немедленного лечения ТЭЛА может угрожать жизни. По оценкам экспертов, до 34% смертей, связанных с ВТЭ, наступают в связи с внезапной фатальной ТЭЛА, 59% происходят из-за ТЭЛА, которая остается недиагностированной, а 7% ранних смертей случаются с корректно выставленным диагнозом ТЭЛА ⁽⁸⁾.
- В США и Евросоюзе ежегодно более 800 000 смертей связаны с ВТЭ, что делает ВТЭ третьей наиболее частой причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта ⁽⁷⁾.

ХРОНИЧЕСКОЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ

- ВТЭ обладает высоким риском рецидива: 11% – в первый год, 40% – в течение 10 лет ⁽⁹⁾.
- В долгосрочной перспективе ВТЭ ассоциируются со значительным снижением трудоспособности ⁽⁷⁾.
- Приблизительно 10–20% пациентов с ТГВ страдают тяжелым посттромботическим синдромом (ПТС). ПТС – хроническое заболевание, понижающее качество жизни и возможности пациентов к ходьбе и труду, в частности из-за образования венозных язв.
- До 4% пациентов с ТЭЛА страдают хронической тромбоемболической легочной гипертензией (ХТЛГ), которая характеризуется снижением функционального потенциала сердца и дыхательной системы.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

- ВТЭ, а в большинстве случаев ТЭЛА, в экономическом плане оказывают огромное влияние на систему здравоохранения ⁽¹⁰⁾. По оценкам системы здравоохранения США, ежегодные затраты на ВТЭ и связанную с ними хроническую патологию (ПТС, ХТЛГ) составляют от 15 до 34 миллиардов долларов.
- В Великобритании общие затраты на ВТЭ и связанную с ними патологию, по оценкам, составляют 640 млн фунтов стерлингов ⁽⁸⁾.

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Определение и классификация

➔ **Венозные тромбоэмболии (ВТЭ)** возникают из-за наличия сгустков в системе венозной циркуляции (в особенности в венах нижних или верхних конечностей) и/или на фоне эмболии легочного кровотока фрагментами сгустка ⁽¹¹⁾.

➔ Это означает, что и **тромбоз глубоких вен (ТГВ)**, и **тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)** являются двумя клиническими формами одной болезни. Бессимптомная ТЭЛА бывает у пациентов с проксимальным типом ТГВ, в то время как бессимптомный ТГВ может также быть обнаружен и у пациентов с ТЭЛА ⁽¹²⁾.

Формирование сгустков в венах ног может происходить в различных участках (рис. 1). Венозный тромбоз верхних конечностей включает тромбы в подключичной, подмышечной или плечевой венах; он составляет 4–10% всех венозных тромбозов и часто бессимптомен ⁽¹³⁾.

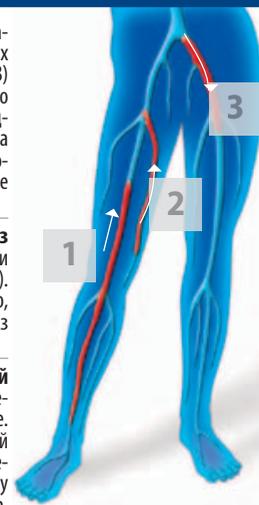
ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Рис. 1. Типы острого ТГВ ⁽¹¹⁾

1. **Восходящий ТГВ** – наиболее распространенный тип. Сгусток возникает в венах икроножных мышц (дистальный тип ТГВ) и распространяется до проксимального отдела бедренных вен или выше – до подвздошных вен. Распространение процесса на проксимально расположенные вены может происходить в течение дней или даже часов, но может занимать и недели.

2. **Нисходящий поверхностный тромбоз** возникает в поверхностных венах ноги (большая или малая подкожные вены). Он может распространяться проксимально, из поверхностного превращаясь в тромбоз глубоких вен.

3. **Нисходящий подвздошно-бедренный ТГВ** возникает в подвздошных венах, преимущественно в левой подвздошной вене. Тромботическая окклюзия подвздошной вены может развиваться в течение нескольких часов, приводя к массивному отеку конечности, изменению ее цвета, болевому синдрому.



При наличии тромба, который распространяется до подколенных вен или проксимальнее, **риск ТЭЛА становится значительным (проксимальный тип ТГВ)**. Сгусток своей выступающей частью может фрагментироваться, части его могут становиться эмболами в легочном кровообращении (проходя через верхнюю полую вену, правые отделы сердца в легочные артерии).

Природа и тяжесть симптомов зависят от размера и локализации тромба, ставшего причиной эмболии (рис. 2).

Рис. 2. Типы острой ТЭЛА ⁽¹¹⁾

1. **Периферическая, субсегментарная ТЭЛА** – легкая форма заболевания, характеризуется геморрагическим инфарктированием легочной ткани (локализованные поражения легочной ткани с плевритической болью или кровохарканьем).

2. **Центральная, сегментарная или долевая ТЭЛА** – форма заболевания **средней тяжести**, характеризуется изолированной одышкой (высокая вероятность события; вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия – в большинстве клинических ситуаций).

3. **Центральная ТЭЛА с массивной обструкцией легочной артерии** – **тяжелая** форма ТЭЛА, ассоциируется с циркуляторным коллапсом (шоком) с нарушением сердечной функции.



Патофизиология и факторы риска

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе венозного тромбоза, можно классифицировать на **три категории**, известные как **триада Вирхова** и соответствующие **нарушению** ⁽¹¹⁾:

- кровотока (венозный стаз, например, в связи с иммобилизацией, ожирением и сердечной недостаточностью);
- целостности сосудистой стенки (например, на фоне вмешательства или травмы);
- состава крови (например, при наследственной тромбофилии, приеме некоторых препаратов, беременности).

ВТЭ – многофакторное заболевание, и в большинстве случаев имеет больше одного фактора риска ⁽¹⁴⁾. Риск ВТЭ возрастает пропорционально числу предрасполагающих факторов, а также значимости каждого из них.

В табл. 1 приведены общепризнанные в настоящее время факторы риска ВТЭ и степень их влияния ⁽¹⁵⁾. К наиболее частым факторам риска относят **пожилой возраст, ожирение, анамнез ВТЭ, онкологические заболевания, длительный постельный режим и перенесенные большие операции** ⁽¹⁵⁾. По временному воздействию факторы риска могут быть **преходящими** (например, травма, хирургическая операция) или **постоянными** (например, рак с метастазами, тромбофилия). Кроме того, факторы риска могут быть **генетического** происхождения (наследственная тромбофилия) или **приобретенными**.

В 26–47% случаев пациенты с **первым эпизодом ВТЭ** не имеют для этого какой-либо четко определенной стимулирующей причины или фактора риска. ВТЭ у этих пациентов является **идиопатическим** или **неспровоцированным** ⁽¹⁶⁾.

Знание факторов риска важно для тактики клинического ведения ВТЭ:

➤ ПРОФИЛАКТИКА

Выявление групп высокого риска, которым показано **профилактическое лечение** ⁽¹⁷⁾.

➤ ДИАГНОСТИКА

Помощь в оценке **клинической вероятности** (см. правила клинического прогнозирования) – первый этап реализации оптимальной диагностической стратегии ⁽¹⁾.

➤ ЛЕЧЕНИЕ

После наступления симптомов, связанных с ВТЭ, провести **оптимальную по длительности антикоагулянтную терапию** ⁽¹⁸⁾.

