

# D-димер: сложности методологии и пути решения. Выбор метода в зависимости от клинической ситуации

**Анна Леоновна Мелкумян**

ст. н. с., к. м. н.,

**Арон Леонидович Берковский**

директор, к. б. н.,

**Елена Владимировна Сергеева**

руководитель отдела производства,

**Сергей Витальевич Бабенко**

руководитель отдела маркетинга, к. м. н.

НПО РЕНАМ

---

*D-димеры, продукты деградации поперечно сшитого фибрина, являются специфическими маркерами активации свертывания крови и фибринолиза. Активный фермент фибринолитической системы плазмин расщепляет фибриноген с образованием так называемых продуктов деградации фибрина/фибриногена, но он не способен разорвать ковалентную связь между D-доменами, что приводит к появлению D-димеров.*

---

### «Нет D-димера – нет тромбоза»

Концентрация измеряемых D-димеров в плазме зависит от размера и возраста тромба. Повышение D-димера в плазме регистрируется примерно че-

рез 2 часа после начала тромбоза [1]. С момента появления первых тестов на основе моноклональных антител в 1980-х годах измерение D-димера зарекомендовало себя как надежный диагностический инструмент для исключения ТЭЛА

и тромбоза [2–3]. Для исключения ТЭЛА применяются правила принятия клинических решений в сочетании с измерением D-димера. D-димер – высокочувствительный, но низкоспецифичный маркер тромбозов, то есть наличие D-димера исключает, но не подтверждает тромбоз. Отрицательный результат анализа или значение ниже порогового значения (точки cut-off) практически всегда свидетельствует об отсутствии патологического тромбообразования в кровеносном русле. Ложноотрицательные результаты редки (менее 2%), они потенциально возможны при очень малом размере тромба, резком дефиците плазмينا и/или угнетении фибринолиза.

Особое актуальное значение тестирование D-димера приобрело в качестве потенциального прогностического маркера тяжести заболевания при пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Особенностью COVID-19 является выраженный протромботический статус пациентов, сопровождающийся большим количеством венозных тромбоэмболических осложнений («COVID-19-ассоциированная коагулопатия») [4–6]. D-димер потенциально служит прогностическим маркером тяжести заболевания и/или смертности при COVID-19 [7].

Повышенный уровень D-димера часто встречается у хирургических пациентов, при онкологических, тяжелых инфекционных или воспалительных заболеваниях, а также во время беременности и у пожилых пациентов. Во время беременности уровень D-димера прогрессивно увеличивается и в третьем триместре беременности превышает пороговое значение «исключения» ТЭЛА почти у четверти беременных женщин [8].

### **Предельно допустимые пороговые значения и единицы измерения. Различие в отчетных единицах D-димера. Отсутствие стандартизации**

Предельно допустимые значения нормального уровня D-димера зависят от метода определения уровня D-димера и должны быть скорректированы в зависимости от клинической ситуации. Опубликовано много данных, указывающих на широкую недооценку существенного различия в отчетных единицах D-димера [9–11]. Это связано с тем, что разные производители реагентов для D-димера сообщают о нескольких различных предпочтительных единицах измерения D-димера и разных пороговых значениях. Причем единицы измерения могут быть выражены в единицах D-димера (D-dimer Unit, DDU), либо фибриногеновых эквивалентных единицах

(Fibrinogen Equivalent Unit, FEU), причем последние количественно почти в 2 раза больше, чем DDU.

Также фактические используемые единицы измерения могут быть в нг, мкг, мг или г на мл, л, мкл [11–13]. Чаще всего используются следующие cut-off уровни исключения ТЭЛА или тромбоза: 0,4–0,5 мг/л (мкг/мл) или 400–500 нг/мл FEU, либо с cut-off уровнем 0,25 мг/л (мкг/мл) или 250 нг/мл DDU [1]. Не рекомендуется преобразовывать DDU в FEU и наоборот – FEU в DDU, поскольку эти преобразования могут внести путаницу [13]. Данное отсутствие стандартизации анализов D-димера может приводить к ошибке интерпретации теста и, как следствие, к фатальной недооценке состояния пациента или необоснованном применении дорогих и небезопасных лечебно-диагностических процедур.

