НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ УРОВНЯ Д-ДИМЕРА В ДИАГНОСТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Г. Пронин*, О.А. Валова

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

* Контактная информация: Пронин Андрей Геннадьевич, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ОРИТ для больных кардиологического профиля Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. E-mail: lek32@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — широко распространенное заболевание, не имеющее специфических симптомов, вследствие чего нередко остающееся нераспознанным. Немаловажную роль для его диагностики играет определение уровня Д-димера в крови. Обладая малой специфичностью, данный маркер имеет высокую предсказательную ценность отрицательного результата. Нормальный уровень Д-димера при низкой клинической вероятности ТЭЛА позволяет исключить этот диагноз с точностью до 97%. По последним данным Европейского общества кардиологов, специфичность Д-димера можно повысить, проведя коррекцию верхнего уровня его референсных значений у пациентов в различных возрастных группах. Определение коэффициента коррекции верхней границы нормы Д-димера в зависимости от возраста для оптимизации диагностики ТЭЛА у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) явилось целью исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 160 пациентов в возрасте старше 50 лет, страдавших ХСН III–IV функционального класса (ф.к.) по *NYHA*, у которых была заподозрена ТЭЛА. Всем больным выполняли общеклинические и биохимические исследования крови, определяли содержание в ней Д-димера, выполняли эхокардиографию, ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей и компьютерно-томографическую ангиографию легочных артерий. На основании результатов обследования диагноз ТЭЛА был установлен у 102 пациентов. Уровень проксимальной окклюзии был следующим: главная легочная артерия — 41%, долевые — 31%, сегментарные артерии — 28% больных. У всех пациентов был невысокий риск ТЭЛА-ассоциированной смерти. У 58 больных с ХСН III–IV ф.к. по *NYHA* с уровнем Д-димера выше референсных значений диагноз тромбоза глубоких вен и ТЭЛА был исключен при помощи инструментальных методов диагностики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ХСН III–IV ф.к. по *NYHA* в возрасте старше 50 лет проведение коррекции верхнего уровня референсных значений Д-димера с коэффициентом 0,012 позволяет увеличить специфичность данного маркера в диагностике ТЭЛА на 40%.

Ключевые слова:

тромбоэмболия легочной артерии, хроническая сердечная недостаточность, Д-димер, диагностика, референсные значения

Ссылка для цитирования

Пронин А.Г., Валова О.А. Новые возможности оценки уровня Д-димера в диагностике тромбоза легочной артерии у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2017; 6(3): 216–220. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-216-220

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Благодарности

Исследование не имеет спонсорской поддержки

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
КТ-ангиография — компьютерно-томографическая ангиография

ф.к. — функциональный класс
NYHA — *New York Heart Association* (Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов)

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — это грозное патологическое состояние, осложняющее течение многих заболеваний различного профиля. Летальность от ТЭЛА в Европе достигает 60 человек на 100 000 населения в год, а распространенность — до 200 человек на 100 000 населения ежегодно [1].

Достоверная статистика ТЭЛА в России отсутствует, так как она рассматривается как осложнение основно-

го заболевания — тромбоза глубоких вен. По данным Минздрава РФ, в 2012 и 2013 гг. по поводу флебита и тромбофлебита лечились 1 231 896 и 1 230 630 больных соответственно, а ТЭЛА была установлена лишь у 3 580 и 3 990 пациентов (с летальностью 28,5–25,6%) [2].

Более чем у 20% больных диагноз ТЭЛА устанавливается только при аутопсии. Это обусловлено отсутствием специфических симптомов заболевания [3].

Рис. 1. Алгоритм диагностики ТЭЛА у больных без артериальной гипотензии и шока [11].

Примечания: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

ТЭЛА может протекать «под маской» самых различных синдромов (кардиальный, абдоминальный, легочный, почечный, полиорганной недостаточности и др.), которые требуют дифференциальной диагностики с массой других заболеваний и неотложных состояний [4, 5]. Наиболее затруднительно проведение дифференциальной диагностики у больных с сердечной и дыхательной недостаточностью.

