

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ УРОВНЯ D-ДИМЕРА И СТАНДАРТИЗАЦИЕЙ ОЦЕНКИ ДАННОГО МАРКЕРА ПРИ ВНУТРИСОСУДИСТОМ СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», г. Барнаул

³Алтайская краевая клиническая больница, г. Барнаул

Момот А.П.^{1,2}, Кудинова И.Ю.³, Трухина Д.А.³

Введение. Последние годы и, в особенности, пандемия, связанная с распространением новой вирусной инфекции SARS-CoV-2, продемонстрировали усиление профессионального интереса к маркерной роли D-димера в качестве показателя, отражающего интенсивность гемостатических и фибринолитических реакций в кровеносном русле. Между тем в мировом сообществе считается, что определение данного показателя до сих пор не стандартизировано, различные клиники получают мало сопоставимые между собой результаты, что связано, очевидно, с использованием различных моноклональных антител, специфичных к D-димеру в тест-системах соответствующего назначения, отсутствием его международного стандарта и что главное, зависимости получаемых результатов исследования от степени лизиса стабилизированного фибрина (X-олигомеров) плазмином в кровотоке в тех или иных случаях. *Цель.* Установить, на основе вызванного «терминального» фибринолиза «in vitro», реальный уровень D-димера (по содержанию фрагментов D-D-E) в плазме крови у больных с внутрисосудистым свертыванием крови и на этой основе обосновать новый подход к стандартизации количественного определения данного анализата в клинической практике.

Материалы и методы. Работа предусматривала исследование стабилизированной цитратом натрия плазмы крови 31 пациентки в возрасте от 22 до 34 лет с поздней (средней тяжести и тяжелой) преэклампсией при сроке беременности более 34 недель.

Фибринолиз «in vitro» стимулировали стрептокиназой (производства РУП «Белмедпрепараты»). Результаты устанавливались при исследовании плазмы крови до и после введения в нее активатора фибринолиза. Количественное определение D-димера осуществлялось с помощью набора реагентов «Auto Red D-dimer 700» (Helena Bioscience), предусматривающего использование моноклональных антител MA8D3. Исследования проводились на коагулометре «Sysmex CA-1500» (Sysmex Corporation).

Результаты. По итогам проведенных исследований установлено, что исходно уровень D-димера превышал верхний, предельный его уровень (более 500 нг/мл) у 14 пациенток из 31 (45,2%). После стимуляции в плазме фибринолиза их число увеличилось до 23 (74,2%), при этом кратность прироста данного маркера колебалась от 0,95 до 14,91, в среднем составив 3,67.

Заключение. Предложенный подход к количественному определению D-димера, предусматривающий пробоподготовку с использованием стрептокиназы, позволяет, на наш взгляд, достичь более полной оценки содержания неоантигенов, характерных для данного производного фибрина. Ведь, по большому счету, каждый из них – продукт протеолитического действия тромбина и активированного фактора XIII. Полученные данные позволяют определить новый вектор, направленный на стандартизацию такого рода исследований в клинической практике.

Ключевые слова: D-димер, внутрисосудистое свертывание крови, фибринолиз, анализ полученных данных

CHALLENGES RELATED TO THE MEASUREMENT OF D-DIMER LEVEL AND STANDARDIZATION OF THE EVALUATION OF THIS MARKER IN INTRAVASCULAR COAGULATION

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Altai Branch of the National Medical Research Center for Hematology, Barnaul

³Altai Regional Clinical Hospital, Barnaul

Momot A.P.^{1,2}, Kudinova I.Yu.³, Trukhina D.A.³

Introduction. Recent years and, in particular, the pandemic associated with the spread of a new viral infection SARS-CoV-2, have demonstrated increased professional interest in the marker role of D-dimer as an indicator

reflecting the intensity of hemostatic and fibrinolytic reactions in the bloodstream. However, it is believed by the global community that the evaluation of this indicator has not yet been standardized. Various clinics receive little comparable results that is obviously due to the use of various monoclonal antibodies specific to D-dimer in the test systems of the appropriate purpose, the absence of its international standard and, most importantly, the dependence of the findings on the degree of lysis of stabilized fibrin (X-oligomers) by plasmin in the bloodstream in certain cases.

