

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ D-ДИМЕРА В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

## D-DIMER DETERMINATION IN CLINICAL LABORATORY DIAGNOSIS OF CORONAVIRUS INFECTION

**N. Bugero  
A. Titova  
S. Stepanova**

*Summary.* Increased D-dimer levels correlate with the severity of COVID-19, indicating microthrombosis and thrombosis activation. It is associated with worse prognosis, respiratory and multi-organ failure. Coagulogram analysis of patients with COVID-19 revealed increased D-dimer, fibrinogen, prolongation of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT), indicating coagulation abnormalities. D-dimer levels correlated with the severity of the disease and lung damage. A study of patients at the Pskov Infectious Disease Hospital confirmed the association of elevated D-dimer with COVID-19 severity and mortality. It was found that biochemical parameters of hemostasis in patients with COVID-19 demonstrate several significant patterns. Thus, according to the data of the conducted study, out of the total number of 99 examined persons, in 39 patients with severe course of the disease the level of D-dimer exceeded the reference values in 6.5 times, which indicates the development of pronounced disorders in the blood coagulation system in patients with unfavorable prognosis of the course of a new coronavirus infection. Analysis of the comorbid background in the examined patients revealed the presence of chronic diseases of various organs and systems, including cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory, diabetes mellitus, obesity, malignant tumors, chronic diseases of the hepatobiliary system and kidneys. Thus, D-dimer levels serve as a valuable prognostic marker of COVID-19 severity, allowing us to assess the risk of complications and poor outcome.

*Keywords:* COVID-19, comorbid pathologies, coagulation disorders, D-dimer.

**Бугеро Нина Владимировна**

доктор биологических наук, профессор,  
Псковский государственный университет  
bugero@mail.ru

**Титова Анна Александровна**

аспирант, Псковский государственный университет  
titova.anna1907@yandex.ru

**Степанова София Сергеевна**

ординатор, Псковский государственный университет  
sonya.stepanova06@yandex.ru

*Аннотация.* Повышенный уровень D-димера коррелирует с тяжестью COVID-19, указывая на микротромбообразование и активацию тромбоза. Это связано с ухудшением прогноза, респираторной и полиорганной недостаточностью. Анализ коагулограмм пациентов с COVID-19 выявил повышение D-димера, фибриногена, удлинение ПТВ и АЧТВ, свидетельствуя о коагуляционных нарушениях. Уровень D-димера коррелировал с тяжестью заболевания и поражением легких. Исследование пациентов Псковской инфекционной больницы подтвердило связь повышенного D-димера с тяжестью COVID-19 и летальным исходом. Установлено, что биохимические параметры гемостаза у пациентов с COVID-19 демонстрируют ряд значимых закономерностей. Так, по данным проведенного исследования, из общего числа 99 обследованных лиц у 39 больных с тяжелым течением заболевания уровень D-димера превышал референтные значения в 6,5 раза, что свидетельствует о развитии выраженных нарушений в системе свертывания крови у пациентов с неблагоприятным прогнозом течения новой коронавирусной инфекции. Анализ коморбидного фона у обследованных пациентов позволил выявить наличие хронических заболеваний различных органов и систем, включая сердечно-сосудистую, цереброваскулярную и дыхательную, сахарный диабет, ожирение, злокачественные опухоли, хронические заболевания гепатобилиарной системы и почек. Таким образом, уровень D-димера служит ценным прогностическим маркером тяжести COVID-19, позволяя оценить риск осложнений и неблагоприятного исхода.

*Ключевые слова:* COVID-19, коморбидные патологии, коагуляционные нарушения, D-димер.

## Введение

**D**-димер — продукт распада фибрина, образующийся в результате фибринолиза. Его наличие в крови свидетельствует об активации системы свертывания крови и деградации фибрина [1]. Образование D-димера связано с активацией фибринолитической системы, в результате чего происходит разрушение фибриновых сгустков [2; 7]. В рамках COVID-19 D-димер можно рассматривать, как потенциальный показатель тяжести течения заболевания.

Исследование уровня D-димера является важным этапом в диагностике тромбозомболических осложне-

ний. Высокая чувствительность этого теста делает его необходимым инструментом в клинической практике. Однако, при интерпретации результатов необходимо учитывать возможные факторы, влияющие на уровень D-димера [3].