Таблица 1. Факторы риска ВТЭ ⁽¹⁵⁾

СЕРЬЕЗНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА (ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ >10)

Перелом нижней конечности
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности или мерцания/трепетания предсердий (за последние 3 месяца)
Протезирование тазобедренного или коленного сустава
Тяжелая травма
Инфаркт миокарда (за последние 3 месяца)
Тромбоэмболические эпизоды в анамнезе
Травма спинного мозга

УМЕРЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА (ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ 2–9)

Артроскопическая операция на колене
Аутоиммунные заболевания
Переливание крови
Центральные венозные катетеры
Химиотерапия
Застойная сердечная или дыхательная недостаточность
Прием стимуляторов эритропоэза
Гормонозаместительная терапия (зависит от лекарственной формы)
Экстракорпоральное оплодотворение
Инфекционный процесс (особенно пневмония, инфекции мочевыводящих путей и ВИЧ)
Воспалительная болезнь кишечника
Рак (в метастатической форме – высочайший риск)
Пероральный прием контрацептивов
Парализующий инсульт
Период после родов
Тромбоз поверхностных вен
Тромбофилия

СЛАБЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА (ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ <9)

Постельный режим >3 дней
Сахарный диабет
Артериальная гипертензия
Иммобилизация в сидячем положении (напр. длительные поездки на автомобиле или перелеты)
Зрелый возраст
Лапароскопические операции (напр., холецистэктомия)
Ожирение
Беременность
Варикозное расширение вен

Симптомы и проявления

К типичным симптомам ТГВ относят отек и/или боль в пораженной ноге, а также болезненность, локальное повышение температуры, эритему или вздутые поверхностные вены. Также ТГВ может протекать бессимптомно. Поскольку ТЭЛА – это последствие ТГВ, у пациентов с ТЭЛА могут присутствовать проявления ТГВ.

Подозрение на ТЭЛА значительно возрастает у пациентов с одышкой/тахипноэ, болью в грудной клетке по типу плеврита, синкопе, кровохарканьем либо внезапной гемодинамической нестабильностью (шок или гипотензия). В большинстве клинических исследований неясная ТЭЛА определялась как «острое начало вновь возникших или усугубляющихся одышки или боли в грудной клетке без другой видимой причины»⁽¹⁹⁾.

Эти симптомы не являются чувствительными или специфичными для диагностики ТГВ или ТЭЛА, и нужно рассматривать множество альтернативных диагнозов (табл. 2). Другим ключом к определению клинической вероятности ВТЭ являются анамнез и наличие факторов риска (табл. 1).

☒ Интеграция множества клинических факторов в протокол клинического прогноза (ПКП) – быстрый и несложный способ распределения пациентов с подозрением на ВТЭ на три категории по клинической вероятности (КВ): низкой, промежуточной и высокой, а также на две категории по клинической дотестовой вероятности: маловероятное и вероятное наличие заболевания.

☒ Клиническая вероятность определяет диагностический порядок действий.

Таблица 2. Дифференциальный диагноз

ПОДОЗРЕНИЕ НА ТГВ	ПОДОЗРЕНИЕ НА ТЭЛА
Растяжения или разрывы мышц	Пневмония
Коленный или лодыжечный артрит, в т. ч. при подагре	Острый бронхит
Разрыв кисты Бейкера	Пневмоторакс
Гематома	Острый отек легких
Абсцесс икроножной мышцы	Новообразование легкого
Лимфангит	Инфаркт миокарда
Лимфедема	Растяжение мышц
Воспаление подкожной клетчатки (панникулит)	Перелом ребра
Варикозное расширение вен	
Венозный рефлюкс	
Вазомоторные изменения (например, в парализованной ноге)	
Тромбоз поверхностных вен	
Посттромботический синдром	

Наиболее широко применяемые и наилучшим образом проверенные ПКП – это шкалы Уэллса для ТГВ (табл. 3) и ТЭЛА (табл. 4), а также измененная Женевская шкала для ТЭЛА (табл. 5). Все эти шкалы также позволяют разделить пациентов на две категории: ТГВ/ТЭЛА маловероятны и ТГВ/ТЭЛА вероятны. Также для ТЭЛА с 1 баллом по каждой переменной протокола были утверждены упрощенные версии ПКП⁽¹⁵⁾. В табл. 6 приведено типичное распределение категорий КВ и распространенность заболевания в каждой из категорий.

Таблица 3. Протокол клинического прогноза для ТГВ: шкала Уэллса^(20, 21)

КЛИНИЧЕСКАЯ ОСОБЕННОСТЬ	БАЛЛЫ
ФАКТОРЫ РИСКА	
• Активная форма рака (продолжающееся лечение, лечение в последние 6 месяцев или паллиативное лечение)	1
• Параличи, парезы или недавняя иммобилизация нижних конечностей с помощью гипсовой повязки	1
• Недавний вынужденный постельный режим > 3 дней или крупная операция с общей или регионарной анестезией за прошедшие 12 недель	1
• Ранее документированный ТГВ	1
КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ	
• Локальная болезненность вдоль хода глубокой вены	1
• Отек всей ноги	1
• Икра отечная, и длина окружности ее на 3 см больше бессимптомной нижней конечности (измеряется на 10 см ниже большеберцовой бугристости)	1
• Отек с остающимися при надавливании углублениями только затронутой заболеванием конечности	1
• Усиление коллатерального поверхностного венозного рисунка (вены не варикозные)	1
КЛИНИЧЕСКОЕ СУЖДЕНИЕ О ПАЦИЕНТЕ	
• Альтернативный диагноз как минимум столь же вероятен, как и ТГВ	-2
КЛИНИЧЕСКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ (3 УРОВНЯ)	СУММАРНО
● Низкая	≤0
● Промежуточная	1 или 2
● Высокая	≥3
КЛИНИЧЕСКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ (2 УРОВНЯ)	1 или 2
■ Маловероятный диагноз ТГВ	<2
■ Вероятный диагноз ТГВ	≥2

* У пациентов с наличием симптомов в обеих ногах для оценки используют более «симптомную» ногу.

Таблица 4. Протокол клинического прогноза для ТЭЛА: шкала Уэллса

КЛИНИЧЕСКАЯ ОСОБЕННОСТЬ	БАЛЛЫ	
	ОРИГИНАЛЬНАЯ ⁽²²⁾	УПРОЩЕННАЯ ⁽²³⁾
ФАКТОРЫ РИСКА		
• ТГВ или ТЭЛА ранее	1,5	1
• Оперативное вмешательство или вынужденный постельный режим в течение 3 дней за последние 4 недели	1,5	1
• Активная форма рака (лечение за последние 6 месяцев или паллиативное)	1	1
КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ		
• Кровохарканье	1	1
• Частота сердечных сокращений >100 уд./мин	1,5	1
• Клинические признаки ТГВ	3	1
КЛИНИЧЕСКОЕ СУЖДЕНИЕ О ПАЦИЕНТЕ		
• Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1
КЛИНИЧЕСКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ (3 УРОВНЯ)	СУММАРНО	СУММАРНО
● Низкая	0–1	–
● Промежуточная	2–6	–
● Высокая	≥7	–
КЛИНИЧЕСКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ (2 УРОВНЯ)	СУММАРНО	СУММАРНО
■ Диагноз ТЭЛА маловероятен	0–4	0–1
■ Диагноз ТЭЛА вероятен	≥5	≥2