На сегодняшний день для верификации ТЭЛА без артериальной гипотензии и шока широко используется алгоритм диагностики, в котором немаловажная роль отведена клинической вероятности наличия этого заболевания и определению уровня Д-димера в крови (рис. 1).

Общепризнанным является, что уровень Д-димера менее 500 мкг/л в плазме крови (по результатам иммуноферментного метода *ELISA*) позволяет с точностью более 97% отвергнуть предположение о ТЭЛА [6, 7]. При этом положительный результат далеко не всегда свидетельствует о наличии этого заболевания, так как специфичность этого маркера составляет 53%. Уровень Д-димера может повышаться при инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН), онкологических заболеваниях, кровотечениях, инфекционных, воспалительных реакциях, после хирургических вмешательств и при других патологических состояниях [8].

Также известен и тот факт, что чем больше возраст пациента, тем выше может быть уровень Д-димера при отсутствии какой-либо патологии (рис. 2). Вместе с тем общепризнанным является то, что с возрастом распространенность ТЭЛА увеличивается. Так, например, в возрасте до 35 лет это заболевание встречается в 30 случаях на 100 000 населения, а после 70 лет — до 200 случаев на 100 000 населения [9]. Средний возраст больных с ТЭЛА составляет 62 года. У людей старше

80 лет частота ТЭЛА в 8 раз выше, чем у пациентов моложе 50 лет [10, 11].

В последнее время появились данные литературы, которые свидетельствуют о том, что для увеличения специфичности Д-димера необходима коррекция его референсного интервала в зависимости от возраста пациента [12, 13]. Для этого предложена следующая формула [14]:

Верхняя граница Д-димера = возраст старше 50 лет $\times$ 0,01.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено сравнительное исследование течения заболевания у 160 пациентов, находившихся на стационарном лечении с 2010 по 2015 г. по поводу ХСН III–IV функционального класса (ф.к.) по *NYHA*, у которых была заподозрена ТЭЛА. Всем больным выполняли общеклинические и биохимические исследования крови, определяли содержание в ней Д-димера, выполняли эхокардиографию, ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей и компьютерно-томог-

Рис. 2. Медиана значений уровня Д-димера в разных возрастных группах [3, 5]

рафическую ангиографию (КТ-ангиографию) легочных артерий. Уровень Д-димера определялся при поступлении больного в стационар, окончательное суждение о наличии или отсутствии ТЭЛА складывалось после проведения КТ-ангиографии легочных артерий.

У 102 больных (55 мужчин, 47 женщин в возрасте от 50 до 91 года, средний возраст — $64,6 \pm 15,4$ года) диагноз ТЭЛА был достоверно подтвержден. Эти пациенты вошли в 1-ю группу (ХСН+ТЭЛА). Уровень проксимальной окклюзии был следующим: главная легочная артерия — 41%, долевыми — 31%, сегментарные артерии — 28% больных. У всех пациентов был невысокий риск ТЭЛА-ассоциированной смерти.

Вторая группа (ХСН без ТЭЛА) представлена 58 больными с ХСН III–IV ф.к. по *НУНА* с уровнем Д-димера выше референсных значений, у которых диагноз ТЭЛА был исключен. Мужчин было 63, женщин — 37. Возраст варьировал от 50 до 96 лет, средний возраст был $66,7 \pm 14,0$ года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных группы с ТЭЛА на фоне ХСН III–IV ф.к. по *НУНА* уровень Д-димера был от 0,5 до 5,0 мг/л и распределялся таким образом: в 15% от 0,5 до 1 мг/л, в 16% случаев — от 1 до 1,5 мг/л, в 32% от 1,5 до 2 и в 37% — от 2 до 5,0 мг/л. Таким образом, в 69% случаев уровень Д-димера был более 1,5 мг/л (рис. 3).

Установлено, что у 34% больных 2-й группы Д-димер находился в диапазоне от 0,5 до 1 мг/л, еще у 38% больных — от 1 до 1,5 мг/л. У остальных 28% пациентов он распределялся равномерно в диапазоне от 1,5 до 5 мг/л. Таким образом, в 72% случаев уровень Д-димера не превышал значения 1,5 мг/л.