В современной лабораторной медицине активно ведутся разработки инновационных методических решений, базирующихся на применении моноклональных антител к D-димеру. Данный подход открывает новые горизонты в фундаментальном и прикладном исследовании ключевых механизмов гемостаза, в частности процессов коагуляции и фибринолиза. Использование высокоспецифичных моноклональных антител в анали-

тических методиках позволяет повысить информативность и точность количественной оценки содержания D-димера в биологических жидкостях. Внедрение в научно-исследовательскую практику методов, задействующих моноклональные антитела к D-димеру, открывает перспективные направления в исследовании системы гемостаза, в частности, коагуляционного звена и фибринолиза [4]. Точное измерение уровня растворимых фрагментов фибрина позволяет более эффективно диагностировать и контролировать различные состояния, связанные с нарушениями системы свертывания крови. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать внедрению новых методов диагностики и лечения таких патологий, как ВТЭ (венозная тромбоэмболия) и ДВС-синдром (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания) [3]. В случае ВТЭ измерение уровня D-димера позволяет оценить наличие тромбов и контролировать эффективность лечения антикоагулянтами. Повышенный уровень D-димера часто связывают с присутствием тромбов в системе кровообращения [5].

Концентрация D-димера зарекомендовала себя в качестве биохимического «золотого стандарта» при диагностическом обследовании пациентов с подозрением на венозную тромбоэмболию, что обусловлено ее высокой диагностической чувствительностью. Прикладное значение данного биомаркера заключается в том, что при его содержании в крови ниже определенного порогового значения, можно исключить наличие тромбоза с очень высокой точностью (более 98 %) [6].

D-димер представляет собой маркер, используемый для диагностики тромбозов и оценки активности тромбообразования в организме. В клинической практике этот важный биохимический маркер используется, по большей степени, для исключения диагноза ТГВ (тромбоз глубоких вен нижних конечностей).

COVID-19 может вызывать серьезные осложнения, среди которых ВТЭО занимают особое место. Исследования показали, что существует высокая корреляция между наличием инфекции SARS-CoV-2 и частотой венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов. Это связано с множеством факторов, включая воспалительные процессы, гипоксию, гиперкоагуляцию и др. [8]. В связи с этим целью работы явилась оценка клинической значимости повышенного уровня D-димера для своевременного выявления ковид-ассоциированной коагулопатии и прогнозирования тяжести течения коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных в «ковидное» отделение Псковской областной инфекционной клинической больницы.

#### Методы исследования

Для определения концентрации D-димера в биологических средах пациентов применялся автоматический

коагулометр «Sysmex CS-2000i» (производства Sysmex Corporation, Япония) с использованием метода иммунотурбидиметрического анализа. Объектом исследования выступала плазма крови, забор которой производился непосредственно в день проведения лабораторного тестирования.

Регистрация и обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2019. Статистическая обработка производилась с использованием программы StatTech. Для сравнения пар групп, при соответствии распределения нормальному закону проверялось равенство дисперсий выборок с помощью F-теста, при равенстве последних оценку различий количественных показателей между исследуемыми группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента, при различии — с использованием t-критерия с поправкой Уэлча. При оценке распределений отличных от нормального закона использовался критерий Манна-Уитни. В случае сравнения трех и более групп при соответствии характера распределения исследуемых показателей закону нормального распределения применялся дисперсионный анализ. В ситуациях, когда распределение отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса с последующим вычислением поправленных r-значений по методу Данна с коррекцией Бонферрони. Анализ взаимосвязей между параметрами осуществлялся с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Для сбора венозной крови использовали пробирки с цитратом  $\text{Na}_3$  ( $10^9$  ммоль/л или 3,2 %) в соотношении 9 частей крови и одна часть антикоагулянта, что обеспечивало надлежащие условия для проведения исследований [2].

#### Результаты и обсуждение

В рамках настоящего исследования нами был осуществлен всесторонний анализ накопленных данных относительно диагностической ценности определения концентрации D-димера в крови для прогнозирования тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19 на основании данных, представленных в научной литературе, а также результатов клинической практики. Было изучено 99 медицинских карт пациентов, госпитализированных в «ковидное» отделение Псковской областной инфекционной больницы г. Пскова, у которых был подтвержденный диагноз «Коронавирусная инфекция, COVID-19». Среди этих пациентов — 60 женщин и 39 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 32 до 96 лет. Средний возраст составил 71 год.

