Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова

Т. В. Вавилова

Необходимость и сложность определения D-димеров в ургентной диагностике венозных тромбозов

21 декабря 2017

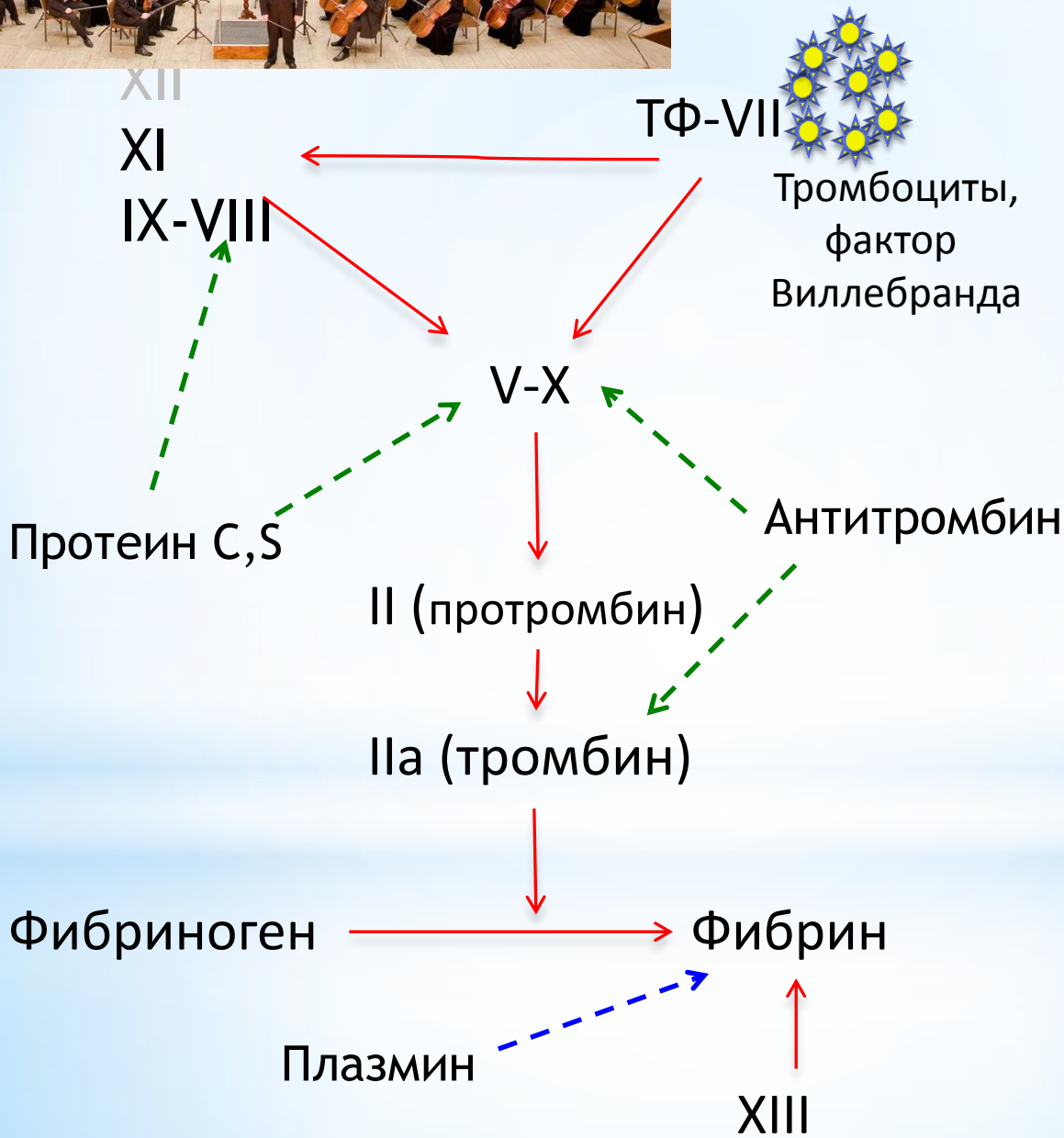
Конфликт интересов

* Лектор
  * Bayer
  * Beringer Ingelhaim
  * Pfizer
  * Takeda
  * Roche
  * Werfen
  * Гемостатика
* Поддержка научных исследований и образовательный грант
  * Sysmex
  * Roche
  * Меданко
  * Юнимед

Вопросы:

* Место D-димера в последовательности физиологических реакций
* Кому и зачем?
* Как?
* Где выполнять?
* Как оценить?

* Симфония гемостаза



* Вступление Аллегро

* Медленные вариации

* Скерцо (стремительно)

* Рондо (быстро)

