

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-261-266>



РОЛЬ D-ДИМЕРА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Рубаненко А. О.^{*}, Рубаненко О. А., Дьячков В. А., Щукин Ю. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. D-димер отражает активность процессов внутрисосудистого свертывания крови и системы фибринолиза. Имеются данные, подтверждающие связь между повышением в плазме концентрации D-димера и развитием инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Однако D-димер не включен в шкалы оценки риска развития этого осложнения у больных с ФП.

Цель — анализ данных о значении D-димера в прогнозировании риска развития инсульта у больных с ФП.

Основные сведения. D-димер, несмотря на некоторые ограничения, может использоваться в качестве показателя, ассоциирующегося с развитием инсульта у больных с ФП. Определение концентрации D-димера в плазме может быть полезным для решения вопроса о проведении антикоагулянтной терапии у больных с ФП, имеющих низкий риск по шкале CHA₂DS₂-VASc, или набирающих один балл, не связанный с полом.

Ключевые слова: D-димер, фибрилляция предсердий, инсульт, прогнозирование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Рубаненко А. О., Рубаненко О. А., Дьячков В. А., Щукин Ю. В. Роль D-димера в прогнозировании риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(2): 261–266. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-261-266>

THE ROLE OF D-DIMER IN STROKE RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Rubanenko A. O.^{*}, Rubanenko O. A., Dyachkov V. A., Shchukin Yu. V.

Samara State Medical University, 443099, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. D-dimer is an important indicator, which reflects the activation of intravascular blood coagulation and fibrinolytic system. There are some data confirming that D-dimer is associated with stroke development in patients with atrial fibrillation. However, D-dimer is not included in modern stroke risk stratification scales in patients with atrial fibrillation.

Aim — to analyze the data devoted to the role of D-dimer in stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation.

General findings. D-dimer, despite several limitations, could be used in clinical practice as an indicator that is associated with stroke development in patients with atrial fibrillation. D-dimer level estimation could help to decide whether to use anticoagulant treatment in patients with low risk of stroke development or in those patients with a single non-sex CHA₂DS₂-VASc score risk factor.

Keywords: D-dimer, atrial fibrillation, stroke, prognosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Rubanenko A.O., Rubanenko O.A., Dyachkov V.A., Shchukin Yu.V. The role of D-dimer in stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2022; 67(2): 261–266 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-261-266>

Введение

Цереброваскулярные заболевания занимают ведущее место среди причин инвалидизации и смертности населения России. По данным на 2016 г. [1], смертность от острого нарушения мозгового кровообращения в России составляет 123,2 случая на 100 000 населения. Многие больные, перенесшие инсульт, становятся инвалидами, приступить к прежней работе могут не более 15% из них [2]. В связи с медико-социальной значимостью инсульта своевременное прогнозирование риска его развития представляется важной задачей медицины. По ведущему механизму развития ишемический инсульт в 12–31% случаев является кардиоэмболическим [3], проявляющимся тромбоэмболией в церебральные артерии, источником которых в подавляющем большинстве случаев является тромбоз ушка левого предсердия (УЛП), возникающий, главным образом, у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Данное нарушение ритма встречается у 2–4% взрослого населения, при этом распространенность значительно увеличивается с возрастом [4]. Наличие ФП ассоциируется с повышением риска инсульта в 3–5 раз [4,5]. Частота встречаемости инсульта у больных с ФП составляет 1,5% в год, а смертность — 3% в год, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию [6]. В настоящее время известно много шкал прогнозирования развития инсульта у больных с ФП, такие как CHA₂DS₂-VASc, ABC, ATRIA, Intermountain Risk Score и другие [4, 7–10], однако данные шкалы не учитывают показатели гемостаза, играющие важную роль в развитии тромбоза УЛП, а также кардиоэмболического инсульта у этих больных. Ведущими факторами развития тромбоза УЛП у больных с ФП являются стаз крови, дисфункция эндотелия и гиперкоагуляция, что соответствует основным постулатам теории Вирхова [11]. Развитие гиперкоагуляции у больных с ФП сопровождается увеличением концентраций β-тромбоглобулина, фактора фон Виллебранда, комплекса тромбин-антитромбин, анти-тромбина III, фрагментов протромбина 1+2, D-димера, фибриногена и ряда других [12, 13]. В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов [4]

такие показатели гемостаза, как D-димер и фактор фон Виллебранда, представлены как факторы риска развития инсульта у больных с ФП. В то же время необходимость определения концентрации D-димера в плазме у всех больных с ФП с целью прогнозирования риска развития инсульта окончательно не установлена.