У всех исследованных пациентов были те или иные сопутствующие хронические заболевания. Анализ клинических проявлений у пациентов с COVID-19 демонстри-

рует определенные закономерности. Так, по данным проведенного исследования, повышение температуры тела отмечалось у 70 % обследованных лиц, боли в грудной клетке — у 15 %. Среди других типичных симптомов инфекции фиксировались одышка (60 % случаев), а также кашель и боль в горле (в 71 % наблюдений). У 10 % пациентов было зарегистрировано полное отсутствие обоняния. Полученные результаты свидетельствуют о гетерогенности клинической картины COVID-19.

Исследование показателей гемостаза у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, выявило ряд характерных нарушений. В частности, при анализе коагулограмм обследованных лиц отмечалось значительное повышение концентрации D-димера, что свидетельствует о системной активации процессов тромбообразования. Среднее значение данного биомаркера составило 4,2 мг/л. Полученные данные демонстрируют расстройства в системе гемостаза у больных COVID-19, которые проявляются выраженной гиперкоагуляцией. Подобные изменения создают предпосылки для развития тромбоэмболических осложнений, ухудшающих прогноз заболевания и увеличивающих риск летальных исходов.

Исследование показателей системы гемостаза у пациентов с COVID-19 выявило ряд отклонений, отражающих системную активацию процессов коагуляции. Было зарегистрировано повышение уровня фибриногена до 4 г/л, что указывает на усиленный синтез и отложение фибрина в сосудистом русле. Одновременно с этим отмечалось удлинение показателей, характеризующих внутренний и внешний пути свертывания крови. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) достигало 41,6 (24–54) секунд, а протромбиновое время увеличивалось до 12 (10–19) секунд. Данные изменения свидетельствуют о нарушениях в функционировании ключевых механизмов гемокоагуляции.

Изменения в лейкоцитарной формуле, в частности повышение абсолютного числа лимфоцитов до 30 % (21–57 %), отражают характерную для COVID-19 лимфопению. Повышенный уровень тромбоцитов — 211 (167–340)·10<sup>9</sup>/л, указывает на активацию тромбоцитарного звена гемостаза. Значительное повышение СОЭ до 30,9 мм/ч (10–49,9 мм/ч) свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса.

Уровни маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ), ферритина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — существенно превышали референсные значения, что подтверждает наличие выраженного системного воспаления у пациентов с COVID-19. Средний уровень СРБ составил 58,4 мг/л (0,4–239 мг/л), ферритина — 569 мкг/л (487–1197 мкг/л), ЛДГ — 639 ЕД/л (109–768 ЕД/л).

В рамках лечения пациентов на госпитальном этапе компонентом терапевтической программы являлась

анти тромботическая профилактика. Все больные, включенные в исследование, получали низкомолекулярные гепарины, направленные на предотвращение развития тромботических осложнений. Использование антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов обусловлено высоким риском формирования тромбозов различной локализации, ассоциированным с выраженными нарушениями в системе гемостаза при COVID-19. Применение низкомолекулярных гепаринов создает предпосылки для снижения вероятности возникновения жизнеугрожающих тромбоэмболических событий, включая тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии, ишемические инсульты и др.

В результате проведенного исследования было получено, что сопутствующая патология пациентов включала в себя сахарный диабет 2 типа зарегистрированный у 26 (26 %) пациентов, анемию — у 31 (31 %) пациента, онкологическую патологию — у 14 (14 %) пациентов, гипертоническую болезнь — у 91 (92 %) пациентов, ОНМК в анамнезе — у 7 (7 %) пациентов, ХОБЛ — у 7 (7 %) пациентов, неврологические расстройства — у 12 (12 %) пациентов, хроническую болезнь почек — у 8 (8 %) пациентов, ожирение — у 14 (14 %) пациентов, синдром хронической сердечной недостаточности — у 44 (44 %) пациентов, ишемическую болезнь сердца — у 67 (68 %) пациентов, хроническую никотиновую интоксикацию — у 54 (55 %) пациентов, заболевания гепатобилиарной системы — у 12 (12 %) больных.