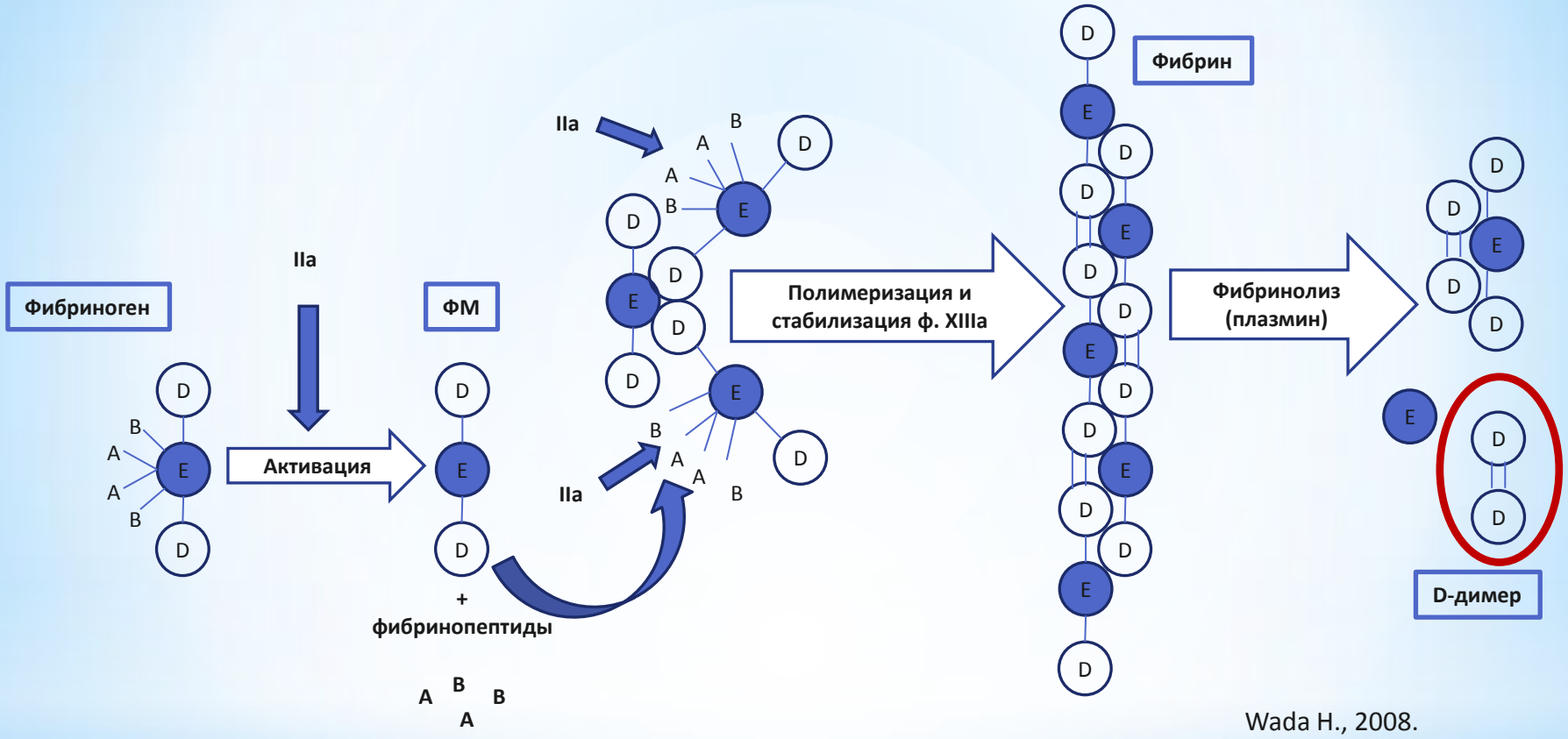
* Симфония гемостаза

* Вступление Аллегро

* Медленные вариации

* Скерцо (стремительно)

* Рондо (быстро)



* Формирование D-димеров

Что мы знаем о D-димере вполне определенно?

* Диагностика тромбоза глубоких вен и ТЭЛА
* Диагностика синдрома ДВС наряду с другими доказательствами формирования фибрина
* Оценка риска повторного тромбоза и определение оптимального срока терапии антикоагулянтными препаратами

Нет международной стандартизации!

Результат может быть выдан в мкг/мл, нг/мл, мг/л …

Fibrinogen Equivalent Unit (FEU)

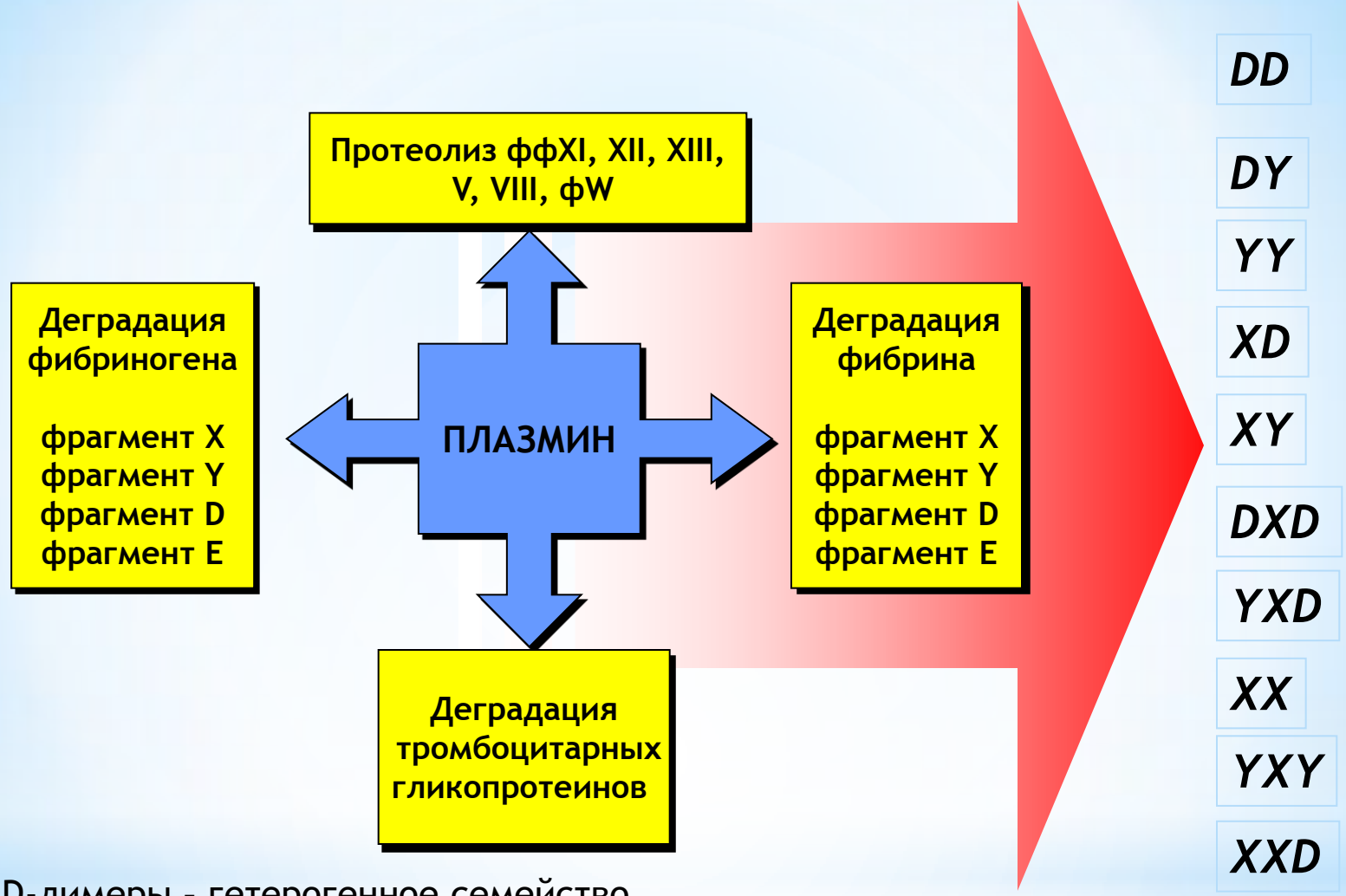
Cut off 0.5 мкг/мл = 500 нг/мл (мг/л)