Цель настоящей работы — провести анализ данных литературы о значении D-димера в прогнозировании риска развития инсульта у больных с ФП.

D-димер представляет собой продукт деградации поперечно-сшитого фибрина, следовательно, увеличение концентрации в плазме крови D-димера свидетельствует о формировании и последующем разрушении имеющегося тромба [12]. Воздействие XIII активированного фактора свертывания крови на фибрин приводит к образованию поперечно-сшитого фибрина. В дальнейшем, вследствие лизиса тромба под воздействием плазмина, поперечно сшитые участки разрушаются и образуются продукты деградации фибрина, включающие и D-димер [14]. Поэтому увеличение в плазме крови концентрации D-димера указывает на активацию фибринолитической системы в ответ на усиление процесса свертывания крови [14]. Увеличение концентрации D-димера в настоящее время является важным маркером тромбоза глубоких вен, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острого расслоения аорты, тромбоэмболии легочной артерии, а также других заболеваний и состояний [14, 15, 16]. Поскольку в образовании тромба в УЛП у больных с ФП участвуют те же механизмы, что и при венозных тромбозах, увеличение концентрации D-димера у этой категории больных представляется весьма вероятным.

Исследованию D-димера как фактора риска инсульта у больных с ФП посвящено большое количество работ. В исследовании ARISTOTLE [17] 14 878 больных были разделены на две группы: на получавших и не получавших антагонисты витамина К. У всех больных исследовали концентрацию D-димера в плазме и выяви-

ли, что увеличение данного показателя ассоциируется с увеличением частоты развития инсульта у больных с ФП как принимавших, так и не принимавших антагонисты витамина К. При проведении субанализа исследования RE-LY с участием 6202 больных с ФП было выявлено, что повышение концентрации D-димера в плазме более чем 822 мкг/л ассоциировалось с увеличением частоты развития инсульта/системных эмболий до 2% [18]. Анализ данных регистра K-ATTENTION, проводившегося в 2013–2015 гг. и включившего всего 3213 больных, среди которых был 1441 больной с инсультом на фоне ФП и атеросклероза (каротидных, коронарных или периферических артерий), выявил, что концентрация D-димера в плазме ≥ 2 мкг/мл ассоциировалась с увеличением риска возникновения повторного инсульта [19]. В то же время, по данным исследования В. К. Paulin и соавт. [20], в которое было включено 455 больных с ФП неклапанной этиологии (средний возраст — 74 ± 10 лет) не было выявлено связи между концентрацией D-димера в плазме и развитием инсульта (отношение шансов — 0,958, $p = 0,434$). Однако данное исследование было наблюдательным, по типу случай-контроль, и, как следствие, при проведении анализа рассчитывались отношения шансов, а не относительный риск или коэффициент риска, как в других исследованиях. Кроме того, часть больных в данном исследовании принимали варфарин — 34% больных, не перенесших инсульт, и 18% больных, перенесших инсульт ($p < 0,001$). Вышеуказанные ограничения могли повлиять на полученные результаты.

В исследовании, проведенном среди 323 больных, не получавших антикоагулянтную терапию, концентрация D-димера в плазме положительно коррелировала с баллами по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, в том числе с поправкой на пол и возраст, однако исходная концентрация этого маркера не являлась независимым фактором риска развития инсульта [21]. Данное исследование имело ограничения, связанные с небольшой выборкой больных, а также с тем, что оно было одноцентровым и ретроспективным.

По данным М. Matsumoto и соавт. [22], концентрация D-димера в плазме крови статистически значимо ассоциировалась с объемом инфаркта мозга, оцениваемым по данным компьютерной томографии, у больных с ФП неклапанной этиологии и ишемическим инсультом с поправкой на традиционные клиничко-анамнестические (пол, возраст, курение, баллы по шкале CHADS₂), гемостазиологические (международное нормализованное отношение) показатели, а также на значения диастолического артериального давления и баллы по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). По данным авторов [22], больные с концентрацией D-димера в пределах самого высокого терциля ($\geq 2,16$ мкг/мл) имели худшую функциональную активность, оцениваемую по шкале modified

Rankin Scale, по сравнению с больными с концентрацией D-димера в пределах среднего (0,83–2,16 мкг/мл) и низкого ($\leq 0,83$ мкг/мл) терцилей [22]. Ограничением исследования было то, что оно включало в себя всего 124 больных и было одноцентровым.