Гипертоническая болезнь I стадии не была зарегистрирована ни у одного пациента, гипертоническая болезнь II стадии определялась у 50 (51 %) пациентов, III стадии — у 41 (41 %). Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений (риск ССО), рассчитанная по SCORE, была: риск ССО 0 у 8 (8 %) пациентов, риск ССО 1 и риск ССО 2 не был выявлен ни у одного пациента, риск ССО 3 — у 34 (34 %) пациентов, риск ССО 4 — у 57 (58 %) пациентов. При этом только у одного пациента без гипертонической болезни риск ССО отличался от 0 (курящая женщина 64 лет с гиперхолестеринемией), и только у 1 пациента с гипертонической болезнью II стадии был риск ССО 0 (некурящий мужчина 36 лет с достигнутой нормотонией на терапии с нормальным липидным спектром).

Среди обследованных пациентов ХСН не была диагностирована у 4 (4 %) лиц. Ни у одного пациента не была выявлена ХСН I стадии. Распределение пациентов по стадиям ХСН было следующим: ХСН IIa стадии: 36 пациентов (36 %); ХСН IIb стадии: 59 пациентов (60 %).

Таким образом, в данной выборке преобладали пациенты с ХСН II стадии, что свидетельствует о наличии умеренной степени сердечной недостаточности у большинства обследованных лиц.

Группа была разделена на 3 подгруппы в зависимости от тяжести течения COVID-19: течение лёгкой степени тяжести, средней степени тяжести и тяжёлое течение. Между подгруппами в половозрастных характеристиках и сопутствующей соматической патологии выявлены статистически-значимые отличия в распространенности сахарного диабета 2 типа, онкологических заболеваний, хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), заболеваний гепатобилиарной системы и курения (Таблица 1).

Таблица 1.

Распространенность сопутствующей патологии пациентов в зависимости от течения COVID-19

Параметр	COVID-19 лёгкой степени тяжести (n = 24)	COVID-19 средней степени тяжести (n = 36)	COVID-19 тяжёлой степени тяжести (n = 39)	p-уровень значимости
Пол (мужской)	7 (29 %)	16 (44 %)	16 (41 %)	p = 0.410
Возраст, лет	71 [65; 78]	70 [63; 78]	74 [56; 82]	p = 0.765
Сахарный диабет 2 типа	3 (12 %)	6 (17 %)	17 (44 %)	<b>p = 0.005</b>
Анемия	7 (29 %)	10 (28 %)	14 (36 %)	p = 0.744
Онкологические заболевания	1 (4 %)	5 (14 %)	8 (21 %)	<b>p = 0.044</b>
ОНМК	2 (8 %)	2 (6 %)	3 (8 %)	p = 0.856
ХОБЛ	0 (0 %)	3 (8 %)	4 (10 %)	<b>p = 0.023</b>
Неврологические расстройства	3 (12 %)	4 (11 %)	5 (13 %)	p = 0.966
Хроническая болезнь почек	2 (8 %)	4 (11 %)	2 (5 %)	p = 0.563
Заболевания гепатобилиарной системы	0 (0 %)	3 (8 %)	9 (23 %)	<b>p &lt; 0.001</b>
ИБС	11 (46 %)	24 (67 %)	32 (82 %)	p = 0.070
Курение	3 (12 %)	20 (56 %)	31 (79 %)	<b>p &lt; 0.001</b>

Таким образом, пациенты с лёгким течением коронавирусной инфекции имели лучший коморбидный профиль по вышеописанным заболеваниям. Пациенты с тяжёлой формой инфекции по сравнению с пациентами с лёгким течением COVID-19 достоверно чаще имели сахарный диабет 2 типа (17 (44 %) vs 3 (12 %) соответственно), ХОБЛ (4 (10 %) vs 0 (0%) соответственно), сопутствующую онкологическую патологию (8 (21 %) vs 1 (4 %) соответственно), заболевания гепатобилиарной системы (9 (23 %) vs 0 (0 %) соответственно), а также статистически чаще являлись курильщиками (31 (79 %) vs 3 (12 %) (Рис. 1).

Следующим этапом исследования явился анализ взаимосвязи между концентрацией циркулирующего

в крови D-димера и развитием тромбоэмболических осложнений у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Известно, что повышение уровня D-димера является маркером активации процессов внутрисосудистого свертывания крови и последующего фибринолиза. Следовательно, выявление взаимосвязи между данным биомаркером и частотой возникновения тромбоэмболических осложнений может служить основанием для разработки алгоритмов прогнозирования и профилактики данных состояний.