D-Dimers Unit (DDU)

Cut off 0.25 мкг/мл = 250 нг/мл (мг/л)

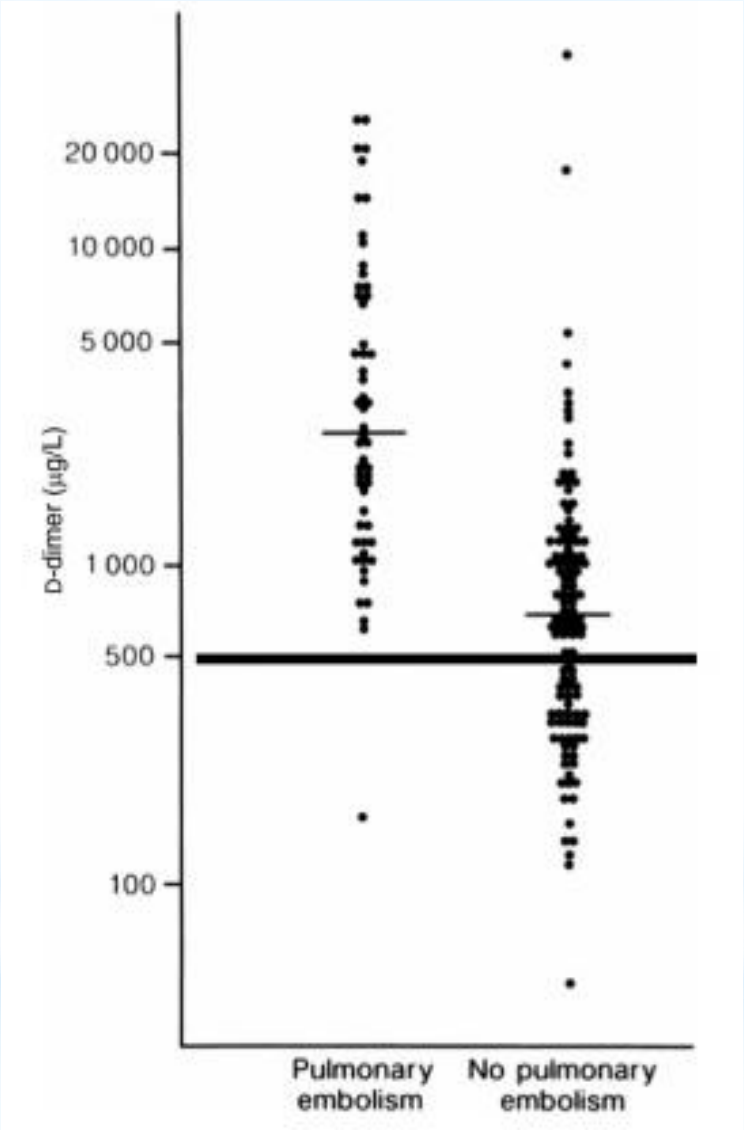
1 единица FEU = 2 единицы DDU

* Единицы измерения D-димера



D-димеры – гетерогенное семейство.

- Использование уникальных антител и аффинность к ним определяет результаты исследования.
- Нельзя напрямую сравнивать количественное определение в разных тестах.
- Единицы измерения не стандартизованы для всех исследований.
- Отсутствует консенсус по cut off значениям



Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet 1991; 337:196 –200.

Чувствительность теста

Ввод данных:

Истинно положительные	89	number
Ложно отрицательные	2	number

Результат:

Чувствительность	97,80	%
Десятичная точность	2	

Вычисление

Чувствительность = 100 * Истинно положительные / (Истинно положительные + Ложно отрицательные)

* Расчет информативности теста

http://www.msdmanuals.com/ru

* Lippi G, Franchini M, Targher G, Favaloro EJ. 'Help me, Doctor! My D-dimer is raised'. Annals of Medicine 2008; 40(8): 594 — 605

Физиологические причины	Патофизиологические причины
Возраст > 65 лет	Венозный тромбоэмболизм (ТГВ, ТЭЛА)
Беременность	Синдром ДВС
Неонатальный возраст	Атеротромбоз в любом бассейне (коронарные, мозговые артерии или артерии нижних конечностей) Заболевания печени и почек, НЯК
Госпитализация Недавняя травма или операция	Другие сосудистые нарушения (болезнь Альцгеймера, острое расслоение аорты, тромбозы катетеров) Острый респираторный дистресс синдром
	Инфекции (сепсис, пневмония)
	Злокачественные новообразования
	Фибрилляция предсердий
	HELLP синдром, заболевания печени, серповидно-клеточная анемия

2000-е годы:

Чувствительность – 90% Специфичность – 40:

* Условия выбора теста для исследования D-димера

* Cut-off определена в клинических исследованиях
* Высокая диагностическая чувствительность (высокое отрицательное прогностическое значение)
* Приемлемая диагностическая специфичность
* Легкое проведение исследования с готовым результатом не >30 мин
* Хорошая воспроизводимость, особенно в зоне cut-off.
* Количественное определение

Tripodi A. Clinical Chemistry 57:9 1256–1262 (2011)

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE

H59-A
Vol. 31 No. 6
Replaces H59-P
Vol. 30 No. 9

Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline

Требования CLSI & FDA

Table 3. Recommended Assay Characteristics When Testing Patients With Low or Intermediate PTP of VTE

NPV	≥98%
The 95% lower limit of the one-sided CI of the NPV	≥95%
Sensitivity	≥97%
The 95% lower limit of the one-sided CI of the sensitivity	≥90%

LL_CI: Lower Level of Confident Interval / UL_CI: Upper Level of Confident Interval

* Шкала Well's для диагностики ТЭЛА (Wells, 2000; CHRISTOPHER STUDY, 2006)