Согласно данным анализа, проведенного Z. Hijazi и соавт. [23], показатель концентрации D-димера имеет умеренную силу в качестве предиктора развития инсульта/системных эмболий с поправкой на клинические факторы риска. А. Hall и соавт. [24] предложили использовать концентрацию D-димера в качестве показателя, который может улучшить персонифицированную оценку риска развития инсульта у больных, имеющих 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, наряду с другими биомаркерами. Следует отметить, что решение о назначении или об отказе от назначения антикоагулянтной терапии у этой категории больных (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc для мужчин и 2 балла для женщин) нередко оказывается не столь очевидным [25], хотя в клинических рекомендациях указано, что польза от назначения антикоагулянтов в данных случаях перевешивает риск кровотечений и других нежелательных эффектов [4].

В то же время, несмотря на доказанную взаимосвязь повышенной плазменной концентрации D-димера с развитием инсульта у больных с ФП, его использование в реальной клинической практике имеет ряд ограничений. К ним можно отнести отсутствие как такового референсного стандарта для определения D-димера [14], в связи с чем в разных исследованиях используются различные наборы, что обуславливает высокую вариабельность его концентрации. Для определения концентрации D-димера существуют различные методы: латексная агглютинация, иммуноферментный анализ и иммунохроматография, которые имеют разную чувствительность и специфичность, различные нормы и единицы измерения (иммуноферментный анализ является чаще всего предпочтительным). В настоящее время известно 30 наборов для анализа на D-димер с использованием 20 различных моноклональных антител [26]. Также необходимо учитывать тот факт, что положительный тест/высокая концентрация D-димера, измеренный одним методом, может не подтвердиться другими методом. Следовательно, определение точного значения концентрации D-димера, повышающее риск развития инсульта у больных с ФП, представляется затруднительным. В литературе имеются данные, согласно которым в качестве референсного стандарта для определения этого показателя рассматриваются наборы для иммуноферментного анализа. Однако определение D-димера по данной методике довольно трудоемкое, длительное и требует участия квалифицированного персонала, что сильно ограничивает использование в рутинной клинической практике [26].

Д-димер является также неспецифическим маркером острофазовых процессов, острых тромбозов и тромбоэмболий и повышается, кроме вышеперечисленных состояний и заболеваний, также у беременных женщин, у больных с заболеваниями печени, ишемической болезнью сердца (в частности с острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда), онкологией, рядом инфекционных и воспалительных заболеваний, травмами, ожогами, тяжелыми поражениями почек, при COVID-19, при проведении тромболитической терапии и т. д. [14, 27, 28]. Имеются сведения о повышении концентрации Д-димера по мере увеличения возраста [14, 29, 30], в то же время недостаточно данных о том, что у людей различных возрастных групп следует использовать разные референсные значения данного показателя [14]. Концентрация Д-димера может оказаться повышенной у части больных, получающих лечение с использованием мышечных моноклональных антител [14]. Такой обширный

список причин повышения концентрации Д-димера затрудняет его использование в рутинной клинической практике в качестве маркера развития инсульта у больных с ФП.

Таким образом, учитывая установленную взаимосвязь Д-димера и развитием инсульта при ФП, определение концентрации этого показателя может, в первую очередь, использоваться для переопределения риска данного осложнения. Высокие концентрации Д-димера у этих больных могут явиться дополнительным аргументом для назначения антикоагулянтной терапии. Концентрация Д-димера, несмотря на ограничения, может использоваться в качестве показателя, ассоциирующегося с развитием инсульта у больных с ФП. Определение концентрации Д-димера в плазме может быть полезным для решения вопроса о проведении антикоагулянтной терапии у больных с ФП, имеющих низкий риск по шкале CHA₂DS₂-VASc, или набирающих один балл, не связанный с полом [4, 31].

Литература

1. Сковороца В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
2. Самсонова Н.А., Карпова М.И., Москвичева М.Г. Клиническая и экспертная характеристика больных с инсультом, впервые признанных инвалидами. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18(10): 35–41.
3. Дамулин И.В., Андреев Д.А., Салпагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; (1): 80–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-80-86.
4. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic stroke. *Circ Res*. 2017; 120(3): 514–26. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
6. Kirchhof P., Breithardt G., Camm A.J., et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: Rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J*. 2013; 166(3): 442–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.05.015.
7. Zhu W., Fu L., Ding Y., et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA₂DS₂-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 436–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.015.
8. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H., et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(3): e000250. DOI: 10.1161/JAHA.113.000250.
9. Graves K.G., May H.T., Knowlton K.U., et al. Improving CHA₂DS₂-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation. *Open Heart*. 2018; 5(2): e000907. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000907.
10. Hijazi Z., Lindback J., Alexander J.H., et al. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: A biomarker-