Таблица 5. Протокол клинического прогноза для ТЭЛА: измененная Женевская шкала

КЛИНИЧЕСКАЯ ОСОБЕННОСТЬ	БАЛЛЫ	
	ОРИГИНАЛЬНАЯ ⁽¹⁹⁾	УПРОЩЕННАЯ ⁽²⁴⁾
ФАКТОРЫ РИСКА		
• Возраст >65 лет	1	1
• ТГВ или ТЭЛА ранее	3	1
• Оперативное вмешательство или перелом за последний месяц	2	1
• Активная злокачественная опухоль	2	1
КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ		
• Односторонняя боль в нижней конечности	3	1
• Кровохарканье	2	1
• Частота сердечных сокращений 75–94 уд./мин	3	1
• Частота сердечных сокращений ≥95 уд./мин	5	2
• Односторонний отек и боль при активной пальпации нижней конечности	4	
КЛИНИЧЕСКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ (3 УРОВНЯ)	СУММАРНО	СУММАРНО
● Низкая	0–3	0–1
● Промежуточная	4–10	2–4
● Высокая	≥11	≥5
КЛИНИЧЕСКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ (2 УРОВНЯ)	СУММАРНО	СУММАРНО
■ Диагноз ТЭЛА маловероятен	0–5	0–2
■ Диагноз ТЭЛА вероятен	≥6	≥3

Таблица 6. Распределение клинической вероятности и распространенность ВТЭ

Категория КВ	Шкала Уэллса для ТГВ		Шкала Уэллса для ТЭЛА		Измененная Женевская шкала (ТЭЛА)	
	% от общего количества	ТГВ, %	% от общего количества	ТЭЛА, %	% от общего количества	ТЭЛА, %
3-УРОВНЕВАЯ ШКАЛА	(данные из 25)		(данные из 26)		(данные из 26)	
Низкая	44	5	59	6	36	9
Промежуточная	36	17	35	23	59	26
Высокая	20	53	6	49	5	76
СУММАРНО	100	19	100	12	100	22
2-УРОВНЕВАЯ ШКАЛА	(данные из 21)		(данные из 26)		(данные из 24)	
Маловероятно	54	6	69	8	65	12
Вероятно	45	28	31	34	35	42
СУММАРНО	100	16	100	16	100	22

Диагностика

НЕИНВАЗИВНЫЙ АЛГОРИТМ

Точная и быстрая диагностика у пациентов с подозрением на ВТЭ имеет колоссальное значение. Ложноотрицательный диагноз может привести к потенциально смертельной ТЭЛА, в то время как ложноположительный диагноз может стать причиной назначения излишней антикоагулянтной терапии, что ассоциировано с риском потенциально смертельных кровотечений.

ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

➔ Потенциально смертельная ТЭЛА

ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

➔ Излишнее назначение антикоагулянтов (риск фатального кровотечения)

Помимо этого, в результате повышенной настороженности клиницистов в последние годы частота доказанного ВТЭ среди пациентов поликлиник значительно снизилась, составляя в некоторых выборках всего 10% и менее⁽²⁾. Это объясняет необходимость эффективного **неинвазивного подхода для безопасного исключения ВТЭ** и идентификации той группы пациентов, которые могут обойтись без антикоагулянтной терапии.

Для большинства случаев **неинвазивный порядок действий** с пациентами вполне осуществим. Он заключается в последовательном использовании ПКП для оценки **клинической предтестовой вероятности**, измерении **уровня D-димера** и техниках визуализации (рис. 3) ⁽¹⁾. Предпочтительными методиками визуализации являются **компрессионное ультразвуковое исследование (КУЗИ)** для диагноза ТГВ и **КТ-ангиопульмонография (КТАГ ЛА)** для диагноза ТЭЛА (рис. 4).

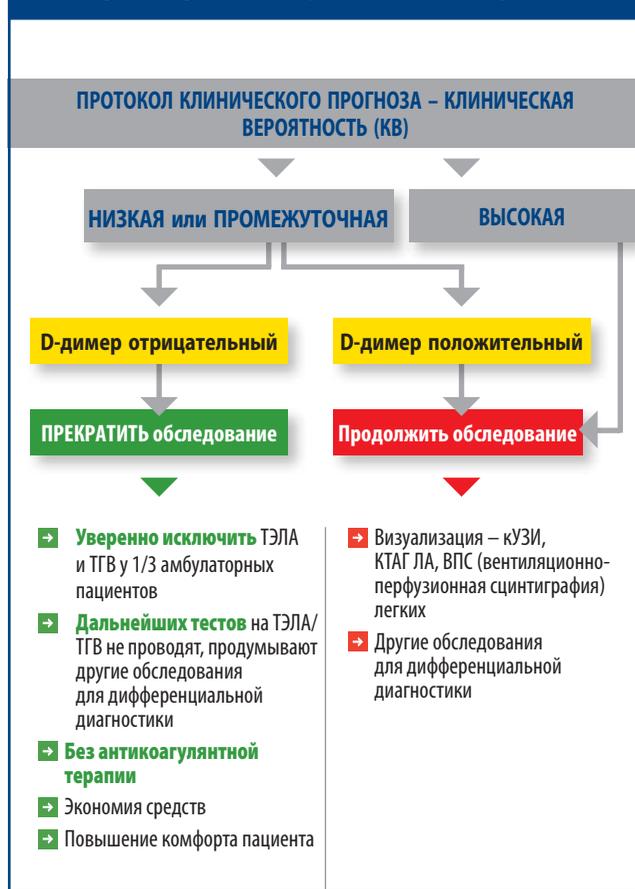
Хотя КТАГ ЛА – наиболее надежный метод для диагноза ТЭЛА, одинаково безопасными являются алгоритмы с применением **вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии**, которые можно предпочесть в случае, если особенно опасно воздействие радиации (например, у молодых женщин повышается риск рака молочной железы) ⁽²⁷⁾.

- **Клиническая оценка и определение уровня D-димера рекомендованы в качестве первого этапа обследования пациентов с подозрением на ВТЭ** ^(1, 4, 15). Данная стратегия экономически эффективна ⁽²⁸⁾ и позволяет безопасно исключить 30–50% амбулаторных пациентов с подозрением на ВТЭ ⁽⁵⁾.
- При **высокой предтестовой вероятности** или **положительном тесте на D-димер** необходимо объективное подтверждение **методом КУЗИ** в случае подозрения на ТГВ или **мультиспиральной КТАГ ЛА** при подозрении на ТЭЛА ⁽¹⁾.

Учитывая высокую отрицательную предсказательную ценность (ОПЦ), D-димер играет ключевую роль в быстром исключении ВТЭ. Важно понимать, что с возрастанием распространенности ВТЭ (по дотестовой вероятности) ОПЦ будет падать, а этот показатель определяется чувствительностью анализа на D-димер (рис. 6, страница 18).

- **Высокочувствительные анализы на D-димер позволяют безопасно исключить** пациентов с **низкой и промежуточной КВ**, однако использование **менее чувствительных методик определения D-димера** следует ограничить для пациентов с **низкой или маловероятной КВ**.
- **D-димер НЕ СЛЕДУЕТ** применять у пациентов с **высокой КВ**, поскольку приблизительно у 1 из 10 пациентов этой группы, несмотря на нормальный уровень D-димера, все же развивается ТЭЛА ⁽²⁹⁾.

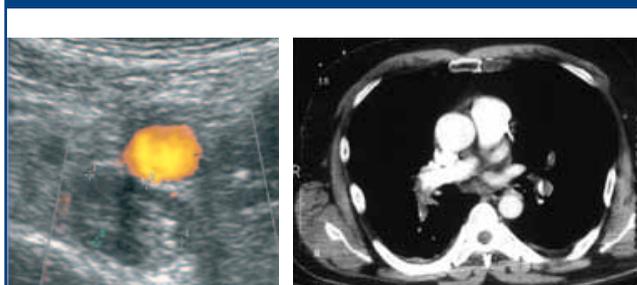
Рис. 3. Diagnostic algorithm for suspected DVT or PE in outpatients ^(1, 4, 15)



- В данном алгоритме анализ на **D-димер** – это **высокочувствительный метод**. С помощью менее чувствительных анализов исключить диагноз возможно только у пациентов с **низкой (или маловероятной) дотестовой вероятностью**.
- При **подозрении на ТЭЛА** данный алгоритм является единственным проверенным способом при условии гемодинамической **стабильности пациента** ⁽¹⁵⁾. На фоне шока или гипотензии требуется немедленное выполнение КТАГ ЛА или эхокардиографии (если КТАГ ЛА недоступна).