Признаки	Шкала
Клинические признаки ТГВ	3
Альтернативный диагноз менее вероятен	3
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе	1.5
Иммобилизация более 3 дней или хирургическое вмешательство в предшествующие 4 недели	1,5
ЧСС > 100 / мин	1.5
Злокачественные опухоли (лечение в предшествующие 6 месяцев или паллиативное лечение в наст.время)	1
Кровохарканье	1

Низкая клиническая вероятность Wells< или =2	Умеренная клиническая Вероятность Wells =2-6	Высокая клиническая Вероятность Wells>6

* Шкала Well's для диагностики ТГВ (Wells, 2003)

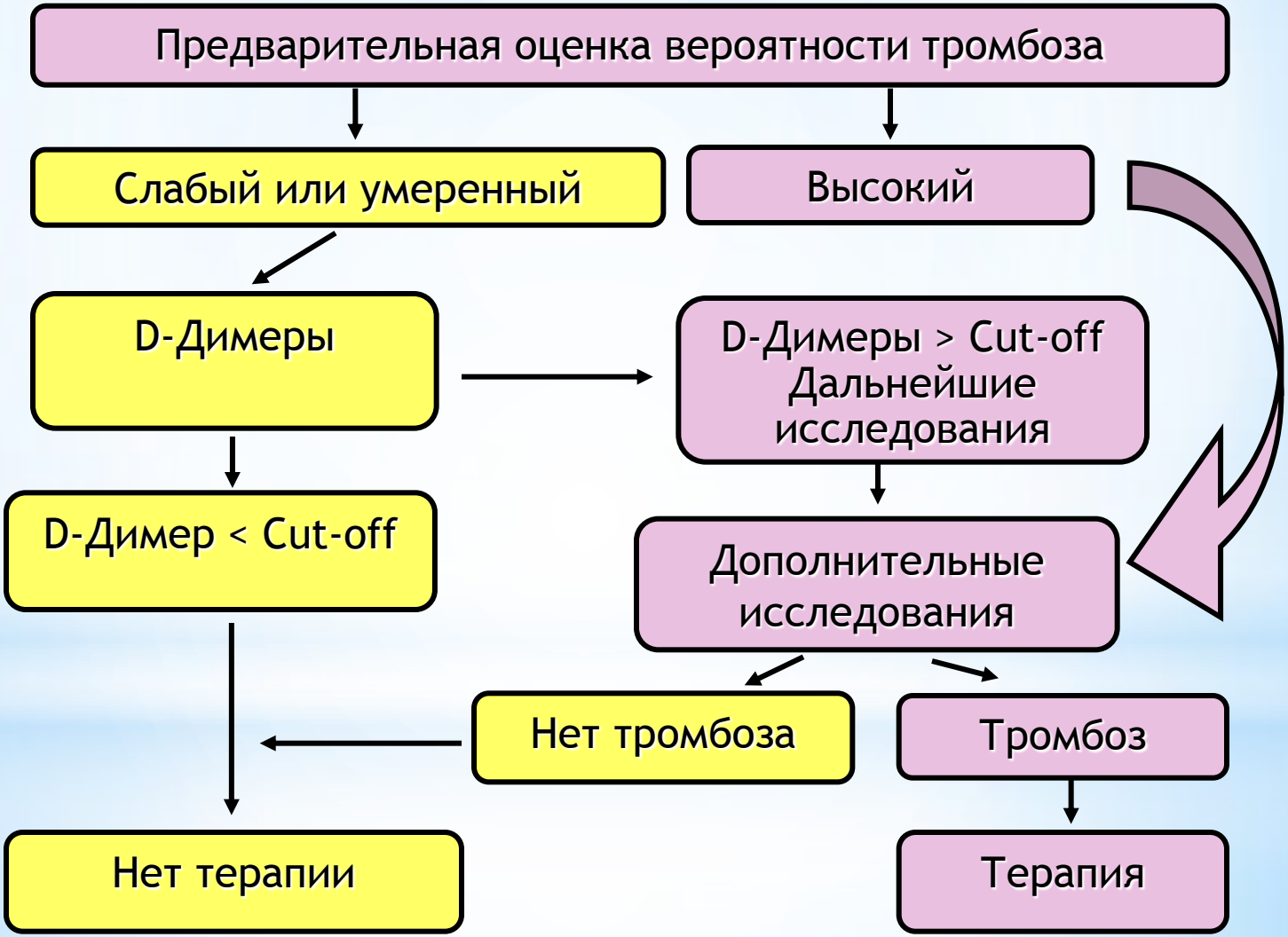
Признаки	Шкала
Злокачественные опухоли (лечение в предшествующие 6 месяцев или паллиативное лечение в наст.время)	1
Паралич, парез или недавняя иммобилизация (гипс)	1
Иммобилизация более 3 дней или хирургическое вмешательство в предшествующие 4 неделb под общей или местной анестезией	1
Локализованная болезненность в проекции глубоких вен	1
Отек голени	1
Отек всей конечности	1
Увеличение окружности конечности более, чем на 3 см по сравнению со здоровой (10 см ниже колена)	1
Коллатеральные поверхностные вены	1
ТГВ в анамнезе	1
Вероятность альтернативного диагноза такая же как ТГВ	- 2

Низкая клиническая вероятность Wells <1	Умеренная клиническая Вероятность Wells =1-2	Высокая клиническая Вероятность Wells>2

Стратегический подход

ACCP 2012

D-димер как тест второй линии после предварительной клинической оценки вероятности тромбоза



Ограничения в использовании D-димера в диагностике ТГВ/ТЭЛА

* Вероятность ложно отрицательных результатов:
  * При наличии симптомов ТГВ/ТЭЛА более 14 дней
  * У больных с гипофибринолизом
  * У больных с подозрением на ТГВ/ТЭЛА, получающих антикоагулянтную терапию
* D-димер должен быть использован с осторожностью (низкая специфичность):
  * У больных с повторными эпизодами тромбозов
  * У пожилых пациентов
  * У госпитализированных больных

* Клинический пример

* Больная 45 лет жалуется на ноющие боли внизу живота, которые беспокоят более месяца, плохое самочувствие, слабость. Накануне госпитализации – потеря сознания.
* Курит 1 пачку сигарет в день. В течение года принимает КОКи (Клайра) по поводу раннего климакса
* Объективно: повышенного питания (ожирение по геноидному типу 1 степени; рост 180 см, вес 108 кг). Асимметрии н/к нет. Пальпация живота болезненна в правых отделах. Болезненности по ходу вен нет
* Лабораторно: анемия легкой степени (нормохромная, нормоцитарная), креатинин – 0,79 мкмольл/л, АЛТ – 69, АСТ – 48
* Предварительный диагноз: тромбоз вен малого таза??