References

1. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., et al. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii*. 2018; 12(3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1. (In Russian).
2. Samsonova N.A., Karpova M.I., Moskvicheva M.G. Clinical and expert characteristics of patients with stroke, for the first time recognized as disabled. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016; 18(10): 35–41. (In Russian).
3. Damulin I.V., Andreev D.A., Salpagarova Z.K. Cardioembolic stroke. *Nevrologiya, Neuropsychiatriya, Psychosomatika*. 2015; (1): 80–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-80-86. (In Russian).
4. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
5. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic stroke. *Circ Res*. 2017; 120(3): 514–26. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
6. Kirchhof P., Breithardt G., Camm A.J., et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: Rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J*. 2013; 166(3): 442–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.05.015.
7. Zhu W., Fu L., Ding Y., et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA₂DS₂-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 436–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.015.
8. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H., et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(3): e000250. DOI: 10.1161/JAHA.113.000250.
9. Graves K.G., May H.T., Knowlton K.U., et al. Improving CHA₂DS₂-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation. *Open Heart*. 2018; 5(2): e000907. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000907.
10. Hijazi Z., Lindback J., Alexander J.H., et al. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: A biomarker-

- based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016; 37(20): 1582–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw054.
11. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009; 373(9658): 155–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
 12. Danese E., Montagnana M., Cervellin G., Lippi G. Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: An overview of biological and clinical evidence. *Ann Med.* 2014; 46(6): 364–71. DOI: 10.3109/07853890.2014.912835.
 13. Wu N., Tong S., Xiang Y., et al. Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: A meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0124716. DOI: 10.1371/journal.pone.0124716
 14. Johnson E.D., Schell J.C., Rodgers G.M. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019; 94(7): 833–9. DOI: 10.1002/ajh.25482.
 15. Olson J.D. D-dimer: An overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications. *Adv Clin Chem.* 2015; 69: 1–46. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.12.001.
 16. Weitz J.I., Fredenburgh J.C., Eikelboom J.W. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(19): 2411–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.
 17. Christersson C., Wallentin L., Andersson U., et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation -observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(9): 1401–12. DOI: 10.1111/jth.12638.
 18. Siegbahn A., Oldgren J., Andersson U., et al. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thromb Haemost.* 2016; 115(5): 921–30. DOI: 10.1160/TH15-07-0529.
 19. Choi K.H., Seo W.K., Park M.S., et al. Baseline D-dimer levels as a risk assessment biomarker for recurrent stroke in patients with combined atrial fibrillation and atherosclerosis. *J Clin Med.* 2019; 8(9): 1457. DOI: 10.3390/jcm8091457.
 20. Paulin B.K., Cedric K.K., Tamomh A.G., et al. Assessment of cardiac biomarkers (troponin, B-type natriuretic peptide, and D-dimer) in patients with non-valvular atrial fibrillation and stroke. *Int J Health Sci (Qassim).* 2019; 13(6): 3–12.
 21. You L.R., Tang M. The association of high D-dimer level with high risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation patients: A retrospective study. *Medicine.* 2018; 97(43): e12622. DOI: 10.1097/MD.00000000000012622.
 22. Matsumoto M., Sakaguchi M., Okazaki S., et al. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2013; 35(1): 64–72. DOI: 10.1159/000345336.
 23. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem.* 2017; 63(1): 152–64. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255182.
 24. Hall A., Simpson R.F.G., Mitchell A.R.J. Biomarker assays for personalised stroke risk assessment in atrial fibrillation. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2017; 17(1): 58–63. DOI: 10.2174/1871529X17666170104120746.
 25. Savinelli J.A., Halperin J.L. Should patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA₂DS₂-VASc score 1 in men, 2 in WOMEN) be anticoagulated? The CHA₂DS₂-VASc 1 conundrum: Decision making at the lower end of the risk spectrum. *Circulation.* 2016; 133(15): 1504–11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016715.
 26. Linkins L.A., Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017; 39(Suppl 1): 98–103. DOI: 10.1111/ijlh.12665.
 27. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: A systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020; 13(11): 1265–75. DOI: 10.1080/17474086.2020.1831383.
 28. Garcia G.I., Canadas P.P., Uriarte J.M., et al. D-dimer during pregnancy: Establishing trimester-specific reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018; 78(6): 439–42. DOI: 10.1080/00365513.2018.1488177.
- based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016; 37(20): 1582–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw054.
11. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009; 373(9658): 155–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
 12. Danese E., Montagnana M., Cervellin G., Lippi G. Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: An overview of biological and clinical evidence. *Ann Med.* 2014; 46(6): 364–71. DOI: 10.3109/07853890.2014.912835.
 13. Wu N., Tong S., Xiang Y., et al. Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: A meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0124716. DOI: 10.1371/journal.pone.0124716
 14. Johnson E.D., Schell J.C., Rodgers G.M. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019; 94(7): 833–9. DOI: 10.1002/ajh.25482.
 15. Olson J.D. D-dimer: An overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications. *Adv Clin Chem.* 2015; 69: 1–46. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.12.001.
 16. Weitz J.I., Fredenburgh J.C., Eikelboom J.W. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(19): 2411–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.
 17. Christersson C., Wallentin L., Andersson U., et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation -observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(9): 1401–12. DOI: 10.1111/jth.12638.
 18. Siegbahn A., Oldgren J., Andersson U., et al. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thromb Haemost.* 2016; 115(5): 921–30. DOI: 10.1160/TH15-07-0529.
 19. Choi K.H., Seo W.K., Park M.S., et al. Baseline D-dimer levels as a risk assessment biomarker for recurrent stroke in patients with combined atrial fibrillation and atherosclerosis. *J Clin Med.* 2019; 8(9): 1457. DOI: 10.3390/jcm8091457.
 20. Paulin B.K., Cedric K.K., Tamomh A.G., et al. Assessment of cardiac biomarkers (troponin, B-type natriuretic peptide, and D-dimer) in patients with non-valvular atrial fibrillation and stroke. *Int J Health Sci (Qassim).* 2019; 13(6): 3–12.
 21. You L.R., Tang M. The association of high D-dimer level with high risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation patients: A retrospective study. *Medicine.* 2018; 97(43): e12622. DOI: 10.1097/MD.00000000000012622.
 22. Matsumoto M., Sakaguchi M., Okazaki S., et al. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2013; 35(1): 64–72. DOI: 10.1159/000345336.
 23. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem.* 2017; 63(1): 152–64. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255182.
 24. Hall A., Simpson R.F.G., Mitchell A.R.J. Biomarker assays for personalised stroke risk assessment in atrial fibrillation. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2017; 17(1): 58–63. DOI: 10.2174/1871529X17666170104120746.
 25. Savinelli J.A., Halperin J.L. Should patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA₂DS₂-VASc score 1 in men, 2 in WOMEN) be anticoagulated? The CHA₂DS₂-VASc 1 conundrum: Decision making at the lower end of the risk spectrum. *Circulation.* 2016; 133(15): 1504–11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016715.
 26. Linkins L.A., Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017; 39(Suppl 1): 98–103. DOI: 10.1111/ijlh.12665.
 27. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: A systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020; 13(11): 1265–75. DOI: 10.1080/17474086.2020.1831383.
 28. Garcia G.I., Canadas P.P., Uriarte J.M., et al. D-dimer during pregnancy: Establishing trimester-specific reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018; 78(6): 439–42. DOI: 10.1080/00365513.2018.1488177.