Концентрация D-димера в сыворотке крови является многофакторно обусловленным показателем, на который оказывают влияние различные патологические процессы. Несмотря на комплексность детерминант, определяющих уровень биомаркера, он сохраняет свою значимость в качестве предиктора риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) у пациентов исследуемой группы: медианная концентрация D-димера у пациентов без развития ВТЭО составила 1.7 [0.7; 3.1] мкг/мл, в то время как у пациентов с ВТЭО данный показатель был в 3.7 раз выше — 6.3 [4.5; 8.8] мкг/мл (p < 0.001). Схожие различия получены и для пациентов без и с развитием ДВС-синдрома: 1.6 [0.7; 3.0] и 6.3 [4.8; 10.9] мкг/мл соответственно. Пациенты с развитием ДВС-синдрома во время госпитализации имели уровень D-димера при поступлении в 3.9 раз выше (p 0.001), чем у пациентов без осложнения (Рис. 2).

В рамках оценки прогностической значимости D-димера у госпитализированных пациентов были построены характеристические кривые (ROC-кривые), позволяющие определить оптимальную чувствительность и специфичность биомаркера в отношении развития тромбоэмболических осложнений и ДВС-синдрома. Анализ ROC-кривых, полученных на основании концентраций D-димера, определяемых при поступлении пациентов в стационар, создает возможность для выявления пороговых значений, наиболее точно предсказывающих вероятность возникновения суррогатных конечных точек (Рис. 3).

Концентрация D-димера при поступлении 5 мкг/мл и выше имеет специфичность 84.42 % в отношении развития ДВС-синдрома при чувствительности в 72.73 % и специфичность 81.01 % в отношении развития ВТЭО при чувствительности в 65.00 %.

Уровень D-димера при поступлении и в динамическом наблюдении сохранял положительную корреляцию с развитием ОРДСВ у исследуемых пациентов: при поступлении отмечалась положительная заметная корреляционная связь (rs = 0.65, p < 0.001), в то время как при динамическом наблюдении — положительная высокая связь (rs = 0.71, p < 0.001) (Рис. 4).

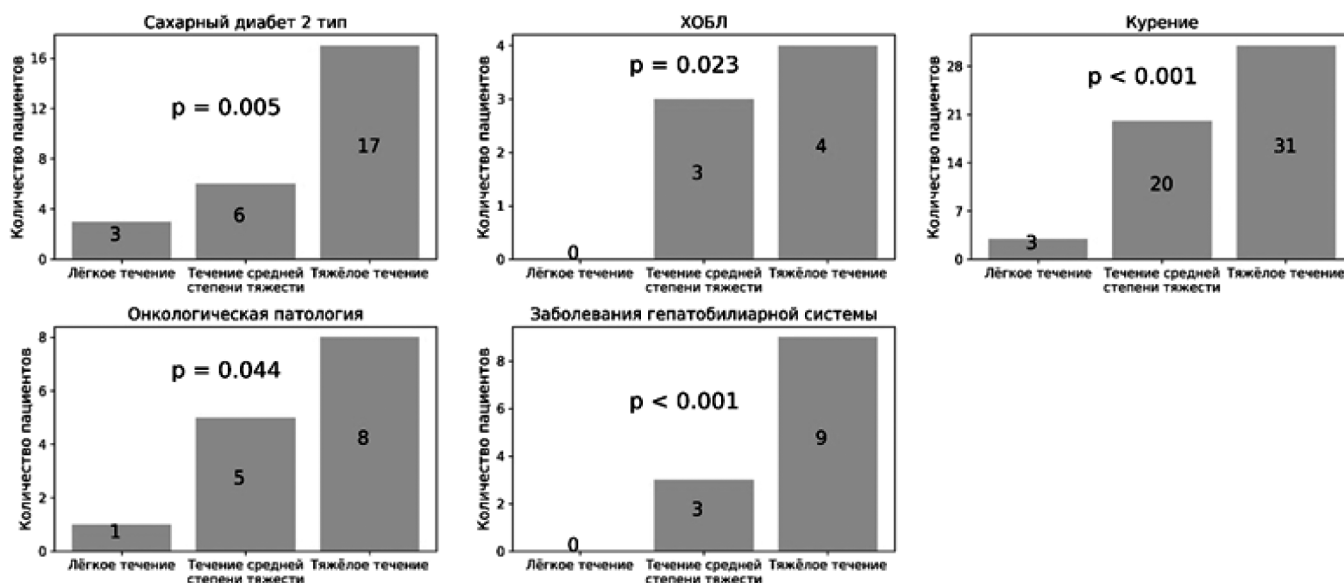


Рис. 1. Статистически-значимые различия в профиле сопутствующей патологии у пациентов с лёгким, средней тяжести и тяжёлым течением инфекции