* Шкала Well's для диагностики ТГВ (Wells, 2003)

Признаки	Шкала
Злокачественные опухоли (лечение в предшествующие 6 месяцев или паллиативное лечение в наст.время)	1
Паралич, парез или недавняя иммобилизация (гипс)	1
Иммобилизация более 3 дней или хирургическое вмешательство в предшествующие 12 недель под общей или местной анестезией	1
Локализованная болезненность в проекции глубоких вен	1
Отек голени	1
Отек всей конечности	1
Увеличение окружности конечности более, чем на 3 см по сравнению со здоровой (10 см ниже колена)	1
Коллатеральные поверхностные вены	1
ТГВ в анамнезе	1
Вероятность альтернативного диагноза такая же как ТГВ	- 2

Низкая клиническая вероятность Wells <1	Умеренная клиническая Вероятность Wells =1-2	Высокая клиническая Вероятность Wells>2

* Клинический пример

* Больная 45 лет жалуется на ноющие боли внизу живота, которые беспокоят более месяца, плохое самочувствие, слабость. Накануне госпитализации – потеря сознания.
* Курит 1 пачку в день. В течение года принимает КОКи (Клайра) по поводу раннего климакса
* Объективно: повышенного питания (ожирение по геноидному типу 1 степени; рост 180 см, вес 108 кг). Асимметрии н/к нет. Пальпация живота болезненна в правых отделах. Болезненности по ходу вен нет
* Лабораторно: анемия легкой степени (нормохромная, нормоцитарная), креатинин – 0,79 мкмольл/л, АЛТ – 69, АСТ – 48
* Предварительный диагноз: тромбоз вен малого таза??

*D-димер 5,4 мкг/мл FEU

* Клинический пример

* Больная 45 лет жалуется на ноющие боли внизу живота, которые беспокоят более месяца, плохое самочувствие, слабость. Накануне госпитализации – потеря сознания.
* Курит 1 пачку в день. В течение года принимает КОКи (Клайра) по поводу раннего климакса
* Объективно: повышенного питания (ожирение по геноидному типу 1 степени; рост 180 см, вес 108 кг). Асимметрии н/к нет. Пальпация живота болезненна в правых отделах. Болезненности по ходу вен нет
* Лабораторно: анемия легкой степени (нормохромная, нормоцитарная), креатинин – 0,79 мкмольл/л, АЛТ – 69, АСТ – 48
* Предварительный диагноз: тромбоз вен малого таза??
* D-димер 5,4 мкм/мл FEU
* МСКТ в ангиорежиме: нижняя полая вены выполнена тромботическими массами на всем протяжении от диафрагмы. Расширена почечная вена. Множественные венозные перетоки в системе печеночных и почечных вен. Гепатомегалия.

ACCP 2016

* Основания для продления антикоагулянтной терапии после впервые возникшего неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ/ТЭЛА:

* тромбофилии, сопряженные с наиболее высоким риском рецидива ВТЭО (антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина) или умеренным риском (дефицит протеинов С или S, мутации генов фактора V Лейден или протромбина G20210A);
* плохая реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла по данным компрессионной ультрасонографии через 3 мес от начала лечения (данный фактор через 6 мес можно не учитывать);
* сохранение дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ при выписке из стационара;
* повышенный уровень D-димера на фоне использования антикоагулянтов или его повышение через 1 мес после отмены антикоагулянтов.

CHEST 2016; 149(2):315-352

Разработка и внешняя валидация модели оценки риска ВТЕ, ассоциированного с раком

OC 21.1 | **Development and External Validation of a Risk Assessment Model for Cancer-associated Venous Thromboembolism**

I. Pabinger[1], N. van Es[2], G. Heinze[3], F. Posch[1], N. Kraaijpoel[2], H.R. Büller[2], C. Ay[1], on behalf of the contributors to the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) and the Multinational Cohort Study to Identify Cancer Patients at High Risk of Venous Thromboembolism (MICA)

Development and external validation o
venous thromboembolism

I. Pabinger, N. van Es, G. Heinze, F. Posch, N. Kraaijpoel, H.R. Büller, C. Ay
Austria, the Netherlands

ISth 2017 CONGRESS JULY 8-13
BERLIN GERMANY
WWW.ISTH2017.ORG
TRANSCENDING SCIENTIFIC BOUNDARIES

Aim of the study and study cohorts

To develop and externally validate a novel clinical prediction model for cancer-associated VTE for ambulatory patients with solid cancer

Development cohort*

- **CATS**
  Vienna Cancer and Thrombosis Study
- 1423 patients (2003-2014)

Validation cohort**

- **MICA**
  Multinational Cohort Study to Identify Cancer Patients at High Risk of Venous Thromboembolism
- 832 patients (2008-2016)

*Ay et al, Blood 2008, 112:2703-8. **van Es, Haematologica, May 2017

Основные критерии: локализация опухоли и градация риска ВТЕ умеренный, высокий и очень высокий + D-димер

Результаты: реклассификация 31% больных в когорте CATS в соответствие реальным клиническим исходам (вместо шкалы Khorana)

Модель может быть использована у амбулаторных пациентов с солидным раком для определения показаний к профилактике

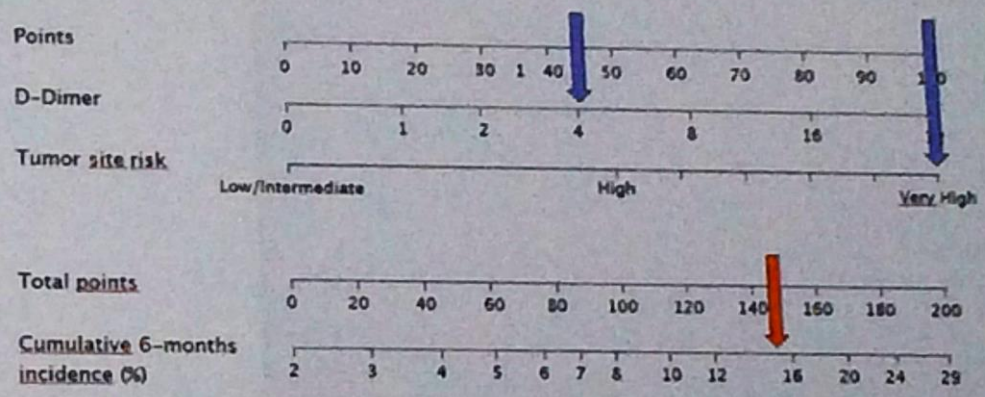
Clinical Prediction Rule

Tumour site category

- **"Low/intermediate":** Breast, prostate
- **"high":** Lung, colorectal, lymphoma, genitourinary excluding prostate, gynaecologic excluding breast, esophageal, others
- **"Very high":** Stomach, pancreas