29. Haase C., Joergensen M., Ellervik C., et al. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: Evidence for a marked increase by age. *Thromb Res.* 2013; 132(6): 676–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.09.033.
30. Righini M., Van Es J., Den Exter P.L., et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014; 311(11): 1117–24. DOI: 10.1001/jama.2014.2135.
31. Shin S.Y., Han S.J., Kim J.S., et al. Identification of markers associated with development of stroke in “clinically low-risk” atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(21): e012697. DOI: 10.1161/JAHA.119.012697.

Информация об авторах

Рубаненко Анатолий Олегович*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-4689>

Рубаненко Олеся Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>

Дьячков Владислав Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gelios-13@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8891-6088>

Щукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: samgm_u_pt@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0387-8356>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 05.08.2021

Принята в печать: 16.02.2022

29. Haase C., Joergensen M., Ellervik C., et al. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: Evidence for a marked increase by age. *Thromb Res.* 2013; 132(6): 676–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.09.033.
30. Righini M., Van Es J., Den Exter P.L., et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014; 311(11): 1117–24. DOI: 10.1001/jama.2014.2135.
31. Shin S.Y., Han S.J., Kim J.S., et al. Identification of markers associated with development of stroke in “clinically low-risk” atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(21): e012697. DOI: 10.1161/JAHA.119.012697.

Information about the authors

Anatolii O. Rubanenko* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propedeutic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-4689>

Olesya A. Rubanenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>

Vladislav A. Dyachkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: gelios-13@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8891-6088>

Yuri V. Shchukin, Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of Propedeutic Therapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: samgm_u_pt@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0387-8356>

* Corresponding author

Received 05.08.2021

Accepted 16.02.2022