Objective. On the basis of induced "terminal" fibrinolysis *in vitro*, to establish the real level of D-dimer (in terms of the content of D-D-E fragments) in blood plasma in patients with intravascular coagulation and on this basis to justify a new approach to standardizing the evaluation of this analyte in clinical practice.

Materials and Methods. The work involved the study of sodium citrate-stabilized blood plasma of 31 patients aged 22 to 34 years with late (moderate and severe) preeclampsia with a gestation period of more than 34 weeks. Fibrinolysis *in vitro* was stimulated by streptokinase (produced by RUE "Belmedpreparaty"). The results were identified by examining the blood plasma before and after injection of fibrinolysis activator. Quantitative measurement of D-dimer was conducted with a set of reagents "Auto Red D-dimer 700" (Helena Bioscience) involving the use of monoclonal antibodies MA8D3. The studies were conducted using a coagulometer "Sysmex CA-1500" (Sysmex Corporation).

Results. According to the results of the conducted studies, it was found that initially the amount of D-dimer was higher than its upper limit (more than 500 ng/ml) in 14 patients out of 31 (45.2%). After the stimulation of fibrinolysis in plasma, its number increased to 23 (74.2%), while the multiplicity of this marker growth ranged from 0.95 to 14.91, averaging 3.67.

Conclusion. The suggested approach to the quantitative measurement of D-dimer, which involves sample processing with the use of streptokinase allows, in our opinion, to achieve a more complete evaluation of the content of neoantigens specific to this fibrin derivative. The findings allow us to determine a new vector aimed at standardizing such research in clinical practice.

Keywords: D-dimer, intravascular coagulation, fibrinolysis, data analysis

У здоровых людей образование фибрина и последующий фибринолиз являются хорошо сбалансированным процессом, необходимым для сохранения целостности сосудов и их проходимости для крови. Этот физиологический крутооборот фибрина сопровождается низким уровнем продуктов его распада в плазме крови. Однако при различных патологических состояниях, таких как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), тромбоз глубоких вен и легочная эмболия, чрезмерное количество фибрина может приводить к образованию внутрисосудистых тромбов. Последующий за этим фибринолиз, как правило, приводит к значительному нарастанию продуктов распада стабилизированного фибрина (D-димера) в кровотоке [1-4].

«D-димер» – это общий термин, обозначающий целый спектр пептидных фрагментов, образующихся в результате плазмин-опосредованной деградации перекрестно-связанного фибрина. Первый этап образования D-димера включает в себя катализируемое тромбином превращение фибриногена в мономеры фибрина. Фибриноген человека представляет собой растворимый гликопротеин плазмы, состоящий из трех различных пар полипептидных цепей ($\text{A}\alpha$ -, $\text{B}\beta$ - и γ -), соединяющих два внешних D-домена с центральным E-доменом [5, 6]. Тромбин ферментативно расщепляет два кри-

стических сайта полимеризации, расположенных на E-домене, что приводит к образованию высоко взаимодействующих между собой фибрин-мономеров, а также фибринопептидов A и B [1]. Затем мономеры фибрина связывают друг с другом, образуя растворимую сеть [1]. При этом комплекс из растворимых фибрин-полимеров, тромбина и плазменного фактора XIII способствует образованию фактора XIIIa, который катализирует образование ковалентных поперечных связей фибрин-полимера посредством межмолекулярных связей, образующихся между остатками лизина и глутамина, что позволяет образовывать стабильные и неразрывимые сгустки [1, 4]. В дальнейшем фибринолиз приводит к деградации стабилизированных сгустков посредством активации плазмина [4] (рис. 1).

Плазмин активируется из плазминогена тканевым активатором плазминогена (t-РА) на поверхности фибрина и расщепляет фибрин на определенных сайтах [8]. Расщепление как фибриногена, так и фибрина плазмином уравновешивается рядом регуляторов данной ферментативной реакции (ингибитор активатора плазминогена 1 типа – PAI-1, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза – TAFI, α_2 -антиплазмин и α_2 -макрглобулин), функции которых заключаются в ограничении фибринолиза в месте повреждения сосудов [3].

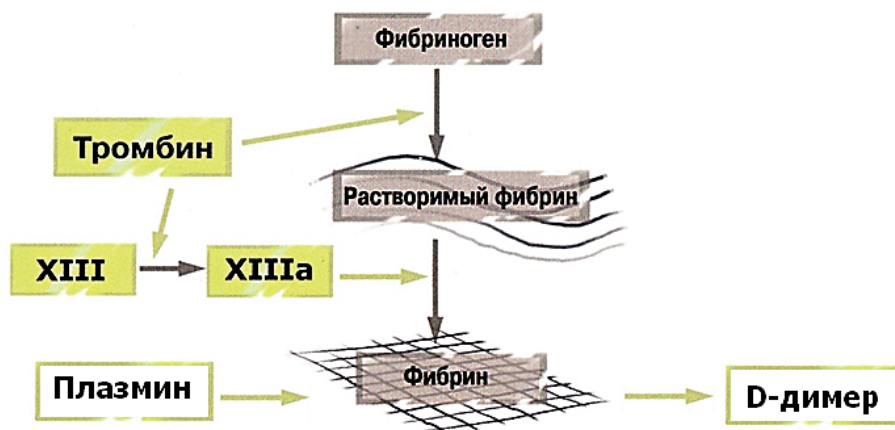


Рисунок 1 - Образование фибрина, роль тромбина и фактора XIII по Lethagen S. [7]

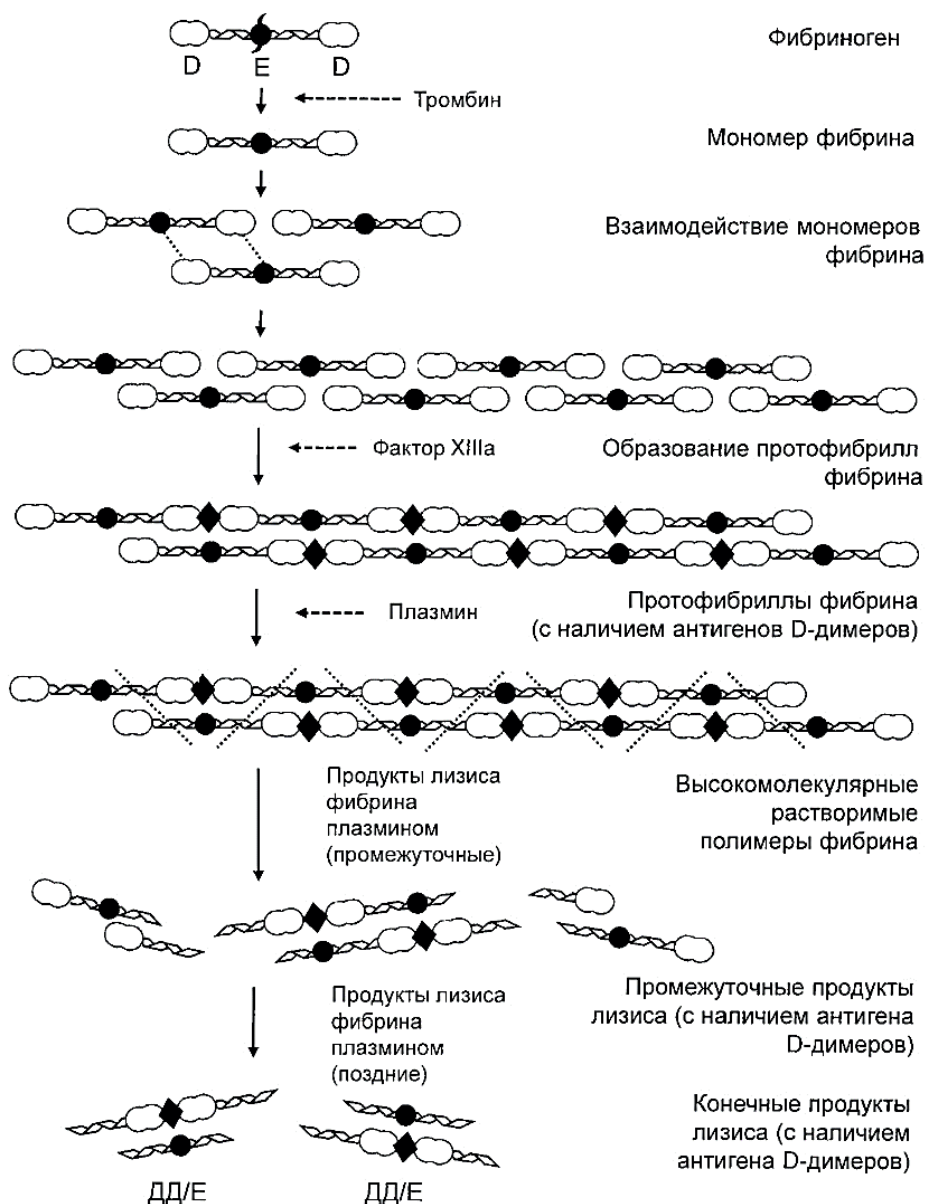


Рисунок 2 - Последовательность формирования производных фибриногена, обладающих неоантигенами D-димера по Adam S. et al. [1] с дополнениями. Обозначения: Д и Е – домены молекулы фибриногена.

Продуктами фибринолиза являются условно обозначаемые как продукты деградации фибрина (ПДФ), обладающие широким спектром молекулярной массы. На первых этапах фибринолиза ПДФ значительны по своей величине. Активированный фибринолиз приводит к образованию комплекса фрагмент D-димер/фрагмент E (DD/E), обладающего двумя ковалентно связанными D-доменами [4]. Вследствие различной степени плазмин-опосредованного протеолиза в образцах плазмы отмечается смесь комплексов фрагментов фибрина, содержащих один или несколько вариантов D-димера, молекулярные массы которых варьируются от 228 кДа (DD/E) до нескольких тысяч кДа (X-олигомеры) [9, 10] (рис. 2).

Термин «D-димер» первоначально использовался для описания конечных продуктов расщепления плазмином (устойчивых к дальнейшему расщеплению плазмином) поперечно-связанного с помощью фактора XIIIa фибринового сгустка - фрагментов DD/E [1, 11]. Однако в общеврачебной практике антиген D-димера, который может быть обнаружен с помощью современных иммунологических анализов, далеко не обязательно является комплексом DD/E [1]. К 2005 году были разработаны более 30 диагностических тест-систем, использующих не менее 20 различных моноклональных антител к неоантигенным эпитопам, свойственных D-димеру, которые образуются при расщеплении фибрина плазмином [12]. Все они имеют различную чувствительность к конечным продуктам фибринолиза.

Разночтения в оценке полученных данных привели к тому, что результаты определения данного маркера стали определять, как в нг/мл (по очищенному фрагменту D-D-E, используемого в качестве калибратора), так и в фибриноген-эквивалентных единицах (Fibrinogen Equivalent Unit - FEU) для методов, использующих в качестве калибратора ПДФ от пациентов, образующихся под действием плазмينا, которые не совпадают между собой [13]. Безусловно, уровень определяемого D-димера может зависеть не только от факта образования сгустка и его лизиса, но и от глубины деградации фибрина. И возможное решение проблемы межлабораторных разночтений может крыться в определенной пробоподготовке исследованных образцов, направленной на максимальное высвобождение из ПДФ конечных продуктов фибринолиза.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось установление, на основе вызванного «терминального» фибринолиза *«in vitro»*, реального уровня D-димера (по содержанию фрагментов D-D-E) в плазме крови у больных с внутрисосудистым свертыванием крови, а также обоснование нового вектора к стандартиза-

ции количественного определения данного анализа в клинической практике.

Материалы и методы

Проведено исследование стабилизированной цитратом натрия плазмы крови 31 пациентки в возрасте от 22 до 34 лет с поздней (средней тяжести и тяжелой) преэклампсией при сроке беременности более 34 недель. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Взятие венозной крови осуществлялось из локтевой вены в пробирки VACUETTE, рассчитанные на 9 мл крови (9NC Coagulation sodium citrate 3,2%). Стабилизированную цитратом натрия кровь центрифугировали при 3000 об/мин (1200 g) в течение 15 мин при комнатной температуре (+18...+25°C). Полученную бедную тромбоцитами плазму (БТП) использовали для проведения исследований в течение первых 2-х часов.

Реагенты и оборудование:

1. Трис-НСI буфер (0,05 М, pH 7,4);
2. Раствор стрептокиназы (производства РУП «Белмедпрепараты») в трис-НСI буфере (0,05 М, pH 7,4), 5000 МЕ/мл;
3. Набор реагентов для количественного определения D-димера (Auto Red D-dimer 700 / Helena Bioscience), с использованием моноклональных антител MA8D3;
4. Автоматический коагулометр Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation);
5. Водяная баня с поддерживаемой температурой +37°C;

Результаты устанавливались при исследовании плазмы крови до и после введения в нее активатора фибринолиза по следующей схеме:

Определение № 1 – в стеклянной пробирке смешивали 1000 мкл БТП и 10 мкл трис-НСI буфера, имеющих комнатную температуру. Смесь выдерживали на водяной бане при +37°C в течение 5 минут, после чего в ней определяли количество D-димера;

Определение № 2 выполняется аналогично № 1, однако трис-НСI буфер заменяли на эквивалентный объем раствора стрептокиназы которая, как известно, в составе комплекса «плазминоген-стрептокиназа», проявляет свою фибринолитическую активность через перевод других молекул плазминогена в активное состояние – плазмин [14].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Проверка вариационных рядов на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилкоксона. Данные расчетов представлены в виде медианы (Me),

95% доверительного интервала (95% ДИ) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили].

Результаты исследования

По итогам проведенных исследований установлено, что исходный уровень D-димера превышал верхний, предельный его уровень (более 500 нг/мл) у 14 пациенток из 31 (45,2%). После

стимуляции в плазме фибринолиза их число увеличилось до 23 (74,2%), при этом кратность прироста данного маркера колебалась от 0,95 до 14,91 (таблица). Результаты статистической обработки данных показали, что средняя величина кратности прироста уровня D-димера составила 3,67, медиана значений - 1,92, 95% ДИ - 1,19-2,99, а интерквартильный размах - 1,04-3,40.

Таблица

Результаты оценки содержания D-димера в плазме крови у больных с внутрисосудистым свертыванием крови в традиционном варианте и после стимуляции фибринолиза «in vitro» стрептокиназой

Наблюдения №	Исходные данные, нг/мл (А)	Данные после инкубации плазмы крови со стрептокиназой, нг/мл (Б)	Кратность прироста значений (А/Б)
1.	154	147	0,95
2.	527	519	0,98
3.	312	312	1,00
4.	308	308	1,00
5.	2064	2101	1,01
6.	511	531	1,04
7.	569	615	1,08
8.	388	423	1,09
9.	160	178	1,10
10.	550	623	1,13
11.	473	588	1,24
12.	1323	1814	1,37
13.	1311	1843	1,40
14.	1285	1955	1,52
15.	773	1326	1,71
16.	66	127	1,92
17.	392	815	2,07
18.	534	1155	2,16
19.	166	380	2,28
20.	473	1237	2,61
21.	1151	3253	2,82
22.	320	1031	3,22
23.	1363	4620	3,38
24.	114	388	3,40
25.	657	3218	4,90
26.	1282	6536	5,09
27.	209	1532	7,33
28.	288	3352	11,63
29.	423	5784	13,67
30.	488	7208	14,77
31.	415	6188	14,91

В частности, в одном из наблюдений (№ 27) исходный уровень D-димера был равен 209 нг/мл, а после высвобождения соответствующих неоантигенов/эпитопов, свойственных D-димеру, в составе X-связанных растворимых олигомеров фибрина, его уровень увеличился до 1532 нг/мл (кратность прироста – 7,33), в другом (№ 31) – это соотношение составило 415/6188 нг/мл (кратность прироста 14,91). В этих случаях (№№ 11,17,20,22,28-31) при исходно «нормальном» значении D-димера обработка плазмы стрептокиназой выявила явное увеличение данного показателя. В то же время, например, в наблюдениях под № 1,3,4,8,9,16,19 и 24 результаты до и после стимуляции фибринолиза «*in vitro*» находились в пределах нормальных значений (до 500 нг/мл).

Заключение

Предложенный подход к количественному определению D-димера, предусматривающий пробоподготовку с использованием стрептокиназы, позволяет, на наш взгляд, достичь более полной оценки содержания неоантигенов, характерных для данного производного фибрина. Ведь, по большому счету, каждый из них – продукт протеолитического действия тромбина и активированного фактора XIII.

Полученные данные свидетельствуют о неоднозначности получаемых результатов при определении D-димера в классическом варианте исполнения метода с точки зрения определения нормы или патологии. Они, вероятно, могут объяснить причины ложно «нормальных» результатов этого показателя при явных клинических проявлениях различных видов внутрисосудистого свертывания крови и способствовать обоснованной антитромботической профилактики и терапии.

Представленные результаты позволяют определить новый вектор, направленный на крайне значимую стандартизацию такого рода исследований в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113:2878-2887. <https://doi:10.1182 / blood-2008-06-165845>
2. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(1):98-103. <https://doi:10.1111 / ijlh.12665>
3. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, et al. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Med*. 2016;47:90-102. <https://doi:10.1093 / labmed / lmw001>

4. Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer testing: laboratory aspects and current issues. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:91-104. https://doi:10.1007 / 978-1-4939-7196-1_7
5. Blomback B. Fibrinogen and fibrin-proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thromb Res*. 1996;83(1):1-75. [https://doi:10.1016/0049-3848\(96\)00111-9](https://doi:10.1016/0049-3848(96)00111-9)
6. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, et al. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(6):605-618. <https://doi:10.1055/s-2000-13216>
7. Летаген С. Гемостаз и геморрагические заболевания. / Пер. с англ. – Москва, 2004:82.
8. Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost*. 2003;89(3):409-419.
9. Gaffney PJ, Lane DA, Kakkar VV, et al. Characterisation of a soluble D dimer-E complex in crosslinked fibrin digests. *Thromb Res*. 1975;7(1):89-99. [https://doi:10.1016/0049-3848\(75\)90127-9](https://doi:10.1016/0049-3848(75)90127-9)
10. Reber G, De Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE, editors. *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013:136-146.
11. Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, et al. Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol*. 1995;90(1):187-194. <https://doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb03399.x>
12. Reber G., de Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. Wiley-Blackwell Publishing, Sheffield, UK. 2009:99-109.
13. Jennings I., Woods TA, Kitchen DP, et al. Laboratory D-dimer measurement: improved agreement between methods through calibration. *Thromb Haemost*. 2007;98:1127-1135. <https://doi:10.1160/th07-05-0377>.
14. Torr S.R., Nachowiak D.A. Plasminogen steal and clot lysis. *American College Cardiology*. 1992;19(5):1085-1090. [https://doi:10.1016/0735-1097\(92\)90300-c](https://doi:10.1016/0735-1097(92)90300-c).

References

1. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113:2878-2887. <https://doi:10.1182 / blood-2008-06-165845>
2. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(1):98-103. <https://doi:10.1111 / ijlh.12665>
3. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, et al. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Med*. 2016;47:90-102. <https://doi:10.1093 / labmed / lmw001>
4. Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer testing: laboratory aspects and current issues.

Methods Mol Biol. 2017;1646:91-104. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_7

5. Blomback B. Fibrinogen and fibrin-proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thromb Res.* 1996;83(1):1-75. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(96\)00111-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(96)00111-9)

6. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, et al. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(6):605-618. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13216>

7. Letagen S. Gemostaz i gemorragicheskie zabolevaniya. / Per. s angl. – Moskva, 2004:82. (In Russ.)

8. Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):409-419.

9. Gaffney PJ, Lane DA, Kakkar VV, et al. Characterisation of a soluble D dimer-E complex in crosslinked fibrin digests. *Thromb Res.* 1975;7(1):89-99. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(75\)90127-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(75)90127-9)

10. Reber G, De Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE, editors. *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013:136-146.

11. Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, et al. Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol.* 1995;90(1):187-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb03399.x>

12. Reber G., de Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. Wiley-Blackwell Publishing, Sheffield, UK. 2009:99-109.

13. Jennings I., Woods TA, Kitchen DP, et al. Laboratory D-dimer measurement: improved agreement between methods through calibration. *Thromb Haemost.* 2007;98:1127-1135. <https://doi.org/10.1160/th07-05-0377>.

14. Torr S.R., Nachowiak D.A. Plasminogen steal and clot lysis. *American College Cardiology.* 1992;19(5):1085-1090. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90300-c](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90300-c).

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор, зав. лабораторией гемостаза института клинической медицины Алтайского государственного медицинского университета; директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2.

Тел.: (3852) 689800.

E-mail: xyzan@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Информация об авторах

Кудинова Ирина Юрьевна, к.м.н., врач-гематолог, КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, корп. 2.

Тел.: 8 905 989 76 62

E-mail: kafedra_t@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7273-8771>

Трухина Дина Анатольевна, врач лаборатории патологии гемостаза, КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, корп. 2.

Тел. 8 605 989 94 02.

E-mail: dina.truhina@yandex.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-9504-3876>

Contact information

Author responsible for correspondence: Momot Andrey Pavlovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Hemostasis Laboratory, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University; Director of Altai Branch of FSBI "National Medical Research Center of Hematology", Ministry of Health of Russia, Barnaul.

656045, Barnaul, Lyapidevskogo st, 1/2.

Tel.: (3852) 689800.

E-mail: xyzan@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Authors' information

Kudinova Irina Yurievna, Candidate of Medical Sciences, Haematologist, Regional Clinical Hospital, Barnaul.

656045, Barnaul, Lyapidevskogo st, 1/2.

Tel.: 8 905 989 76 62

E-mail: kafedra_t@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7273-8771>

Trukhina Dina Anatolievna, Doctor, Laboratory of Hemostasis Pathology, Regional Clinical Hospital, Barnaul.

656045, Barnaul, Lyapidevskogo st, 1/2.

Tel. 8 605 989 94 02.

E-mail: dina.truhina@yandex.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-9504-3876>

Поступила в редакцию 14.10.2021

Принята к публикации 12.11.2021

Для цитирования: Момот А.П., Кудинова И.Ю., Трухина Д.А. Проблемные вопросы, связанные с определением уровня D-димера и стандартизацией оценки данного маркера при внутрисосудистом свертывании крови. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 88-94.

Citation: Momot A.P., Kudinova I.Yu., Trukhina D.A. Challenges Related to the measurement of D-dimer level and standardization of the evaluation of this marker in intravascular coagulation. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 88-94. (In Russ.)