D-Dimer (μg/mL), as continuous variable

Nomogram for predicting the 6-month risk of cancer-associated VTE

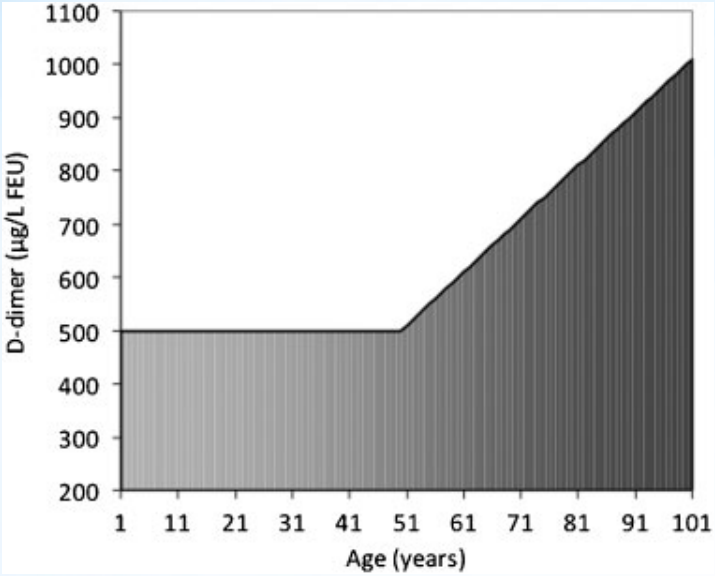


Example: A patient with a very high risk tumour site and a D-Dimer of 4 has a 15% risk of VTE within 6 months

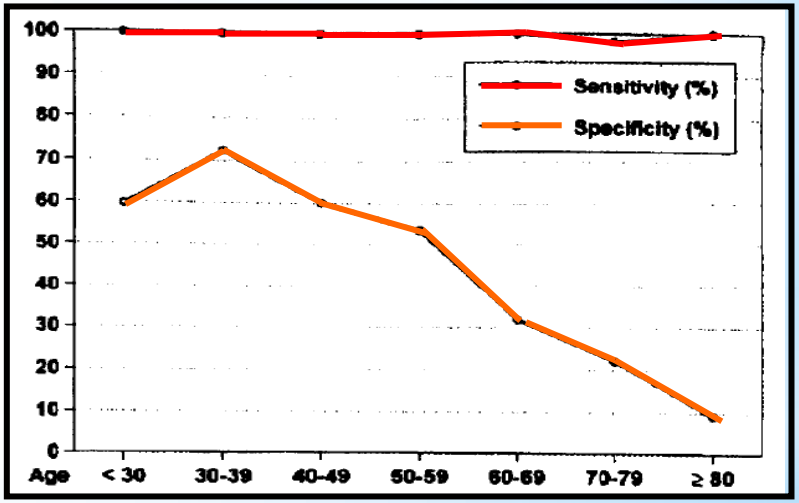
* ИспользованиеD-димера при подозрении на синдром ДВС

* Ни одна из существующих диагностических шкал (ISTH или японская шкала) не рекомендует целенаправленно D-димер как свидетеля формирования фибрина
* Однако он широко используется в связи с доступностью в любой лаборатории и быстротой исполнения
* Проводятся дальнейшие исследования для определения диагностической информативности D-димера при ДВС по сравнению с растворимым фибрин-мономером и ПДФ

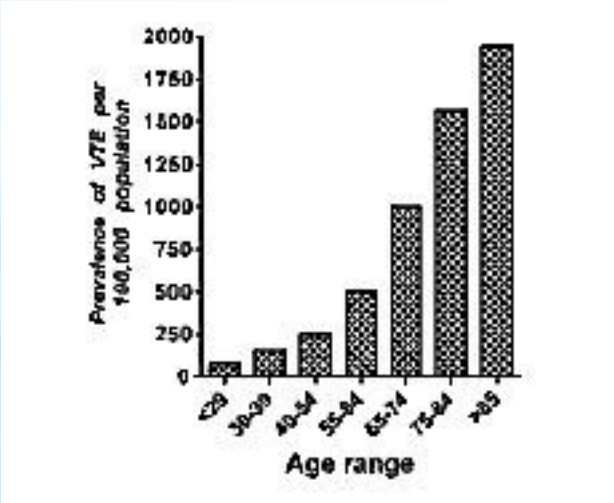
D-димеры и возраст



Lippi et al, Semin Thromb Hemost 2014



Perrier, Am J Respir Crit Care Med 1997, 156 : 492-6



Deitelzweig et al, Am J Hematol 2011;