В сообщении Комитета по научной стандартизации Международного общества по тромбозам и гемостазу (SSC ISTH) за 2020 год предложена гармонизация результатов D-димера, которая будет заключаться в преобразовании значений D-димера из разных анализов в общую шкалу путем применения коэффициента преобразования [9, 14].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов за 2019 год, предельно допустимые значения нормального уров-

ня D-димера, скорректированные по возрасту или клинической вероятности, могут быть использованы в качестве альтернативы фиксированным значениям [15].

**Пороговые значения D-димера, скорректированные по возрасту.** Специфичность анализа D-димера при подозрении на ТЭЛА постоянно снижается с возрастом, почти до 10% у пациентов старше 80 лет [15]. Использование скорректированных по возрасту пороговых значений может улучшить результаты тестирования D-димера у лиц старше 50 лет:

$$\text{Возраст пациента (лет)} \times \\ \times 10 \text{ (мкг/л или нг/мл)}.$$

Данный подход позволяет исключить ТЭЛА у пожилых пациентов с низкой или промежуточной вероятностью ТЭЛА без выполнения компьютерной томографии с ангиопульмонографией (КТ-АПГ) и соответственно без дополнительных ложноотрицательных результатов с 6,4% до 30% [17].

**Пороговые значения D-димера, скорректированные по уровню клинической вероятности ТЭЛА.** В недавнем исследовании YEARS для оценки вероятности ТЭЛА использовалась шкала YEARS, которая включает определение уровня D-димера и три клинических признака шкалы Wells. ТЭЛА исключает

лась у пациентов без клинических признаков с уровнем D-димера < 1000 нг/мл, или у пациентов с одним или более клиническим признаком < 500 нг/мл.

Использование вышеобозначенного алгоритма позволило отказаться от выполнения КТ-АПГ у 48% включенных пациентов, по сравнению с 34%, если бы применялась традиционная шкала Wells с фиксированным пороговым значением D-димера – 500 нг/мл [18]. В исследовании Artemis, в котором оценивался адаптированный к беременности алгоритм диагностики YEARS, КТ-АПГ удалось избежать у 39% беременных с подозрением на ТЭЛА по сравнению с применением обычного порогового значения D-димера [19].

### Выбор тестов D-димера

Тесты для определения D-димера можно разделить на 3 типа: количественные, полуколичественные и качественные.

**Качественные и полуколичественные методы** в основном представлены реакцией агглютинации эритроцитов в цельной крови, реакцией агглютинации латексных частиц в плазме, иммунохроматографическими, иммуноферментными анализами (ИФА), иммунофльтрацией. Среди количественных методов определения D-димера используют микропланшетный ИФА, ИФА + иммунофлюоресценцию,

иммунотурбидиметрию, иммунохемилюминесценцию. Большинство этих анализов обладают высокой чувствительностью.

**Количественные методы** в большинстве своем довольно длительны, требуют специального лабораторного оборудования, что ограничивает его использование для быстрой диагностики жизнеугрожающих состояний. Преимуществом этих методов является их очень высокая чувствительность, возможность динамической оценки состояния гемостаза и эффективности антикоагулянтной и фибринолитической терапии, что очень важно при оценке тяжести состояния и лечении больных с COVID-19.

Полуколичественные и качественные визуальные тесты для определения D-димера в плазме или цельной крови обладают меньшей чувствительностью, но быстры и удобны в выполнении, не требуют сложного специального оборудования, что крайне важно для исключения таких жизненно опасных состояний, как ТЭЛА или тромбоз. Проведение теста на D-димер, как и любых других лабораторных исследований, требует контроля за качеством этих исследований. Следует отметить, что положительная и отрицательная динамика в количестве D-димеров также имеет большое прогностическое значение, говоря-

щее порой о качестве проводимой терапии.