Средние значения и их сравнение в исследуемых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели уровня Д-димера у больных с ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН без ТЭЛА

Группа больных	Количественный уровень Д-димера, мг/л
ХСН+ТЭЛА, n=102	$2,9 \pm 1,7$
ХСН без ТЭЛА, n=58	$1,58 \pm 1,1$
p	0,001

Примечания: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Учитывая полученную статистически значимую разницу, можно сделать вывод о том, что, чем выше уровень Д-димера, тем выше вероятность ТЭЛА, а при значениях этого маркера в диапазоне от 0,5 до 1,0 мг/л при наличии у больного с ХСН III–IV ф.к. по *НУНА* ТЭЛА маловероятна.

При проведении коррекции референсных значений уровня Д-димера в сравниваемых группах по предлагаемой Европейским обществом кардиологов формуле установлено, что в группе больных с ХСН с повышенным уровнем Д-димера у 12 пациентов (20,6%) показатели данного маркера находились в пределах «нового» уровня референсных значений, следовательно, эти пациенты не нуждались в исключении ТЭЛА при помощи инструментальных методов диагностики. При этом в группе больных с ТЭЛА на фоне ХСН III–IV ф.к. по *НУНА* после коррекции верхней границы Д-димера данная патология осталась бы распознанной у всех пациентов.

Таким образом, у больных с ХСН III–IV ф.к. по *НУНА* вероятность наличия ТЭЛА при повышенном

Рис. 3. Распределение уровней Д-димера у больных с ТЭЛА на фоне ХСН и ХСН без ТЭЛА с повышенным содержанием Д-димера.

Примечания: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ХСН — хроническая сердечная недостаточность

значении Д-димера до коррекции составляла 63,5%, после — 70,6%. Из этого следует, что коррекция верхней границы уровня Д-димера увеличивает диагностическую значимость данного маркера, а число полученных ложноотрицательных результатов укладывается в диапазон чувствительности Д-димера, указанный в мировой литературе.

Следующим этапом исследования было установление коррекционного коэффициента верхней границы нормы Д-димера для повышения его специфичности в диагностике ТЭЛА у больных с ХСН III–IV ф.к. по *НУНА*. С этой целью были проанализированы диагностические характеристики при коэффициентах, равных 0,011, 0,012 и 0,013.

Установлено, что оптимальным для повышения специфичности Д-димера в диагностике ТЭЛА у больных с ХСН III–IV ф.к. по *НУНА* является коэффициент 0,012. При его использовании в группе больных с ХСН с повышенным уровнем Д-димера у 24 пациентов (41,3%) показатели данного маркера находились в пределах «нового» уровня референсных значений, а отрицательная диагностическая значимость не изменилась. В то же время при коррекции с коэффициентом 0,013 в группе больных с ТЭЛА на фоне ХСН данная патология осталась бы неверифицированной у 7% больных (табл. 2).

Таблица 2

Результаты коррекции с различными коэффициентами верхнего уровня референсных значений Д-димера у больных с ТЭЛА на фоне ХСН и с ХСН без ТЭЛА

Группа больных	Число больных с новым уровнем референсных значений Д-димера с коэффициентом		
	0,011	0,012	0,013
ХСН+ТЭЛА, n=102	0	0	7
ХСН без ТЭЛА, n=58	16	24	25

Примечания: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Вероятность наличия ТЭЛА у больных с ХСН III–IV ф.к. по *НУНА* при повышенном значении Д-димера до коррекции составляла 63,5%, после коррекции с общепринятым коэффициентом 0,01 — 70,6%; а с коэффициентом 0,012 — 74,9% (верхняя граница Д-димера = возраст старше 50 лет × значение коэффициента).

При этом диагностическая специфичность данного маркера увеличилась на 20% и 40% соответственно.