➔ **Соблюдение описанной выше надежной диагностической стратегии** имеет колоссальное значение в **диагностике ТЭЛА**, поскольку в случае упущения диагноза риск рецидива ТЭЛА и смерти возрастает в 4 раза ⁽³⁰⁾. Кроме того, если алгоритм соблюдается корректно, значительно меньше пациентов подвергаются излишнему облучению ⁽³¹⁾.

Рис. 4. Диагноз ВТЭ по данным визуализации ⁽¹⁾



ТГВ выявляют с помощью компрессионного ультразвукового исследования (КУЗИ, слева), а ТЭЛА – с помощью КТ-ангиографии легочных артерий (КТАГ ЛА, справа). Компрессионное УЗИ позволяет визуализировать проксимальные участки вен нижних конечностей, которые поочередно тестируют на способность их к сжатию. Неспособность вен к сжатию указывает на острый проксимальный тип ТГВ с чувствительностью 94% и специфичностью 98%. КТАГ ЛА выполняют после внутривенного введения контрастного вещества. Мультидетекторные КТ-сканеры обладают высокой чувствительностью (96–100%) и специфичностью (97–98%) для диагностики ТЭЛА.

Прогноз ТЭЛА

ВЛИЯНИЕ НА ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Решения, **принимаемые** в отношении пациентов с ТЭЛА в острой фазе заболевания, определяются данными оценки **раннего риска смерти** (госпитальная или 30-дневная летальность) ^(15, 32). Риск ранней смерти варьирует в широких пределах: от 15% и более в течение первых часов после поступления у гемодинамически нестабильных пациентов с шоком или гипотензией до менее чем 1% у пациентов с нормальным давлением без признаков дисфункции правого желудочка (ДПЖ).

Оценка риска при острой ТЭЛА объединяет клинические параметры, признаки ДПЖ и уровень сердечных биомаркеров (табл. 7).

В руководствах рекомендуются различные стратегии ведения пациентов, в зависимости от риска ⁽¹⁵⁾:

- ➔ **Высокий риск (массивная ТЭЛА).** Менее 5% пациентов с диагнозом острой ТЭЛА с шоком и гипотензией. Эти пациенты – кандидаты на **агрессивное вмешательство с тромбоэмболией или эмболэктомией** (первичная реперфузия).
- ➔ **Умеренный риск (субмассивная ТЭЛА).** Эти пациенты требуют **госпитализации** и стандартной **антикоагулянтной** терапии. Может потребоваться отслеживание признаков декомпенсации гемодинамики.
- ➔ **Низкий риск.** Большинство пациентов (до 50%) находятся в этой категории, и для них предусмотрена **ранняя выписка из стационара с дальнейшим лечением на дому** ⁽³³⁾.

Таблица 7. Острая ТЭЛА: стратификация риска и тактика лечения (Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) ⁽¹⁵⁾)

РИСК РАННЕЙ СМЕРТИ	ПАРАМЕТРЫ РИСКА				ПЛАН КЛИНИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ
	Шок или гипотензия	Класс PESI III–V или sPESI ≥ 1	Признаки наличия положительных биомаркеров ДПЖ		
ВЫСОКИЙ	Да	Да (*)	Да	Да (*)	Первичная реперфузионная терапия
УМЕРЕННЫЙ–ВЫСОКИЙ	Нет	Да	Да	Да	Антикоагулянтная терапия, госпитализация, мониторинг, реперфузия по жизненным показаниям
УМЕРЕННЫЙ–НИЗКИЙ	Нет	Да Нет (**)	Да Нет Нет	Нет Да Нет Да	Антикоагулянты, госпитализация
НИЗКИЙ	Нет	Нет (**)	Нет (***)	Нет (***)	Антикоагулянты, ранняя выписка и лечение на дому

PESI – индекс тяжести легочной эмболии; **sPESI** – упрощенный индекс тяжести легочной эмболии. Класс PESI III–V указывает на средний (3–10%) – крайне высокий риск 30-дневной летальности (10–25%); sPESI ≥ 1 указывает на высокий риск 30-дневной смертности (11%). Пациенты с PESI класса I или II или 0 баллов sPESI находятся в группе низкого риска 30-дневной смертности (<2%).

ДПЖ – дисфункция правого желудочка по данным визуализации (ЭхоКГ или КТАГ ЛА).

Сердечные биомаркеры – маркеры повреждения миокарда (сердечный тропонин I или T) или маркеры сердечной недостаточности (BNP, натрийуретический пептид типа B или NT-проBNP, его N-терминальный фрагмент).

* У пациентов с шоком или гипотензией обследование необязательно.

** Класс PESI I или II; sPESI = 0.

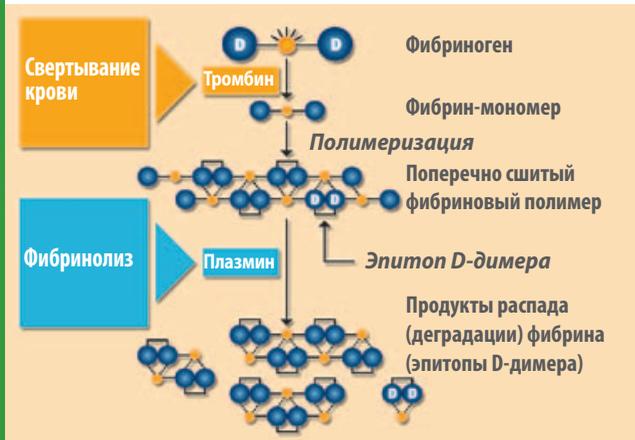
*** Обследование необязательно.

D-ДИМЕР

Определение и классификация

D-димер – это маркер активации коагуляции и фибринолиза (рис. 5). Коагуляция приводит к формированию фибринового сгустка, а его последовательная деградация под действием системы фибринолиза приводит к образованию гетерогенной смеси **продуктов деградации фибрина**, характеризующихся наличием многочисленных **эпитопов D-димера**.

Рис. 5: D-димер – это маркер образования фибринового сгустка и его растворения^(3,4)



Фибриноген состоит из двух D-доменов, разделенных центральным E-доменом. Нерастворимый фибриновый сгусток формируется путем полимеризации мономеров фибрина, которые образуются под действием тромбина из фибриногена. Фибрин стабилизируется путем формирования ковалентных перекрестных связей между двумя соприкасающимися D-субъединицами (это создает эпитоп D-димера). Лизис фибрина плазмином приводит к образованию смеси растворимых продуктов деградации фибрина различного размера, содержащих множество эпитопов D-димера.

В плазме здоровых людей определяются небольшие количества D-димера ввиду того, что примерно 2–3% физиологически выработанного фибриногена проходит непрерывный физиологический цикл (образование и лизис фибрина).

➔ У пациентов с ВТЭ разрушение кровяных сгустков, перекрывающих сосуды, приводит приблизительно к **8-кратному повышению уровня D-димера в плазме**, который в дальнейшем снижается на фоне антикоагулянтной терапии и с течением времени⁽⁴⁾.