## Выводы

Для исключения ТЭЛА и тромбоза целесообразно использовать полуколичественные и качественные методы определения D-димера в крови или плазме с отрицательной значимостью результатов теста («нет D-димера – нет тромбоза»), а для динамической оценки состояния гемостаза и эффективности антикоагулянтной и фибринолитической терапии, в том числе при COVID-19, – количественные методы определения D-димера в плазме.

Компания НПО РЕНАМ разработала и зарегистрировала наборы, основанные на методе латексной агглютинации, с возможностью качественного и полуколичественного определения D-димера (РеДимер-латекс тест, каталожный № Д-1/1, Д-1/2), а также наборы для количественного определения D-димера в плазме крови методом турбидиметрии (РеДимер-тест каталожный № Д-3/2, Д-3/4) и контрольные материалы к ним (РеДимер-контроль, каталожный № Д-2), что естественно облегчает проведение контроля качества исследований D-димера внутри любой лаборатории. Такая широкая линейка наборов позволяет проводить контроль D-димера у пациентов с подозрением на ТЭЛА и тромбозы, в том числе при COVID-19.

## Список использованной литературы

1. Гильманов А.Ж. D-димер. Что? Как? У кого? С какой целью? «Клинико-лабораторный консилиум». 2009. № 6 (31). С. 38–46.
2. Папаян Л.П., Князева Е.С. D-димер в клинической практике. Пособие для врачей. М.: Инсайт полиграфик, 2002.
3. Amiral J. Molecular markers in thrombosis and hemostasis// Clin Appl Thrombosis/Hemostasis. 1997. Vol. 3. P. 71–81.
4. Schulman S. Coronavirus disease 2019, prothrombotic factors, and venous thromboembolism// Semin Thromb Hemost. 2020. Vol. 46. P. 772–776.
5. Levi M., Thachil J. Coronavirus disease 2019 coagulopathy: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy – either, neither, or both// Semin Thromb Hemost. 2020. Vol. 46. P. 781–784.
6. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19// J Thromb Haemost. 2020. Vol. 18. P. 1023–1026.
7. Favaloro E., Lippi G. Recommendations for minimal laboratory testing panels in patients with COVID-19: potential for prognostic monitoring// Semin Thromb Hemost. 2020. Vol. 46. P. 379–382.
8. Ercan S., Ozkan S., Yucel N., Orcun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters // J Matern Fetal Neonatal Med. 2015. Vol. 28. P. 983–987.
9. Thachil C., Longstaff C., Favaloro E.J. et al. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication

- from the ISTH SSC on Fibrinolysis// *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18. P. 2408–2411.
10. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review// *J. Thromb. Haemost.* 2007/ Vol. 5 (2007) 296–304.
11. Longstaff C., Adcock D., Olson J. et al. Harmonisation of D-dimer – a call for action, *Thromb // Res.* 2016. Vol. 137. P. 219–220.
12. Favalaro E., Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation // *Clin Chem Lab Med.* 2020. Vol. 58. P. 1191–1199.
13. Lippi G., Cervellin G., Casagrandi I. et al. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL // *Clin Chem Lab Med* 2013. Vol. 52. P. 1–8.
14. Meijer P., Haverkate F., Kluft C., et al. A model for the harmonisation of test results of different quantitative D-dimer methods // *Thromb Haemost.* 2006. Vol. 95. P. 567–572.
15. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ESR), 2019 // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Vol. 25. P. 3848.
16. Righini M., Goehring C., Bounameaux H. et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism // *Am J Med.* 2000. Vol. 109. P. 357–361.
17. 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. Vol. 311. P. 1117–1124.
18. Van der Hulle T., Cheung W.Y., Kooij S. et al. Years Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study // *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 289–297.
19. Van der Pol L.M., Tromeur C., Bistervels I.M., et al; Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism // *N Engl J Med.* 2019. Vol. 380. P. 1139–1149.