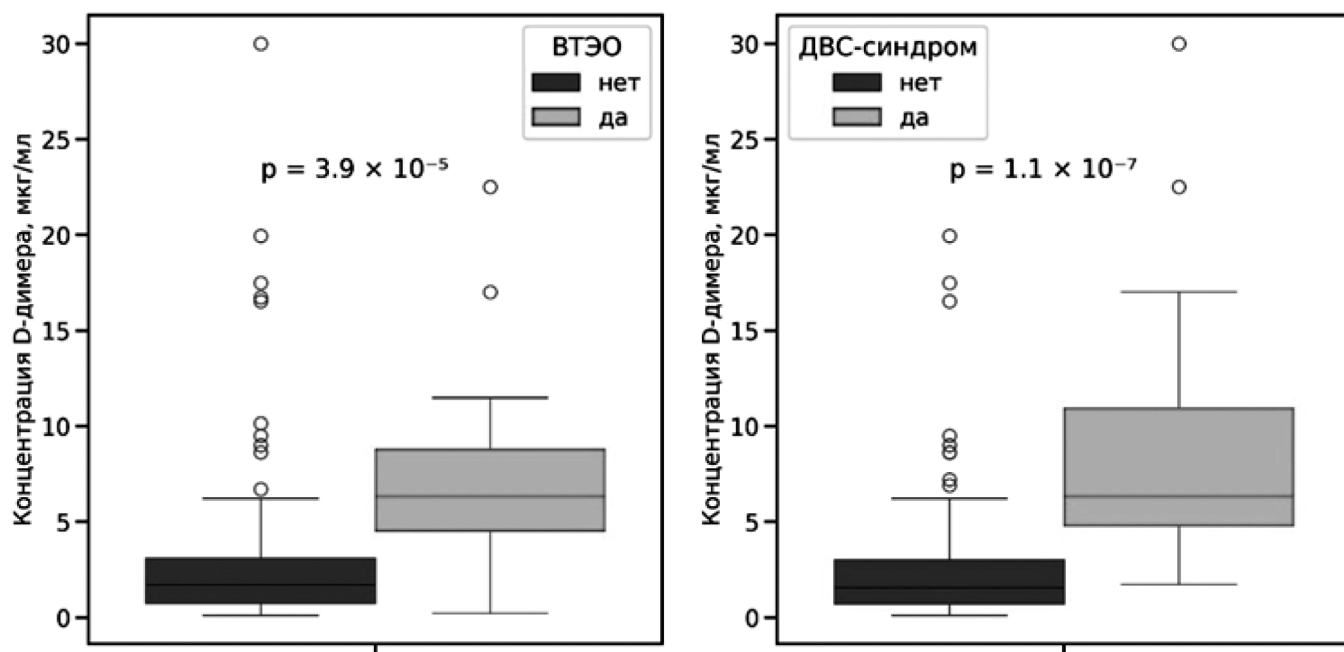


Рис. 2. Статистически значимая связь между высоким уровнем D-димера и развитием VTЭ и ДВС-синдрома

### Заключение

Проведенный анализ медицинских карт пациентов Псковской инфекционной больницы подтвердил литературные данные о взаимосвязи повышенных значений D-димера в острый период заболевания COVID-19 с исходами заболевания, такими как общая выживаемость и смертность. Эта корреляция свидетельствует о том, что уровень D-димера является прогностическим маркером тяжести COVID-19, а также имеет прогностическое значение в отношении исходов заболевания. Повышенный D-димер, отражающий системную активацию гемостаза и воспаления, ассоциирован с повышенным риском не-

благоприятных исходов у пациентов с COVID-19. Среди 99 пациентов с тяжелой формой заболевания, у 39 человек (39 %) отмечено многократное превышение нормы показателя D-димера — достигнуто 6,5-кратное увеличение концентрации биомаркера.