➔ Уровень **D-димера** при анализе с помощью **высокочувствительного** теста повышен почти у всех пациентов с острым ВТЭ, поэтому у пациента с **нормальным плазменным уровнем** (т. е. ниже заранее определенного порогового значения) D-димера **весьма маловероятно наличие ТГВ или ТЭЛА**. Таким образом, полезность D-димера заключается в его способности **исключать наличие ВТЭ**.

D-димер – не специфичный для ВТЭ маркер, и его повышение также наблюдается при множестве других состояний с активацией коагуляции и фибринолиза (табл. 8). Это делает D-димер менее полезным для исключения ВТЭ у госпитализированных пациентов ввиду высокого соотношения сопутствующих патологий с повышенным D-димером.

Таблица 8. Повышение уровня D-димера в отсутствие ВТЭ^(4, 34, 35)

Инфекция
Воспаление (например, воспалительная болезнь кишечника)
Рак
Хирургическое вмешательство
Травма, обширные ожоги
Диссеминированное внутрисудистое свертывание (DIC)
Острый респираторный дистресс-синдром
Печеночная или почечная недостаточность
Беременность
Пожилой возраст
Острый коронарный синдром
Сердечная недостаточность
Фибрилляция предсердий
Инсульт
Острое расслоение аорты
Заболевания периферических артерий

Анализы на D-димер

ТОЧНОСТЬ И КРИТЕРИИ НАДЕЖНОГО ИСКЛЮЧАЮЩЕГО ТЕСТА

Уровень D-димера можно измерить с помощью множества доступных на рынке тестов, основанных на реакции **моноклональных антител, специфичных к эпитопам D-димера**, которые находятся на поверхности молекул продуктов деградации фибрина, без перекрестного реагирования с фибриногеном^(4, 35). Технология определения основана на **ИФА сэндвич-типа**, агглютинации частиц латекса или прямой агглютинации крови.

Анализы на D-димер различаются по аналитическим, рабочим и клиническим функциональным характеристикам. Они могут быть количественными и качественными, выполняться вручную или полностью автоматически, работать на плазме или цельной крови. Точность выявления ВТЭ среди анализов изменяется обратно пропорционально чувствительности и специфичности. Количественные автоматические методы анализа имеют высокую чувствительность (>95%) с низкой специфичностью (40–50%), в то время как ручные анализы, основанные на агглютинации цельной крови, имеют более низкую чувствительность (~85%), но у них выше специфичность (~70%)⁽³⁶⁾. Наибольшую чувствительность обеспечивают количественные методы на основе реакции иммунофлуоресценции (РИФ) – 99%.

Ввиду того что между чувствительностью и специфичностью тестов существует некий компромисс, клиницистам необходимо понимать диагностические возможности тестов, используемых в их учреждении.

➤ **Чувствительность** определяет безопасность исключения ВТЭ с помощью анализа на D-димер и должна быть близка к 100%, чтобы минимизировать число ложноотрицательных результатов (ОПЦ ≥ 98%) на большом диапазоне клинической вероятности (рис. 6). В Рекомендациях Института клинических лабораторных стандартов (CLSI) для теста рекомендуется минимум чувствительности в 97%, чтобы ОПЦ достигла уровня 98% и более у пациентов с низкой или промежуточной КВ⁽³⁷⁾.

➤ **Специфичность** определяет клиническую полезность (эффективность) анализа в исключении диагноза у той доли пациентов с подозрением на ВТЭ, которой это необходимо. Чем выше специфичность, тем ниже количество положительных ответов, требующих дальнейшей визуализации для подтверждения диагноза.

➤ У достаточно большой доли амбулаторных пациентов с подозрением на ВТЭ для безопасного исключения этой патологии (ОПЦ ≥ 98%), а также во избежание дальнейшей визуализации требуется оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью диагностического теста. Это говорит в пользу тестов на D-димер с высокой чувствительностью, т. к. их можно использовать для групп как с низкой, так и с промежуточной КВ (рис. 6).

Анализам на D-димер не хватает стандартизации, и результаты зависят от метода, который применялся⁽⁴⁾. Анализы на D-димер обычно коррелируют между собой, но результаты неидентичны ввиду различий в реактивности антител, аналитической чувствительности, материале калибратора и единицах измерения, используемых в отчете. Это означает, что каждый анализ на D-димер обладает своим собственным специфичным для метода пороговым значением для исключения ВТЭ, которое требует клинической апробации.

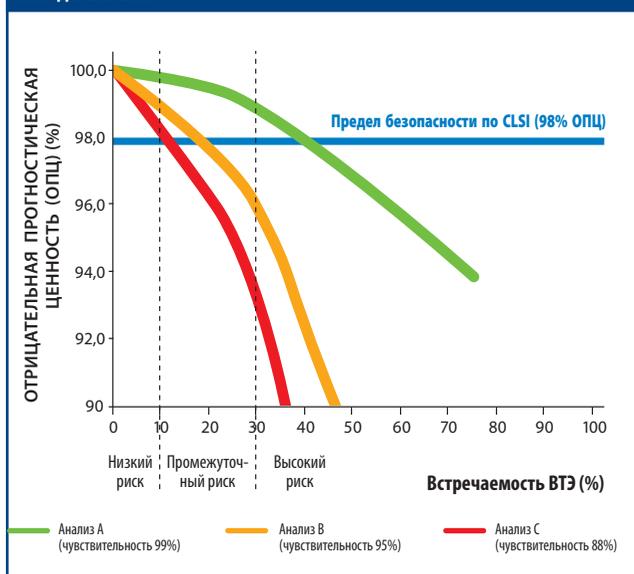
Завершающим этапом клинической апробации является проспективное исследование исходов с 3-месячным отслеживанием пациентов, у которых был исключен диагноз; это необходимо для выявления отсроченных тромботических явлений и установления истинной диагностической ценности теста. Процедура исключения (т. е. сочетание КВ и отрицательного теста на D-димер) признана безопасной, если частота тромбоэмболических событий в течение последующих 3 месяцев не превышает 3% доверительным пределом 95%⁽³⁸⁾.

- Отбор наиболее приемлемого анализа на D-димер для исключения ВТЭ включает оценку аналитической, рабочей и клинической функциональности теста (табл. 9).
- Следует отдать предпочтение анализам, прошедшим надлежащую клиническую апробацию и имеющим достаточно низкий коэффициент вариации относительно порогового значения⁽⁴⁾.

Таблица 9. Требования к анализу на D-димер для исключения ВТЭ^(4, 35, 37)

ХАРАКТЕРИСТИКА	ЦЕЛЬ
АНАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	<ul style="list-style-type: none"> • Точность результатов относительно порогового значения <ul style="list-style-type: none"> – Качественные анализы: низкая вариабельность результатов между наблюдателями – Количественные анализы: низкий коэффициент вариации (<7,5%)
РАБОЧИЕ СВОЙСТВА	<ul style="list-style-type: none"> • Простота использования: доступность 24 часа 7 дней в неделю • Короткое время оборота: <1 часа
КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая чувствительность (≥97%): безопасное исключение диагноза у пациентов с низкой и промежуточной КВ (ОПЦ ≥ 98%) • Приемлемая специфичность (>40%): минимизирует число положительных ответов, требующих визуализации для подтверждения диагноза • Апробирован в проспективном исследовании исходов: частота тромбоэмболий за 3 месяца у пациентов, которым был исключен диагноз, не должна превышать 3% (верхний предел – 95% доверительного интервала)

Рис. 6. ОПЦ и распространенность ВТЭ: влияние чувствительности метода анализа



Имитирование влияния чувствительности метода анализа на ОПЦ у пациентов с низкой, промежуточной или высокой КВ. Безопасное исключение диагноза требует ОПЦ более 98%. Примеры включают типичные тесты на D-димер, такие как автоматизированный количественный РИФ (Анализ А; чувствительность 99%, специфичность 40%), автоматизированный количественный анализ на основе латекс-агглютинации (Анализ В, чувствительность 95%, специфичность 50%) и тест агглютинации цельной крови (Анализ С; чувствительность 88%, специфичность 70%)⁽³⁶⁾. Для безопасного исключения ВТЭ у пациентов с высокой КВ не может использоваться ни один анализ на D-димер. Наибольшее доверие в безопасном исключении диагноза как при низкой, так и при промежуточной КВ вызывает анализ на D-димер с наиболее высокой чувствительностью (Анализ А).

ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

Является ли универсальным пороговое значение 500 мкг/л для исключения ВТЭ?

Стандартизация результатов анализов на D-димер и значений D-димера не проводилась, поэтому результаты указывают либо как «единицы D-димера», либо как «единицы эквивалентности фибрина» (FEU, 1 мкг D-димера равен 2 мкг FEU). Следовательно, каждый метод обладает своим пороговым значением для исключения ВТЭ, которое требует клинической апробации в исследованиях, изучающих исходы⁽⁴⁾.

Пороговое значение 500 мкг ЕЭФ/л (единиц эквивалентности фибрина) использовалось для одного из наиболее широко апробированных анализов на D-димер⁽³⁹⁾. Комбинированный анализ 7 проспективных исследований с изучением исходов, проведенных с данным методом определения D-димера, показал, что 40% пациентов с низкой/промежуточной или маловероятной КВ находились ниже данного конкретного порога, с частотой тромбэмболических эпизодов за 3 месяца, равной лишь 0,14% (ОПЦ 99,86%) при отсутствии лечения.

Безопасно ли исключать ВТЭ, основываясь на отрицательном результате теста на D-димер?

D-димер никогда не следует использовать как единственный метод исключения ВТЭ, и любой отрицательный результат теста следует интерпретировать в совокупности с клиническими особенностями конкретного пациента, в т. ч. его клинической вероятностью.

В исследованиях с изучением исходов, сочетающих оценку клинической вероятности и уровня D-димера, ясно доказана **безопасность отказа лечения** пациентов с подозрением на ВТЭ, имеющих невысокую клиническую вероятность и **нормальный уровень D-димера**^(5,39).

В определенных условиях могут быть получены результаты теста на D-димер ниже ожидаемых, что вызывает рост ложноотрицательных результатов. Сюда могут входить пациенты с небольшой тромботической нагрузкой, например, при дистальном типе ТГВ или субсегментарной ТЭЛА⁽⁴⁾. Однако клиническая значимость малых тромбов такой локализации остается спорной⁽²⁷⁾. Кроме того, несмотря на ограниченную чувствительность системы оценки для дистального типа ТГВ и субсегментарной ТЭЛА, была широко продемонстрирована безопасность отказа от лечения при подозрении на ВТЭ у пациентов с нормальным уровнем D-димера и невысокой клинической вероятностью^(5,39). Колоссальное значение для клиницистов имеет то, что пациенты с нормальным уровнем D-димера в течение 3 месяцев наблюдения не переносят каких-либо эпизодов.

Клинически значимые ложноотрицательные результаты могут быть получены у пациентов с подозрением на ВТЭ с **высокой КВ, длительными симптомами** (более одной недели) или **антикоагулянтной терапией**^(4,6,29). Таким образом, при этих условиях для исключения ВТЭ тест на D-димер не рекомендуется.

Означает ли положительный результат теста на D-димер то, что у пациента есть ВТЭ?

Известно, что D-димер обладает средним уровнем специфичности при ВТЭ, и повышение уровня D-димера (выше порогового значения для исключения ВТЭ) наблюдается при многих клинических состояниях (табл. 8). Вероятность ВТЭ повышается с возрастанием уровня D-димера, что предполагает потенциальную ценность в соответствии с пороговыми значениями⁽⁴⁾. Однако более или менее надежного подтверждающего диагноз порогового значения установлено не было.

Даже если есть пороговое значение, выше которого D-димер достаточно специфичен, чтобы подтвердить диагноз, лишь у очень немногих пациентов D-димер будет выше этого уровня, что ограничивает полезность данного теста. Кроме того, клиницисты не станут ограничиваться лишь одним результатом теста на D-димер для установления диагноза ТГВ или ТЭЛА и запросят дополнительную визуализацию⁽⁴⁾.

Таким образом, **D-димер следует использовать лишь как тест-исключение.**

Может ли тест на D-димер использоваться для исключения ВТЭ в особых группах пациентов?

D-димер повышен у пожилых индивидов, пациентов с раком, у большинства госпитализированных пациентов, пациентов с повреждением почек и у огромного количества пациентов с ранее перенесенными явлениями, связанными с ВТЭ^(4, 40). Тем не менее использование теста на D-димер для исключения диагноза у данных групп пациентов все же безопасно в комбинации с протоколом клинического прогноза^(4, 6, 40). С другой стороны, клиническая полезность теста будет ниже ввиду того факта, что можно исключить меньшее количество пациентов с подозрением на ВТЭ. Число пациентов, которых нужно тестировать (NNT) для исключения одного эпизода ВТЭ, равно около 3 среди неотобранных амбулаторных пациентов (т. е. частота исключения – 33%), однако этот показатель в 2–10 раз выше среди пациентов с ранее перенесенным ВТЭ (NNT = 6), больных раком (NNT = 9), пожилых (NNT = 20), пациентов с нарушением функции почек (NNT = 9) и пациентов нехирургических отделений стационара (NNT = 30)^(4, 40).

Учитывая, что с возрастом уровень D-димера возрастает, клиническая полезность тестов для исключения ВТЭ у пожилых снижена⁽²⁸⁾. Для **повышения эффективности исключения ТЭЛА у пожилых пациентов** и сохранения безопасности был разработан простой алгоритм применения порогового значения D-димера, заданного по возрасту⁽⁴¹⁾. У пациентов **старше 50 лет** оптимальное пороговое значение рассчитывается **умножением возраста на 10**.



Полезность заданного по возрасту порогового значения для диагноза ТЭЛА была подтверждена результатами крупного проспективного исследования исходов (ADJUST-PE)⁽⁴²⁾. По сравнению с традиционным пороговым значением, с корректировкой по возрасту пациента было получено на 12% больше исключений диагноза, при этом наиболее заметный эффект был в **пожилей группе (в 5 раз более высокая частота исключения у пациентов 75 лет и старше)**. Что очень важно, повышение диагностической точности не повлекло за собой снижения безопасности, т. к. частота тромбозмобилических эпизодов у пациентов с D-димером ≥ 500 мкг/л, но ниже установленного по возрасту порогового значения – за 3 месяца она составила лишь 0,3% (95% ДИ 0,1–1,7%) с доверительным интервалом 95%, что значительно ниже приемлемого порога безопасности в 3%.

Апробация заданного по возрасту порогового значения D-димера среди пациентов с подозрением на ТГВ в настоящее время продолжается (ADJUST-DVT; ClinicalTrials.gov идентификатор NCT02384135).