ВЫВОДЫ

1. При значениях уровня Д-димера от 0,5 до 1,0 мг/л, при наличии у пациента хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA и отсутствии других значимых факторов риска диагноз тромбоэмболии легочной артерии маловероятен ($p < 0,001$, статистически значимо).

2. Необходимо проводить коррекцию верхней границы уровня Д-димера в зависимости от возраста у пациентов в возрастной группе старше 50 лет. Учет

данной позиции при оценке вероятности наличия тромбоэмболии легочной артерии у больных с хронической сердечной недостаточностью III–IV ф.к. по NYHA позволяет увеличить специфичность данного маркера и уменьшить необходимость выполнения визуализирующих методов исследования.

3. У больных с хронической сердечной недостаточностью III–IV ф.к. по NYHA проведение коррекции верхнего уровня референсных значений Д-димера в зависимости от возраста с коэффициентом 0,012 позволяет увеличить специфичность данного маркера в диагностике тромбоэмболии легочной артерии на 40%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4(2, прил): 2–37.
2. Федеральное статистическое наблюдение Минздрава РФ. Сведения о деятельности стационара. Форма № 14. М., 2013. Режим доступа: <http://miac74.ru/upload/medialibrary/106/106aced7775b5be59efb272f034ec6f9.pdf>
3. Авдеев С.Н. Тромбоэмболия легочных артерий. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009; (3): 1–8.
4. Куракина Е.А., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Козупица Г.С. Синкопе при немассивной тромбоэмболии легочной артерии как предиктор высокого риска летального исхода. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(2): 158–162.
5. Яковлев В.Б., Яковлева М.В. Тромбоэмболия легочной артерии: патофизиология, диагностика, лечебная тактика. Consilium Medicum. 2005; 7(6): 493–499.
6. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Основы клинической флебологии. М.: Шико, 2013. 336 с.
7. Agnelli G., Becattini C. Acute Pulmonary Embolism. Engl. J. Med. 2010; 363(3): 266–274. PMID: 20592294 DOI: 10.1056/NEJMra0907731.
8. 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; (4): 34–41.
9. Rothwell P.M., Fowkes F.G.R., Belch J.F.F., et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2011; 377(9759): 31–41. PMID: 21144578.
10. Суджаева С.Г., Островский Ю.П., Суджаева О.А., Казаева Н.А. Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии. Национальные рекомендации Республики Беларусь. Минск, 2010. 68 с.
11. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur. Heart J. 2014; 35(43): 3033–3069. PMID: 25173341 DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
12. Lippi G., Favaloro E.J., Cervellin G. A review of the value of D-dimer testing in the elderly for prediction of recurrent venous thromboembolism. Semin. Thromb. Hemost. 2014; 40(6): 634–639. PMID: 25099192 DOI: 10.1055/s-0034-1384630.
13. Schouten H.J., Geersing G., Koek H.L., et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013; 346: 2492. PMID: 23645857.
14. van Es J., Mos I., Douma R. et al. The combination of four different clinical decision rules and an age-adjusted D-dimer cut-off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded. Thromb. Haemost. 2012; 107(1): 167–171. PMID: 22072293 DOI: 10.1160/TH11-08-0587.
1. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Flebologiya. 2010; 4(2 Suppl 1): 2–37. (In Russian).
2. Federal statistical supervision of the Ministry of Health of the Russian Federation. Information about the activity of the hospital. Form number 14. Moscow, 2013. Available at: <http://miac74.ru/upload/medialibrary/106/106aced7775b5be59efb272f034ec6f9.pdf> (Accessed 28 August 2017). (In Russian).
3. Avdeev S.N. Thromboembolism of pulmonary arteries. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2009; (3): 1–8. (In Russian).
4. Kurakina E.A., Duplyakov D.V., Khokhlunov S.M., Kozupitsa G.S. Syncope in non-massive pulmonary embolism as a predictor of high-risk mortality. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2012; 8(2): 158–162. (In Russian).
5. Yakovlev V.B., Yakovleva M.V. Thromboembolism of the pulmonary artery: pathophysiology, diagnosis, therapeutic tactics. Consilium Medicum. 2005; 7(6): 493–499. (In Russian).
6. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M. Fundamentals of clinical phlebology. Moscow: Shiko Publ., 2013. 336 p. (In Russian).
7. Agnelli G., Becattini C. Acute Pulmonary Embolism. Engl J Med. 2010; 363(3): 266–274. PMID: 20592294. DOI: 10.1056/NEJMra0907731.
8. Vorob'eva N.M., Panchenko E.P., Dobrovol'skiy A.B., Titaeva E.V. Elevated D-dimer in patients with cardiovascular diseases free from thromboembolic complications: what is it associated with and what has to be done? Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2010; (4): 34–41. (In Russian).
9. Rothwell P.M., Fowkes F.G.R., Belch J.F.F., et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2011; 377 (9759): 31–41. PMID: 21144578.
10. Sudzhaeva S.G., Ostrovskiy Yu.P., Sudzhaeva O.A., Kazaeva N.A. Diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. National guidelines of the Republic of Belarus. Minsk, 2010. 68 p. (In Russian).
11. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014; 35(43): 3033–3069. PMID: 25173341. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
12. Lippi G., Favaloro E.J., Cervellin G. A review of the value of D-dimertesting in the elderly for prediction of recurrent venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost. 2014; 40(6): 634–639. PMID: 25099192. DOI: 10.1055/s-0034-1384630.
13. Schouten H.J., Geersing G., Koek H.L., et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013; 346: 2492. PMID: 23645857.
14. van Es J., Mos I., Douma R. et al. The combination of four different clinical decision rules and an age-adjusted D-dimer cut-off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded. Thromb Haemost. 2012; 107(1): 167–171. PMID: 22072293. DOI: 10.1160/TH11-08-0587.

Received on 15.03.2017

Поступила 15.03.2017

NEW METHODS OF ASSESSING THE LEVEL OF D-DIMER IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM

A.G. Pronin*, O.A. Valova

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

* **Contacts:** Andrej Gennadievich Pronin, Cand. Med. Sci., Cardiologist of the of Resuscitation and Intensive Care Unit for Patients with Cardiac Diseases, Pirogov National medical and surgical center. E-mail: lek32@yandex.ru

BACKGROUND Pulmonary embolism (PE) is a pathological condition complicating the course of many diseases, which often remains unrecognized. An important role for its diagnosis is given to D-dimer concentration in blood. This marker has a low specificity and a high predictive value of a negative result. The normal level of D-dimer with low clinical probability of pulmonary embolism allows to exclude this diagnosis with an accuracy of 97%. According to the European Society of Cardiologists, the specificity of D-dimer may be improved by the correction of the upper reference values in patients of different age groups. The aim of the study was to calculate the correction coefficient of the normal D-dimer upper limit depending on age in order to improve the diagnosis of pulmonary embolism in patients with chronic heart failure (CHF).

MATERIAL AND METHOD We surveyed 160 patients over 50 years with suspected pulmonary embolism on the background of CHF of III-IV functional class according to NYHA classification. All patients underwent clinical and biochemical blood tests, d-dimer, echocardiography, Doppler ultrasound, angiography of pulmonary arteries. Based on the results of examination, the diagnosis of pulmonary embolism was set in 102 patients with heart failure of III-IV functional class according to NYHA classification. The level of the proximal occlusion was distributed as follows: main pulmonary artery – 41%, lobar artery – 31%, segmental artery – 28% of patients. All patients had not a high risk of death from pulmonary embolism. In 58 patients with CHF of III–IV functional class and D-dimer above reference values, PE was excluded.

RESULTS AND CONCLUSION In patients with CHF of III–IV functional class (NYHA) over 50 years, the correction of upper limit of D-dimer reference with a coefficient of 0.012 allows to increase the specificity of this marker in the diagnosis of pulmonary embolism by 40%.

Keywords: pulmonary embolism, chronic heart failure, D-dimer, diagnostics, reference values

For citation Pronin A.G., Valova O.A. New methods of assessing the level of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2017; 6(3): 216–220. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-216-220 (In Russian)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments The study had no sponsorship