Исследование пациентов, перенесших COVID-19, выявило высокую распространенность коморбидных патологий, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, ХОБЛ, онкологические заболевания и болезни гепатобилиарной системы. Анализ показателей гемостаза показал существенные нарушения у всех обследованных пациентов. Уровни D-димера,

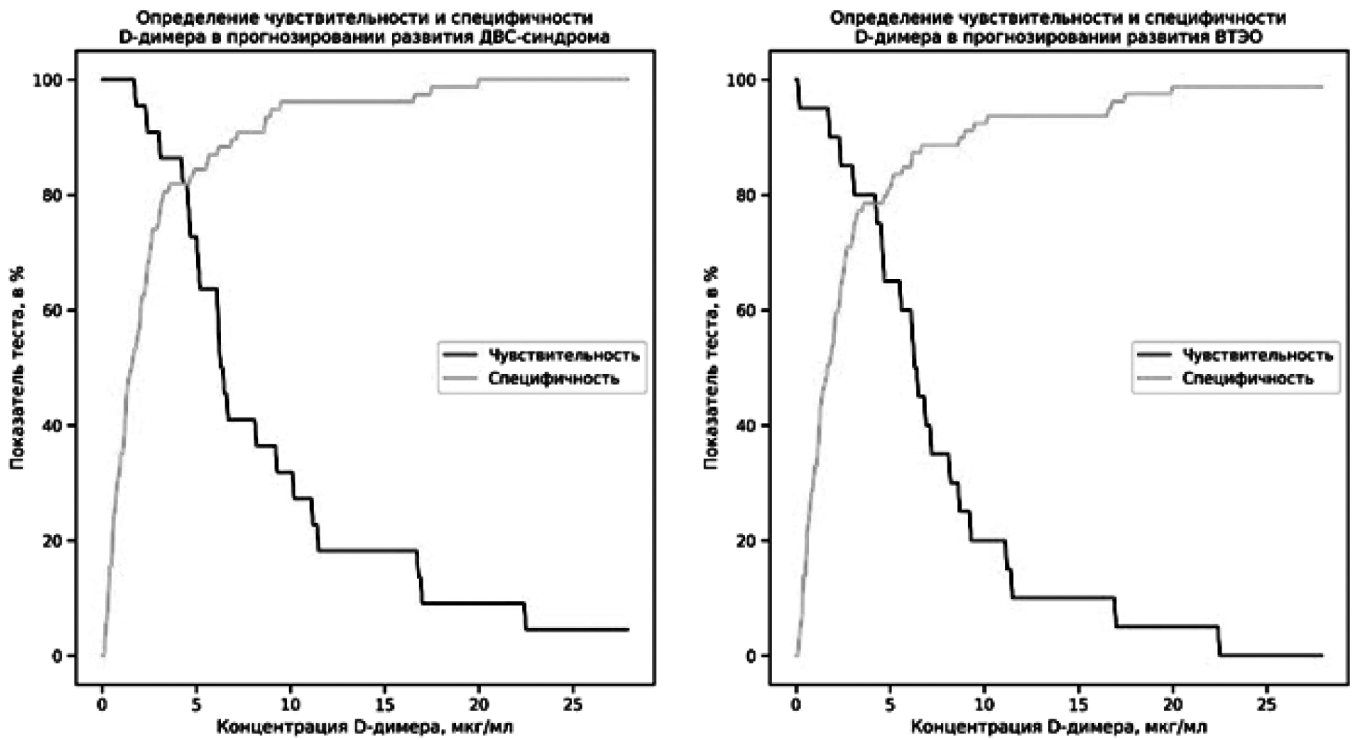


Рис. 3. Графики чувствительности и специфичности D-димера, забранного при поступлении в развитии VTЭО и ДВС-синдрома

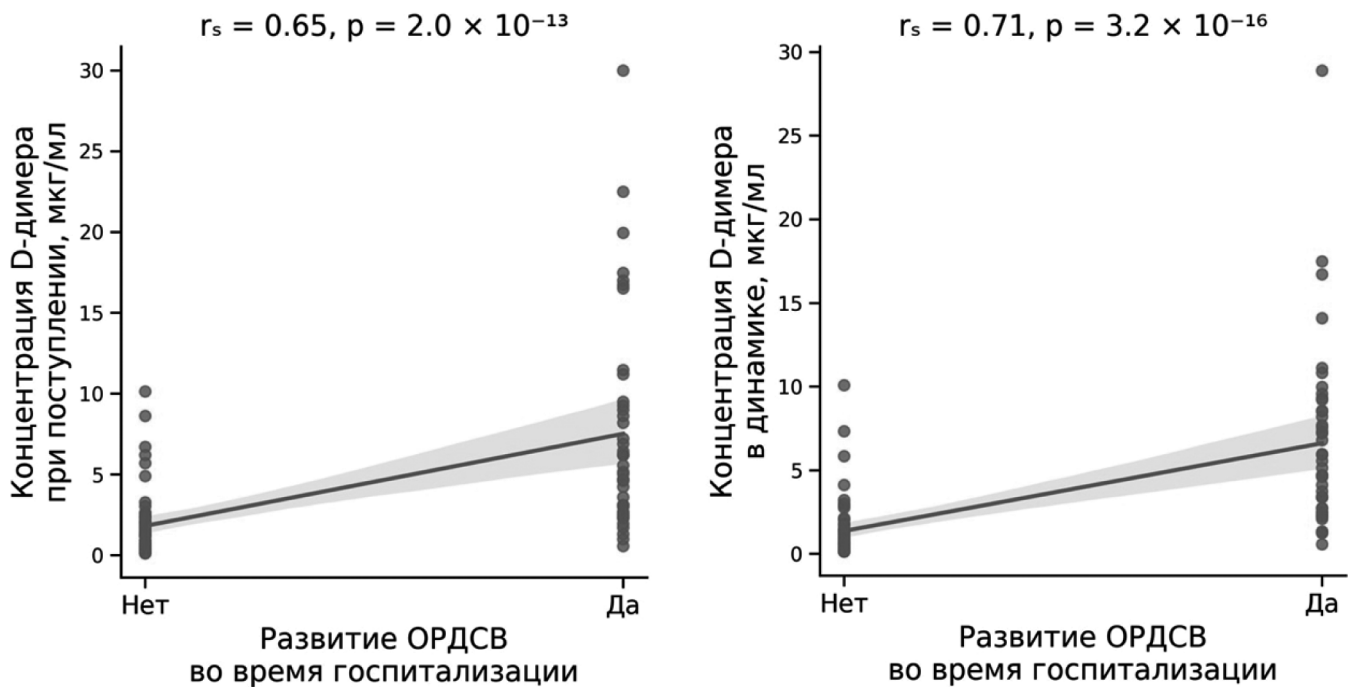


Рис. 4. Корреляционные связи концентрации D-димера с развитием ОРДСВ у пациентов

фибриногена, ПТВ, АЧТВ и МНО были повышены, что свидетельствует о гиперкоагуляции и риске тромбообразования. На основе нарушений гемостаза пациенты были разделены на три группы: с легким, умеренным и тяжелым течением COVID-19. Выраженность нарушений коагулограммы коррелировала со степенью тяжести заболевания.

Установлена корреляционная связь между концентрацией D-димера и степенью тяжести коронавирусной инфекции ( $r_s = 0.66, p < 0.001$ ), что свидетельствует о тесной взаимосвязи нарушений в системе гемостаза и выраженности патологического процесса.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Юпатов В.Д., Пономарева Е.Ю. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: патогенетические особенности и практические аспекты диагностики и лечения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2021. №4.
2. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования // Казань: «ФЭН», 2000 — 364 с.
3. А.Д. Муканова, А.Д. Муканова, А.А. Ерекеш, Б.Т. Дауыт, Э.С. Хан, Д.Д. Чалабаева. D-димер — потенциальный биомаркер тяжести COVID-19 // Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, №5(231), 2021.
4. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Берковский А.Л., Маркова М.Л. D-димер — диагностический и прогностический маркер тромботических заболеваний // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. Киров: Аверс, 2014. С. 15–27.
5. Папаян, Л.П., Князева Е.С. D-димер в клинической практике // Папаян, Л.П., Князева Е.С. М.: ООО «Инсайт полиграфика», 2011. — 20 с.
6. Орадова А.Ш., Турсынова С.К., Канжигалина З.К., Касенова Р.К. Исследование D-димера в клинико-диагностической лаборатории // Вестник КазНМУ, 2014. №2 (2).
7. Swystun L.L., Liaw P.C. The role of leukocytes in thrombosis // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. — 2016. — Т. 128. — №. 6. — С. 753–762.
8. Robert-Ebadi H., Righini M. Diagnosis, and management of pulmonary embolism in the elderly // European journal of internal medicine. — 2014. — Т. 25. — №. 4. — С. 343–349.

© Бугеро Нина Владимировна (bugero@mail.ru); Титова Анна Александровна (titova.anna1907@yandex.ru);  
Степанова София Сергеевна (sonya.stepanova06@yandex.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»