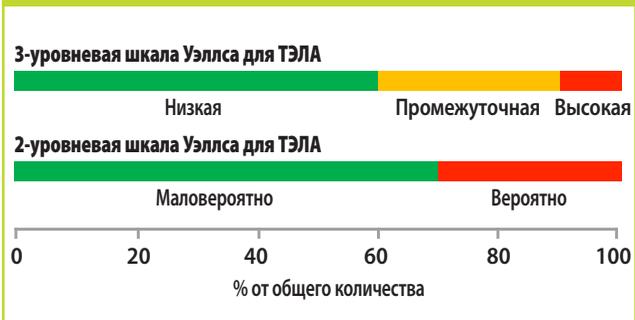
D-димер не рекомендуется для исключения ВТЭ у беременных⁽²⁷⁾. Главная причина – его прогрессирующее со сроком гестации повышение. Были предложены адаптированные пороговые значения D-димера, однако им не хватает апробации в проспективных исследованиях с изучением исходов⁽⁴³⁾. Кроме того, надлежащих апробированных ПКП для беременных с подозрением на ВТЭ нет⁽²⁷⁾.

Какая разница между двух- и трехуровневыми ПКП?

Распространенность заболевания оказывает влияние на ОПЦ метода, целью ПКП является оценить, имеет ли пациент достаточно низкую клиническую вероятность для безопасного исключения диагноза ВТЭ при помощи теста на D-димер. Для достижения этой цели в рамках проверенного ПКП выделяют три категории (низкая, промежуточная и высокая) либо две категории (маловероятная, вероятная) (табл. 6). Оба подхода обладают одинаковой точностью: встречаемость ТГВ/ТЭЛА в низкой и маловероятной категориях ниже 10%. Для принятия клинического решения будет существенным учитывать соотношение каждой категории пациентов, т. к. это определяет количество пациентов, к которым применим тест на D-димер. На рис. 7 приведен пример для шкалы Уэллса для ТЭЛА.

При использовании **высокочувствительного метода анализа на D-димер более эффективным будет использование трехуровневого протокола**. Такой анализ можно использовать **и в низкой, и промежуточной категориях КВ** – в сумме это составляет 90% всех пациентов с неясным диагнозом, в противоположность 70% пациентов в категории с маловероятным диагнозом по шкале Уэллса для ТЭЛА (рис. 7). Верно и обратное: **при анализе на D-димер тестом с умеренной чувствительностью лучший диагностический результат будет получен при выборе двухуровневой шкалы**. В этом случае доля пациентов, у которых D-димер может быть безопасно применен для исключения диагноза, увеличится с 60% до 70% (рис. 7).

Рис. 7. Распределение по категориям клинической вероятности в шкале Уэллса для ТЭЛА



Можно ли использовать D-димер для определения продолжительности антикоагулянтной терапии?

После постановки диагноза ВТЭ для предотвращения повторных эпизодов необходимо назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) ⁽¹⁸⁾. Решение о длительности назначения ОАК принимается с учетом риска рецидива ВТЭ после отмены ОАК, риска развития крупного кровотечения (1–3% в год при продолжении приема ОАК), а также с учетом летальности на фоне того и другого типа событий: для крупных кровотечений летальность в 2–3 раза выше, чем на фоне рецидива ВТЭ ⁽⁴⁴⁾.

В спровоцированной группе пациентов с ВТЭ (с наличием временного и обратимого фактора риска: оперативное вмешательство, травма, продленная иммобилизация) и низким риском рецидива адекватная длительность ОАК составляет менее 3 месяцев, ввиду того что риск смерти от крупного кровотечения перевешивает риск смерти на фоне рецидива ВТЭ ⁽¹⁸⁾. У пациентов с высоким риском рецидива ВТЭ (например, раковые больные) рекомендуется продолжительная терапия ОАК, ввиду того что риск смерти от рецидива эпизода ВТЭ в этой группе перевешивает риск смерти от кровотечения ⁽¹⁸⁾.

До 50% пациентов с первичной ВТЭ характеризуются как нескомпрометированная группа (т. е. без известной провоцирующей причины эпизода ВТЭ). Оптимальная длительность лечения ОАК в нескомпрометированной по ВТЭ группе – важный вопрос лечения ВТЭ, на который до сих пор нет ответа ⁽⁴⁵⁾.

По сравнению с первой группой (с наличием провоцирующей причины) данная группа пациентов имеет примерно в 2 раза больший риск рецидива после отмены ОАК ⁽⁹⁾. Следовательно, может потребоваться продленная либо неопределенная по длительности антикоагулянтная терапия ⁽¹⁸⁾. Для оправдания такого решения риск фатального эпизода ВТЭ должен в течение длительного времени перевешивать риск фатального кровотечения. Однако учитывая сбалансированный риск фатального эпизода ВТЭ и фатального эпизода кровотечения в группе неотобранных нескомпрометированных по ВТЭ пациентов, у клиницистов нет четкого указания об отмене или продолжении ОАК по прошествии стандартного периода 5–7 месяцев.

Решением может быть **индивидуальный подход**, основанный на **предикторах риска**, которые помогут выявить в группе нескомпрометированных по ВТЭ пациентов подгруппы высокого и низкого риска рецидива для более взвешенного решения об отмене или продолжении ОАК. **Отдельно взятые предикторы, такие как D-димер, бесполезно применять изолированно**, поскольку они не прогнозируют достаточно низкий ежегодный риск рецидива (< 3%) для обоснования отмены ОАК ⁽⁴⁵⁾.

В исследовании REVERSE был разработан **клинический инструмент, HERDOO2**, который прост в применении и сопоставляет уровень D-димера и демографические предикторы (табл. 10) ⁽⁴⁶⁾.

С помощью этого инструмента выявляется 1 из 4 нескомпрометированных по ВТЭ пациентов с низким риском рецидива ВТЭ, которому можно безопасно отменить антикоагулянтную терапию.

В исследовании REVERSE был еще раз подтвержден ранее указанный высокий риск рецидива в течение года ВТЭ у мужчин (13,7%), однако обнаружить какие-либо предикторы рецидива в группе мужчин с низким риском не удалось. Среди женщин благодаря данному инструменту выделились примерно одинаковые подгруппы высокого и низкого риска рецидива в течение года – 14,1% и 1,6% соответственно.

Ежегодный риск ВТЭ у женщин с фактором риска от 0 до 1 кажется достаточно низким (<3%) для того, чтобы обоснованно отменить ОАК через 5–7 месяцев. Безопасность такого подхода в настоящее время апробируется в крупном проспективном исследовании по изучению исходов (REVERSE II; ClinicalTrials.gov идентификатор 00967304).

Таблица 10. Клинический протокол HERDOO2 ⁽⁴⁶⁾

Женщинам без провоцирующих факторов ВТЭ и с 0 или 1 баллом по следующим пунктам возможна безопасная отмена ОАК через 5–7 месяцев лечения:

- Признаки перенесенного тромбоза:

- Гиперпигментация, отек или покраснение любой из нижних конечностей

- D-димер ≥ 250 мкг/л

- Ожирение: ИМТ ≥ 30 кг/м²

- Пожилой возраст (65 лет и старше)

ЗАМЕЧАНИЯ:

- Все предикторы подлежат оценке только в случае, если пациент все еще получает ОАК спустя 5–7 месяцев.
- Безопасность и эффективность данного протокола в настоящий момент апробируется в исследовании REVERSE II (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT00967304).

Применим ли тест на D-димер в иных клинических ситуациях?

В сочетании с другими рутинно доступными лабораторными параметрами D-димер входит в шкалу определения наличия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) ⁽⁴⁷⁾. ДВС – серьезное осложнение сепсиса, рака и множества других нарушений системной активации системы свертывания крови.

Совместное применение клинической шкалы оценки риска и теста на D-димер – перспективный инструмент безопасного исключения острого расслоения аорты ⁽⁴⁸⁾.