* Референсное значение D-димера с поправкой на возраст

Референсное значение (мкг/мл, FEU) =
возраст старше 50 лет (годы) x 0,01

Douma R.A. et al, 2012

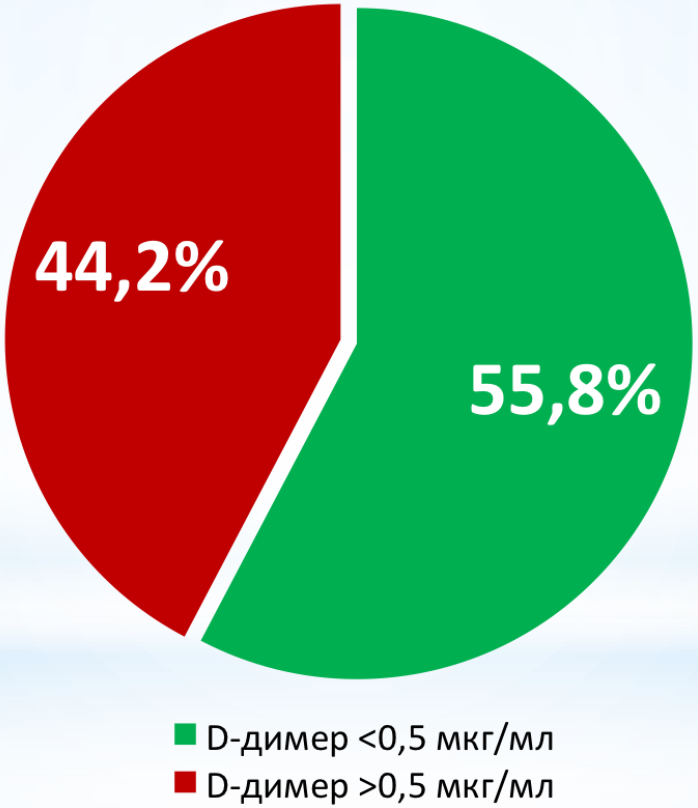
Изменение референсного интервала позволяет:

- увеличить специфичность;
- избежать дополнительных визуализирующих исследований.

Schouten et al, BMJ 2013

Результаты измерения D-димера у амбулаторных больных (n=2200)

Данные ГКДЦ №1, СПб

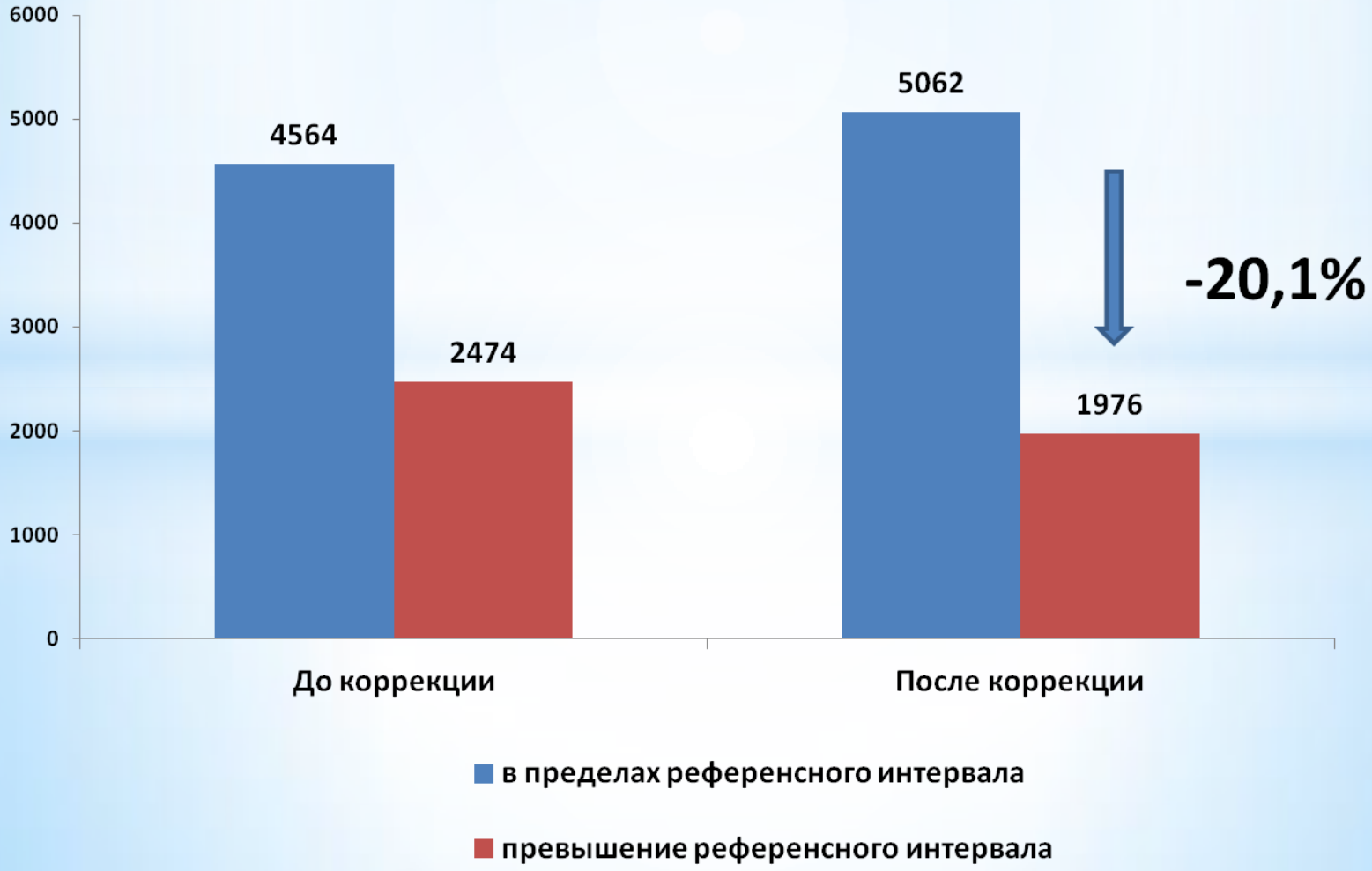


Белявская О.О., 2014

* Результаты коррекции D-димера по возрасту на основании формулы Douma R.A. (n=1642)

Белявская О.О., 2014

Результаты D-димера в пределах и вне референсного интервала после коррекции по возрасту (данные Лабораторной службы ХЕЛИКС, n=7038)



С разрешения, данные не опубликован

D-димер в диагностике тромбозов у пожилых

Сравнение трёх подходов для определения cut-off при измерении D-димера тест-систем HemosIL D-Dimer HS у 279 амбулаторных пациентов с подозрением на ТГВ с умеренной претестовой вероятностью;

1. стандартное значение cut-off = 230 нг/мл
2. >60 лет – модифицированная cut-off = 376 нг/мл
3. >50 лет – подобранное по возрасту значение cut-off = возраст х 5 нг/мл

Тест сравнения для исключения ТГВ - STA-Liatest D-Di >500 мг/л FEU

Заключение:

- ✓ Количество отрицательных результатов возрастало – 25%, 54,6%, и 58,2%, соответственно, особенно после 80 лет.
- ✓ Чувствительность – 100%, специфичность 40,3% – 63,7% - 67,3%
- ✓ Отрицательное прогностическое значение – 100%; не появилось ложно-отрицательных результатов

Cini et al, Int J Lab Hematol, 2014

* Сравнение результатов

* FEU (Вавилова Т.В., Белявская О.О., Блохина Н.В., Крупоткина И.Г.):
  * Снижение количества результатов вне референсного интервала при пересчете на возраст в среднем на **21 %** у лиц старше 50 лет

* D-DU (Cini M., Legnani C., Frascaro M., Sartory M., Cosmi B., Palareti G.):
  * Увеличение количества больных, у которых ТГВ может быть безопасно исключен при использовании модифицированного cut-off - на **20,8%**

    При пересчете на возраст – на **24,1%**

Использование D-димера при беременности

* Не определены cut-off для диагностики ТГВ/ТЭЛА для беременных
* Не разработаны критерии претестовой вероятности
* Экономически не целесообразен для исключения ТГВ/ТЭЛА из-за необходимости большого количества визуализирующих исследований
* Может быть полезен в прогнозировании нетромботические осложнения беременности, но критерии окончательно не определены

Междисциплинарный экспертный совет по разработке рекомендаций (протокола) «Ведение беременных женщин с риском тромбозов и осложнений беременности на фоне активации системы гемостаза»

Основываясь на большом опыте различных школ Санкт-Петербурга (акушеров-гинекологов, гематологов, специалистов по лабораторной диагностике, патофизиологов), принимая во внимание необходимость выработки единых подходов и стратегии для обеспечения преемственности ведения женщин с осложнениями или высоким риском осложнений беременности, группа экспертов в результате активного обсуждения и рассмотрения различных точек зрения пришла к следующим заключениям.

М. А. Репина*, *доктор медицинских наук, профессор*
Л. П. Папаян**, *доктор медицинских наук, профессор*
Т. В. Вавилова***, *доктор медицинских наук, профессор*
И. Е. Зазерская***, *доктор медицинских наук*
М. С. Зайнулина****, *доктор медицинских наук, профессо*
Т. М. Корзо*, *кандидат медицинских наук*
С. А. Бобров*, [1] *кандидат медицинских наук*
Е. А. Корнюшина*****, *кандидат медицинских наук*

Лечащий врач №11/2017; С. 57-64

1 Контактная информация: bobrov@doctor.com

Междисциплинарный экспертный совет по разработке рекомендаций (протокола) «Ведение беременных женщин с риском тромбозов и осложнений беременности на фоне активации системы гемостаза»

Анамнестические данные, включающие акушерскую, соматическую и семейную историю женщины, являются ведущими в оценке риска акушерских осложнений, связанных с патологий гемостаза, и должны стратифицироваться неоднократно у каждой женщины одновременно и даже опережающим образом по сравнению со скрининговыми тестами коагулограммы, включая определение концентрации D-димеров.

Дополнительные лабораторные исследования, оценивающие степень гиперкоагуляционных нарушений, такие как тест генерации тромбина, тромбодинамика, тромбоэластография/метрия, должны оцениваться у беременных женщин с осторожностью. В настоящее время недостаточно данных для внедрения этих тестов в широкую клиническую практику или для принятия на основании их результатов клинических решений у конкретной пациентки.

* Эпидемиология болей в грудной клетке в первичном звене и при срочной госпитализации

	% больных с болью в груди		
	ВОП (США)	ВОП (Европа)	Срочно в приемном отд.
Мышечно-скелетные боли	36	29	7
Заболевания ЖКТ	19	10	3
Тяжелые ССЗ (ОИМ, ОКС, ТЭЛА, СН)	16	23	54
Стабильная ИБС	10	8	13
ОКС	1,5	-	13
Психические заболевания	8	17	9
Заболевания легких (пневмония, пневмоторакс, рак легкого)	5	20	12
Неспецифическая боль в груди	16	11	15

Klinkman MS et al. 1994

* Дифференциальная диагностика болей в грудной клетке

Типичные ангинальные боли

НЕТ

Подозрение на ТЭЛА

НЕТ

Исключить:
Паническую атаку
Костно-мыш.боли
Серд.недост.
Патологию ЖКТ

NT-pro BNP

ДА

Шкала Wells

≥ 2

Обследование

< 2

D-димер

≥ 0,5 мкг/мл

Обследование

N

Stop

ДА

ЭКГ изменена

Необходимость госпитализации

ЭКГ б/изм

Тропонин

Повышен

Необходимость госпитализации

Норма

Оценка кардиального риска и обследование

Cayley WE, 2005

Экспресс-анализатор кардиомаркеров

*Система **cobas h** 232 для достоверной диагностики*

* Заключение

* D-димер, определенный количественно, может быть успешно использован для исключения ТГВ и ТЭЛА при условии использования вместе с претестовой оценкой клинической вероятности
* D-димер может быть использован в совокупности с Тропонином и BNP в дифференциальной диагностсике болей в грудной клетке
* Больному, имеющему повышенный уровень D-димера после завершения стандартного курса антикоагулянтной терапии, необходимо продлить лечение
* Прогностическое значение D-димера и других маркеров активации необходимо рассматриваться в совокупности с клиническими данными; результаты измерения D-димера не могут быть самостоятельным критерием определения тактики ведения больных и беременных женщин

ISth™ International Society on Thrombosis and Haemostasis

This meeting is endorsed by the International Society on Thrombosis and Haemostasis

EMLTD

ПОД ЭГИДОЙ Европейской и Средиземноморской Лиги против тромботических расстройств

EFLM

ПОД ЭГИДОЙ Европейской Федерации Клинической Химии и Лабораторной Медицины

Национальная Ассоциация по тромбозу и гемостазу

МЕЖДУНАРОДНАЯ ИНИЦИАТИВА «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis»

International Society for Fibrinolysis & Proteolysis

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ Международного Общества по Фибринолизу и Протеолизу

КОНГРЕСС "OPEN ISSUES IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS"

COITH'18

4-6 ОКТЯБРЯ 2018

Санкт-Петербург, Россия

IX Всероссийская Конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии

КОНГРЕСС ДЛЯ ТЕХ, КТО ПОНИМАЕТ

www.coith2018.com

С Новым годом!
Ретро
открытки
retropost.ru