ССЫЛКИ

1. Huisman M.V., Klok F.A. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 412–422.
2. Le Gal G., Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1244–1246.
3. Newman D.H., Schriger D.L. Rethinking testing for pulmonary embolism: less is more. *Ann. Emerg. Med.* 2011; 57: 622–627. e3.
4. Righini M., Perrier A., De Moerloose P., Bounameaux H. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1059–1071.
5. Ten Cate-Hoek A.J., Prins M.H. Исследования тактики лечения с использованием оценки теста на D-димер в сочетании с клинической вероятностью для исключения венозных тромбозов и эмболий: систематический обзор. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 2465–2470.
6. Bruinstroop E., van de Ree M.A., Huisman M.V. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20: 441–446.
7. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12: 1580–1590.
8. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I. et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 756–764.
9. Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A., Pengo V. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007; 92: 199–205.
10. Mahan C.E., Borroero M.E., Woerschling A.L., Federici R. et al. Venous thromboembolism: annualised United States models for total, hospital-acquired and preventable costs utilising long-term attack rates. *Thromb. Haemost.* 2012; 108: 291–302.
11. Schellong S.M., Bounameaux H., Büller H.R. Venous thromboembolism. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2nd edition. Camm A.J., Lüscher T.F., Serruys P.W. (eds.), Oxford University Press, Oxford, UK, 2009.
12. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (Suppl. 1): 122–130.
13. Flinterman L.E., Van Der Meer F.J., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1262–1266.
14. Anderson F.A., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (Suppl. 1): 19–16.
15. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N. et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3033–3069, 3069a–3069k.
16. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (Suppl. 1): 14–18.
17. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M. et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (Suppl.): e195S–226S.
18. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P. et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (Suppl.): e419S–494S.
19. Le Gal G., Righini M., Roy P.M., Sanchez O. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 165–171.
20. Anderson D.R., Kovacs M.J., Kovacs G., Stiell I. et al. Combined use of clinical assessment and D-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 645–651.
21. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M., Forgie M. et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1227–1235.
22. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M., Ginsberg J.S. et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 416–420.
23. Gibson N.S., Sohne M., Kruij M.J., Tick L.W. et al. Christopher study investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 229–234.
24. Klok F.A., Mos I.C., Nijkeuter M., Righini M. et al. Simplified of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 2131–2136.
25. Wells P.S., Owen C., Doucette S., Fergusson D., Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 2006; 295: 199–207.
26. Ceriani E., Combes C., Le Gal G., Nendaz M. et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 957–970.
27. Le Gal G., Righini M. Controversies in the diagnosis of venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13 (Suppl. 1): S259–S265.
28. Righini M., Nendaz M., Le Gal G., Bounameaux H., Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 1869–1877.
29. Gibson N.S., Sohne M., Gerdes V.E., Nijkeuter M., Buller H.R. The importance of clinical probability assessment in interpreting a normal D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest.* 2008; 134: 789–793.
30. Roy P.M., Meyer G., Vielle B., Le Gall C. et al. EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 157–164.

31. Venkatesh A.K., Kline J.A., Courtney D.M., Camargo C.A. et al. Evaluation of pulmonary embolism in the emergency department and consistency with a national quality measure: quantifying the opportunity for improvement. Arch. Intern. Med. 2012; 172: 1028–1032.
32. Konstantinides S., Goldhaber S.Z. Pulmonary embolism: risk assessment and management. Eur. Heart. J. 2012; 33: 3014–3022.
33. Piran S., Le Gal G., Wells P.S., Gandara E. et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Thromb. Res. 2013; 132: 515–519.
34. Bockenstedt P. D-dimer in venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1203–1204.
35. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. Clin. Chem. 2011; 57: 1256–1262.
36. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W., Büller H.R. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J. Thromb. Haemost. 2007; 5: 296–304.
37. CLSI. Quantitative D-dimer for the exclusion of thromboembolic disease; Approved Guideline. CLSI document H59-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2011.
38. Kruijff M.J., Leclercq M.G., van der Heul C., Prins M.H., Büller H.R. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. Ann. Intern. Med. 2003; 138: 941–951.
39. Carrier M., Righini M., Djurabi R.K., Huisman M.V. et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb. Haemost. 2009; 101: 886–892.
40. Robert-Ebadi H., Bertolotti L., Combescurie C., Le Gal G. et al. Effects of impaired renal function on levels and performance of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. Thromb. Haemost. 2014; 112: 614–620.
41. Douma R.A., le Gal G., Söhne M., Righini M. et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. BMJ. 2010; 340: c1475.
42. Righini M., Van Es J., Den Exter P.L., Roy P.M. et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA. 2014; 311: 1117–1124.
43. Chan W.S., Lee A., Spencer F.A., Chunilal S., Crowther M. et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next «level» in the diagnosis of DVT. J. Thromb. Haemost. 2010; 8: 1004–1011.
44. Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Rodger M.A. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann. Intern. Med. 2010; 152: 578–589.
45. Rodger M., Carrier M., Gandara E., Le Gal G. Unprovoked venous thromboembolism: Short term or indefinite anticoagulation? Balancing long-term risk and benefit Blood Rev. 2010; 24: 171–178.
46. Rodger M.A., Kahn S.R., Wells P.S., Anderson D.A. et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. CMAJ. 2008; 179: 417–426.
47. Bakhtiari K., Meijers J.C., de Jonge E., Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit. Care Med. 2004; 32: 2416–2421.
48. Nazerian P., Morello F., Vanni S., Bono A. et al. Combined use of aortic dissection detection risk score and D-dimer in the diagnostic workup of suspected acute aortic dissection. Int. J. Cardiol. 2014; 175: 78–82.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BNP	Натрийуретический пептид типа В (или мозговой натрийуретический пептид)
ДИ	Доверительный интервал
ПКП	Протокол клинического прогноза
ХТЛГ	Хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия
КТАГ ЛА	Компьютерная томографическая ангиография легочной артерии
КУЗИ	Компрессионное ультразвуковое исследование
КВ	Коэффициент вариации
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ТТВ	Тромбоз глубоких вен
ОНП	Отделение неотложной помощи
ИФА	Иммуноферментный анализ
ESC	Европейское общество кардиологов
FEU	Единица эквивалентности фибрина (500 мкг FEU/л = 250 мкг D-димера/л)
HERD002	Сокращенное название клинического инструмента определения риска у женщин без провоцирующих факторов ВТЭ, учитывающего наличие посттромботических признаков (гиперпигментация, отек, покраснение), уровень D-димера, ожирение и пожилой возраст. Женщины с двумя или более суммарными баллами находятся в группе высокого риска рецидива ВТЭ
NNT	Количество, которое необходимо тестировать для исключения одного явления, связанного с ВТЭ (т. е. NNT (число пациентов, которых нужно протестировать) = 3, если 33% результатов теста на D-димер будут ниже порогового значения)
ОПЦ	Отрицательная прогностическая ценность
NT-proBNP	N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
ОАК	Оральные антикоагулянты
ТЭЛА	Тромбоземболия легочной артерии
PESI	Индекс тяжести легочной эмболии
ППЦ	Положительная прогностическая ценность
КВ	Клиническая вероятность
ПТС	Посттромботический синдром
REVERSE	Сокращенное название исследования рецидивирующих ВТЭ: RE current VEN ous thromboembolism Risk Stratification Evaluation
ДПЖ	Дисфункция правого желудочка
sPESI	Упрощенный индекс тяжести легочной эмболии
ВТЭ	Венозные тромбоземболии
ВПС	Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия