

УДК 616.153.962.4-074:616.988
DOI 10.31684/25418475-2023-2-79

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ D-ДИМЕРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С COVID-19 НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

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

656024, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Момот Д.А.¹, Мамаев А.Н.², Николаева М.Г.^{1,2}, Момот А.П.^{1,2}, Кудинов А.В.², Неймарк М.И.¹

Резюме

Введение. Пандемия, связанная с распространением новой вирусной инфекции SARS-CoV-2, показала усиление профессионального интереса к маркерной роли D-димера - в качестве показателя, отражающего не только интенсивность гемостатических и фибринолитических реакций, но и имеющего прогностическое значение. Между тем его определение до сих пор не стандартизировано, что связано, как известно, и с зависимостью получаемых данных от степени завершенности лизиса стабилизированного фибрина в сосудистом русле.

Цель. Заключалась в сравнении результатов определения уровня D-димера в плазме крови в традиционной и новой постановке при обследовании больных с тяжелым течением инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Работа предусматривала исследование стабилизированной цитратом натрия плазмы крови 90 пациентов с тяжелой формой COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке, в первые сутки госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Летальность в течение 14 дней пребывания в ОРИТ составила 50%. В контрольную группу вошли 78 практически здоровых людей. Количественное определение D-димера в плазме крови осуществляли с помощью набора реагентов «Auto Red D-dimer 700» (Helena Bioscience) и коагулометра «Sysmex CA-1500» (Sysmex Corporation). Фибринолиз «in vitro» стимулировали стрептокиназой во время пробоподготовки. Оценка проводилась по данным, полученным при исследовании плазмы крови как до, так и после введения в нее данного активатора фибринолиза.

Результаты. Найдено, что уровень D-димера (по классическому варианту определения) превышал предельное его значение (более 300 нг/мл) у 61 пациента из 90 (67,8%). После стимуляции в плазме фибринолиза стрептокиназой их число увеличилось до 66 (73,3%). Содержание D-димера при фатальном исходе было выше по сравнению с данными в группе выживших на 143,6% (при классическом методе; $p=0,2355$), а в случаях применения нового подхода с использованием стрептокиназы - на 181,2% ($p=0,0257$). В каждом пятом случае с летальным исходом концентрация D-димера при использовании стрептокиназы увеличивалась более чем в 2 раза от исходного показателя (полученного по классическому варианту исследования).

Заключение. Рассматриваемый подход к количественному определению D-димера, предусматривающий использование стрептокиназы, позволяет достичь более объективных данных о содержании неоантигенов в плазме крови, связанных с D-димером. Представленные результаты определяют вероятный вектор, направленный на стандартизацию такого рода исследований в клинической практике, в том числе при определении тактики лечения больных с инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: D-димер, инфекция COVID-19, внутрисосудистое свертывание крови, фибринолиз, анализ полученных данных.

ADVANCING PLASMA D-DIMER LEVEL DETERMINATION: AN APPLICABILITY ANALYSIS FOR COVID-19 PATIENTS AT THE HOSPITAL STAGE

¹Altai State Medical University, Barnaul

656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40

²National Medical Research Center for Hematology, Barnaul

656024, Altai Krai, Barnaul, Lyapidevskogo Street, 1

Momot D.A.¹, Mamaev A.N.², Nikolaeva M.G.^{1,2}, Momot A.P.^{1,2}, Kudinov A.V.², Neimark M.I.¹

Abstract

Introduction. The outbreak of the novel viral infection SARS-CoV-2 and its associated pandemic has generated significant interest among professionals regarding the role of D-dimer as a marker. D-dimer not only reflects the intensity of hemostatic and fibrinolytic reactions but also holds prognostic value. However, the standardization of D-dimer determination remains elusive, as the findings are known to depend on the completeness of fibrinolysis in the vasculature.

Objective. This study aims to investigate the objective values of D-dimer levels, taking into consideration the concentration of its terminal fragments in plasma, specifically in patients with intravascular thrombosis associated with coronavirus infection.

Materials and Methods. The study involved the examination of sodium citrate-stabilized plasma from 90 patients with severe COVID-19 who required respiratory support upon admission to the intensive care unit (ICU). The ICU mortality rate was 50% within 14 days. Additionally, a control group of 78 healthy individuals was included. The quantitative determination of D-dimer in human plasma was conducted using the Auto Red D-Dimer 700 (Helena Bioscience) and Sysmex CA1500 coagulation analyzer (Sysmex Corporation). Fibrinolysis was stimulated *in vitro* by streptokinase during sample preparation. The assessment was based on the analysis of blood plasma before and after the administration of the fibrinolysis activator.

Results. Using the classical method of determination, D-dimer levels exceeded the cut-off value (300 ng/ml) in 61 out of 90 patients (67.8%). After fibrinolysis stimulation with streptokinase, this number increased to 66 (73.3%). Compared to the survival group, the fatal outcome group exhibited a 143.6% higher D-dimer level using the classical approach ($p=0.2355$). With the new approach involving streptokinase, the increase was 181.2% ($p=0.0257$). In one-fifth of fatal cases, the streptokinase-induced D-dimer concentration was more than twice the baseline obtained through the classical approach.

Conclusion. The proposed approach for quantitatively determining D-dimer, which incorporates the use of streptokinase, provides more accurate data regarding the plasma concentration of D-dimer neoantigens. These findings establish a potential direction for standardizing such studies in clinical practice, particularly for determining treatment strategies for patients with COVID-19.

Keywords: D-dimer, Covid-19 infection, intravascular coagulation, fibrinolysis, analysis of the findings

Введение

Первый случай заболевания коронавирусной инфекцией (COVID-19, coronavirus disease 2019) был зарегистрирован в декабре 2019 года в провинции Ухань, Китай. После этого инфекция быстро распространилась по 200 странам в течение нескольких месяцев. У большинства пациентов с COVID-19 симптомов не наблюдается, и госпитализация не требуется. Однако иногда, после инкубационного периода в течение 2-14 дней могут появиться соответствующие симптомы, включая одышку, лихорадку, кашель [1]. Ранее проведенные исследования показали, что в некоторых случаях наблюдается развитие тяжелой пневмонии, приводящей к гипоксии и дыхательной дисфункции. В наиболее тяжелых случаях возникает острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность, наряду с различными отклонениями лабораторных показателей от нормы, таких как лейкопения, тромбоцитопения, гиперкоагуляционное состояние и повышенный уровень D-димера, при которых часто требуется госпитализация в ОРИТ [2, 3].

Коронавирусная инфекция признана ВОЗ глобальной пандемией [4] и представляет собой заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). Эта инфекция носит непредсказуемый характер по своим исходам, что предопределяет необходимость поиска критериев для раннего выделения группы больных высокого риска по возникновению неблагоприятного исхода для коррекции тактики лечения. Последние рекомендации Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) предполагают необходимость учета и рассмотрения врачами содержания D-димера у пациентов с COVID-19 в качестве биомаркера для прогнозирования тяжести заболевания и исхода [5].

D-димер представляет собой сложную белковую молекулу, которая образуется в процессе опосредованной плазмином деградации перекрестно-связанного (стабилизированного)

фибрина. Первоначально молекулы фибрина формируются после вызванного тромбином расщепления фибриногена в виде растворимых протофибрилл [6] (рис. 1). Тромбин одновременно активирует связанный с фибриногеном плазменный фактор XIII. Комплекс молекул тромбина, плазменного фактора XIII и полимеров фибрина совместно запускает образование фактора XIIIa [7]. Плазменный фактор XIIIa играет важную роль в перекрестном связывании молекул фибрина. На следующем этапе плазминоген взаимодействует с фибрином, что приводит к образованию плазмина, который деградирует стабилизированный фибрин на продукты с различной молекулярной массой, известные как продукты деградации фибриногена (ПДФ). Плазмин также способен вызвать терминальный лизис стабилизированного фибрина на растворимые фрагменты, которые содержат фрагменты DDE. Другими словами, фрагмент DDE представляет собой молекулу D-димера, которая нековалентно связана с фрагментом E. Плазмин далее может расщеплять фрагмент DDE на фрагменты DD и E, которые водорастворимы и циркулируют в плазме до тех пор, пока не будут выведены ретикулоэндотелиальной системой и почками [7]. Примечательно, что период полувыведения D-димера, циркулирующего в плазме крови, составляет около 8 часов и может быть обнаружен в крови только через 2 часа после образования тромба [8]. Образование D-димера происходит только во время генерации и, одновременно, растворения стабилизированного фибрина, что характерно для активации коагуляции с подключением фибринолиза. Следовательно, молекулы D-димера служат прямым маркером этих событий, а также косвенным маркером тромботической активности.

В то же время считается, что определение данного показателя до сих пор не стандартизировано, разные клиники получают мало сопоставимые между собой результаты, что связано, очевидно, с использованием различных моноклональных антител, специфичных к D-димеру,

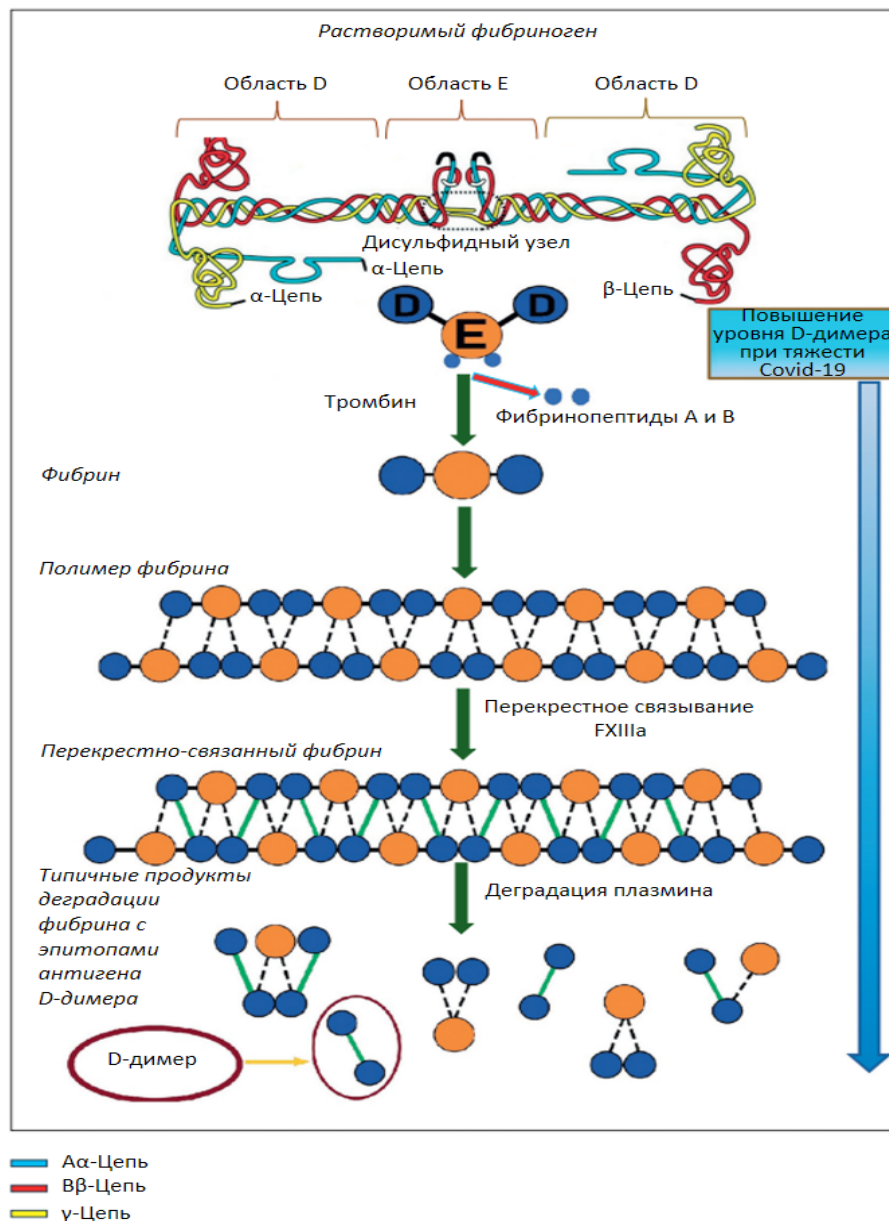


Рисунок 1. Схематическое изображение фибриновых структур фибриногена человека (А) и фибриновых волокон (В). Приведено по Nasif et al. [9].

отсутствием его международного стандарта и, что главное, зависимости результатов исследования от степени лизиса стабилизированного фибрина плазмином в кровотоке в тех или иных случаях [7].

Ранее нами был предложен новый методический подход, направленный на более полный и объективный учет содержания в плазме крови неоантигенов (эпитопов), свойственных данному производному фибрина [10]. Последнее достигалось предварительной пробоподготовкой плазмы крови с использованием стрептокиназы (с достижением терминального фибринолиза «*in vitro*»), что имеет отличия от одностороннего подхода, предусматривающего использование тканевого активатора плазминогена - t-PA [11].

Цель работы. Заключалась в сравнении результатов определения уровня D-димера в

плазме крови в традиционной и новой постановке при обследовании больных с тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование на двух клинических базах - ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования МЗ РФ» и КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н.П. Гулла» (г. Барнаул) (рис. 2). Ранее данные этого исследования были нами частично опубликованы [12, 13]. В рамках настоящей работы был приведен анализ данных у 90 больных в возрасте от 35 до 78 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19 в первый день госпитализации в ОРИТ.

В качестве контрольной группы были обследованы 78 практически здоровых людей в возрасте 22-26 лет.



Рисунок 2. Дизайн исследования

Получение исследуемых образцов. Взятие венозной крови осуществлялось натошак из локтевой вены в пробирки VACUETTE с буферным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 (9NC Coagulation sodium citrate 3,2%). Кровь центрифугировали при 2500 g в течение 15 мин при комнатной температуре, в результате подготавливали бедную тромбоцитами плазму (БТП), которую использовали для проведения исследований в течение первых 2-х часов, часть же ее замораживали при температуре - 40°C и хранили до трех месяцев в низкотемпературном холодильнике MDF-192 (Sanyo, Япония).

Количественная оценка D-димера осуществлялась с помощью набора реагентов «Auto Red D-dimer 700» (Helena Bioscience, Великобритания), предусматривающего использование моноклональных антител MA8D3. Исследования проводились на автоматическом коагулометре «Sysmex CA-1500» (Sysmex Corporation, Япония). Результаты оценки содержания D-димера включали в себя исследование плазмы крови в день забора крови, а также размороженных образцах до и после введения в нее активатора фибринолиза (стрептокиназы) по следующей схеме:

А. Определение по классическому варианту - в пробирке смешивали 500 мкл плазмы крови и 10 мкл буфера (трис-HCl, 0,05 М, pH 7,4). Смесь выдерживали на водяной бане при +37°C в течение 10 мин, после чего в нее вносили 10 мкл аprotинина (Гордокс, разведенный в 0,9% растворе хлорида натрия до концентрации 2500 КИЕ/мл, производства фирмы Гедеон Рихтер, Венгрия), после чего в ней определяли количество D-димера;

Б. Определение в новом варианте выполнялось аналогично варианту А, однако буфер заменялся на эквивалентный объем раствора стрептокиназы («Белмедпрепараты», 10000 МЕ/мл), что по ряду параметров отличалось от описанной нами ранее методики [10].

Статистическую обработку данных проводили с использованием обеспечения MedCalc Version 17.9.7. Данные расчетов представлены в виде медианы (Me), 95% доверительного интервала (95% ДИ) и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Результаты и обсуждение

В первую очередь найдено, что содержание D-димера в плазме крови было практически одинаковым при выполнении исследований в свежеполученной плазме и ее замороженном аналоге, что свидетельствовало об отсутствии влияния на результаты низкотемпературного хранения образцов (табл.).

При сравнении данных, полученных у больных с контрольными значениями, установлено ожидаемое для данной патологии многократное увеличение концентрации D-димера в плазме крови в 6,8-11,7 раза ($p < 0,001$), свойственное рассматриваемой патологии. Кроме того, найдено, что уровень D-димера (по определению в классическом варианте) превышал верхний, допустимый предел его значения (300 нг/мл) у 61 пациента из 90 (67,8%). После стимуляции в плазме фибринолиза на этапе пробоподготовки число таких больных увеличилось до 66 (73,3%).

После стратификации больных определено, что уровень D-димера при фатальном исходе был выше (по Me) по сравнению с данными в группе выживших больных на 143,6% - при классическом методе анализа ($p = 0,2355$), а в случаях применения нового подхода - на 181,2% ($p = 0,0257$).

Примечательно, что в 9 из 45 случаев наблюдений у пациентов с летальным исходом (20,0%) концентрация этого маркера становилась более чем в два раза выше при использовании нового метода в сравнении с классическим. В частности, определены случаи, когда предварительно полученные результаты увеличивались с 261 до

Таблица

Уровень D-димера (в нг/мл) у практически здоровых людей и больных с тяжелым течением COVID-19 в первые сутки госпитализации в ОРИТ

Показатель	n	Me	95% DI	Q1; Q3
<i>Данные, полученные при обследовании практически здоровых людей</i>				
D-димер (в день получения крови)	76	63,0	52,0 - 74,0	40,5; 91,0
D-димер (без стрептокиназы)	78	72,0	63,0 - 81,1	50,0; 93,0
D-димер (после стрептокиназы)	78	120,0	85,7 - 132,3	75,0; 189,0
<i>Все пациенты с COVID-19 вне зависимости от исхода</i>				
D-димер (в день получения крови)	88	516,0	348,3-797,0	247,0; 1440,0
D-димер (без стрептокиназы)	90	557,0	374,6 - 726,0	240,0; 1325,0
D-димер (после стрептокиназы)	90	696,0	485,9 - 906,0	290,0; 1420,0
<i>Выжившие пациенты с COVID-19</i>				
D-димер (в день получения крови)	43	451,0	300,7 - 792,9	212,0; 1057,7
D-димер (без стрептокиназы)	45	489,0	304,0 - 648,6	195,0; 960,2
D-димер (после стрептокиназы)	45	485,0	367,6 - 725,4	199,2; 974,2
Коэффициент прироста	45	1,01	0,95 - 1,06	0,93; 1,14
<i>Пациенты с летальным исходом с COVID-19</i>				
D-димер (в день получения крови)	45	737,0	296,4 - 1004,1	270,7; 1683,5
D-димер (без стрептокиназы)	45	702,0	401,0 - 1209,4	264,0; 1523,5
D-димер (после стрептокиназы)	45	879,0	666,6 - 1421,6	346,2; 1711,2

650 нг/мл (в 2,5 раза), с 254 до 730 нг/мл (в 2,9 раза), с 481 до 1432 нг/мл (в 3,0 раза), а также с 561 до 5253 нг/мл (в 9,4 раза).

Данные результаты могут иметь принципиальное значение, учитывая данные, которые были недавно представлены рядом зарубежных исследователей. В 2020 году Guan *et al.* привели итоги большого ретроспективного исследования, которое указало на корреляцию высоких уровней D-димера с тяжестью состояния у пациентов с COVID-19 [14]. Установив пороговую точку маркера более 500 нг/мл, авторы сообщили, что значительно более высокая доля инфицированных новым коронавирусом пациентов с тяжелым течением заболевания демонстрировали аномально высокие уровни D-димера, в отличие от пациентов с легким или умеренным течением инфекции ($p=0,002$). Этому соответствовала позиция Tang *et al.*, согласно которой у пациентов с COVID-19 с тяжелой степенью заболевания уровень D-димера определялся примерно в 3,5 раза выше по сравнению с более легким течением болезни [15]. В этом же ключе высказывались и другие авторы [16-18]. Последними определено также то, что уровни D-димера у пациентов с тяжелым течением COVID-19 более чем в два раза ниже по сравнению с уровнями D-димера у впоследствии умерших паци-

ентов, что отражает прогностическое значение рассматриваемого показателя.

Представленные экспериментальные данные не претендуют на размышления о важной роли уровня D-димера как прогностического маркера при инфекции COVID-19, но, возможно, вносят новое видение в рассмотрение обсуждаемого вопроса, когда концентрация показателя с помощью вновь предложенного метода в тех или иных случаях болезни может быть неожиданной и потенциально значимой для внесения корректив в лечение этой группы больных.

Выводы

Очевидно, что уровни D-димера прямо связаны с тяжестью заболевания и прогнозированием исходов у пациентов с COVID-19. Рассматриваемый подход к количественному определению D-димера, предусматривающий пробоподготовку с использованием стрептокиназы, позволяет достичь более объективных данных о содержании неоантигенов в плазме крови, связанных с D-димером. Представленные результаты определяют вероятный вектор, направленный на стандартизацию такого рода исследований в клинической практике, в том числе и при уточнении тактики лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Vidali S., Morosetti D., Cossu E. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Research*. 2020; 1(6): 00260–02020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00260-2020>
2. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75: 2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323: 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
4. Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clinical Immunology*. 2020; 215: 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
5. IFCC Information Guide on COVID-19. <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/-2020>
6. Doolittle R.F., Pandi L. Probing the beta-chain hole of fibrinogen with synthetic peptides that differ at their amino termini. *Biochemistry*. 2007; 46: 10033–10038. <https://doi.org/10.1021/bi7010916>
7. Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009; 113: 2878–2887. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-165845>
8. Mager J.J., Schutgens R.E., Haas F.J., Westermann C.J., Biesma D.H. The early course of D-dimer concentration following pulmonary artery embolization. *Thromb Haemost*. 2001; 86(6): 1578–1579. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1616766>
9. Nasif W.A., El-Moursy Ali A.S., Hasan Mukhtar M., Alhuzali A.M.H., Yahya Alnashri Y.A., Ahmed Gadah Z.I., Edrees E.A.A., Albarakati H.A.M., Muhji Aloufi H.S. Elucidating the Correlation of D-Dimer Levels with COVID-19 Severity: A Scoping Review. *Anemia*. 2022; 8(2022): 9104209. <https://doi.org/10.1155/2022/9104209>
10. 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; 24(4): 88–94. <https://doi.org/10.31684/25418475-2021-4-88>
11. Миршахи Б.Ш.С. (FR), Сория Д. (FR) Диагностика тромбоэмболических заболеваний вен путем определения содержания D-димеров и растворимого фибрина. Патент № 2475760. Заявка 2008142147/15 от 03.05.2007. Патентообладатель: Диагностика Стаго (FR), Ассистанс Паблик-Хопитакс де Париж (FR). Оpubл. 20.02.2013. – 23 с.
12. Неймарк М.И., Эпп Д.П., Николаева М.Г., Момот А.П., Проскурин С.Н., Каркавина А.Н., Концеба В.В., Мекшун С.М. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

в генезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19(3): 15–24. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-3-15-24>

13. Неймарк М.И., Момот А.П., Николаева М.Г., Мамаев А.Н., Проскурин С.Н., Логвинов П.В., Каркавина А.Н., Эпп Д.П., Романов В.В. Анализ связи нарушений гемостаза со степенью выраженности дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19: проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2023; 2: 77–90. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-77-90>

14. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; 220(382): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

15. Tang N., Li D., Wang X. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18: 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

16. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

17. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

18. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

References

1. Vidali S., Morosetti D., Cossu E. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Research*. 2020; 1(6): 00260–02020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00260-2020>
2. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75: 2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323: 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
4. Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clinical Immunology*. 2020; 215: 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
5. IFCC Information Guide on COVID-19. <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/-2020>
6. Doolittle R.F., Pandi L. Probing the beta-chain hole of fibrinogen with synthetic peptides that differ at their amino termini. *Biochemistry*. 2007; 46: 10033–10038. <https://doi.org/10.1021/bi7010916>
7. Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-dimer

antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009; 113: 2878–2887. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-165845>.

8. Mager J.J., Schutgens R.E., Haas F.J., Westermann C.J., Biesma D.H. The early course of D-dimer concentration following pulmonary artery embolization. *Thromb Haemost.* 2001; 86(6): 1578–1579. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1616766>

9. Nasif W.A., El-Moursy Ali A.S., Hasan Mukhtar M., Alhuzali A.M.H., Yahya Alnashri Y.A., Ahmed Gadah Z.I., Edrees E.A.A., Albarakati H.A.M., Muhji Aloufi H.S. Elucidating the Correlation of D-Dimer Levels with COVID-19 Severity: A Scoping Review. *Anemia*. 2022; 8(2022): 9104209. doi: 10.1155/2022/9104209.

10. Momot A.P., Kudinova I.Y., Truhina D.A. Problematic issues related to the determination of the D-dimer level and standardization of the assessment of this marker in intravascular coagulation. *Byulleten' medicinskoj nauki*. 2021; 24(4): 88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.31684/25418475-2021-4-88>

11. Mirshahi B.S.H.S. (FR), Soria D. (FR) Diagnostika tromboembolicheskikh zabolevanij ven putem opredeleniya soderzhaniya D-dimerov i rastvorimogo fibrin. Patent № 2475760. Zayavka 2008142147/15 ot 03.05.2007. Patentoobladatel': Diagnostika Stago (FR), Assistans Pablik-Hopitaks de Parizh (FR). Opubl. 20.02.2013. – 23 s. (In Russ.)

12. Nejmark M.I., Epp D.P., Nikolaeva M.G., Momot A.P., Proskurin S.N., Karkavina A.N., Konceba V.V., Mekshun S.M. The role of vascular-platelet hemostasis disorders in the genesis of respiratory failure in patients with COVID-19. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2022; 19(3): 15–24. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-3-15-24>. (In Russ.)

13. Nejmark M.I., Momot A.P., Nikolaeva M.G., Mamaev A.N., Proskurin S.N., Logvinov P.V., Karkavina A.N., Epp D.P., Romanov V.V. Analysis of the relationship of hemostasis disorders with the severity of respiratory failure in patients with COVID-19: a prospective observational study. *Vestnik intensivnoj terapii im. A.I. Saltanova*. 2023; 2: 77–90. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-77-90>. (In Russ.)

14. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; 220(382): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

15. Tang N., Li D., Wang X. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18: 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

16. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

17. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

18. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Момот Дмитрий Андреевич, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. E-mail: momot_da@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-7692-5048>

Информация об авторах

Мамаев Андрей Николаевич, д.м.н., старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул. <https://orcid.org/0000-0002-3313-7295> E-mail: amamaev@yandex.ru

Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул; старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул. E-mail: nikolmg@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>

Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; заведующий лабораторией гемостаза института клинической медицины, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул. E-mail: xyzan@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Кудинов Алексей Владимирович, к.б.н., научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», г. Барнаул. <https://orcid.org/0000-0002-0967-6117> E-mail: kudinovalexej@gmail.com

Неймарк Михаил Израилевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул. <https://orcid.org/0000-0001-9135-6392> E-mail: mineimark@mail.ru

Contact information

Corresponding author: Dmitry A. Momot, Assistant of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University, Barnaul. 656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40. E-mail: momot_da@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-7692-5048>

Author information

Andrey N. Mamaev, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Altai branch of the National Med-

ical Research Center of Hematology, Barnaul.
<https://orcid.org/0000-0002-3313-7295>
E-mail: amamaev@yandex.ru

Maria G. Nikolaeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul; Senior Research Associate, Altai branch of the National Medical Research Center of Hematology, Barnaul.
E-mail: nikolmg@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>

Andrey P. Momot, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Altai branch of the National Medical Research Center of Hematology, Barnaul; Head of the Hemostasis Laboratory, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul.
E-mail: xyzan@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Aleksey V. Kudinov, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Altai Branch of the National Medical Research Center of Hematology, Barnaul.
<https://orcid.org/0000-0002-0967-6117>
E-mail: kudinovalexej@gmail.com

Mikhail I. Neimark, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.
<https://orcid.org/0000-0001-9135-6392>
E-mail: mineimark@mail.ru

Поступила в редакцию 09.04.2023

Принята к публикации 18.05.2023

Для цитирования: Момот Д.А., Мамаев А.Н., Николаева М.Г., Момот А.П., Кудinov А.В., Неймарк М.И. Анализ возможностей применения нового метода определения уровня Д-димера в плазме крови у больных с COVID-19 на госпитальном этапе. *Бюллетень медицинской науки*. 2023; 2(30): 79-86. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-79>

Citation: Momot D.A., Mamaev A.N., Nikolaeva M.G., Momot A.P., Kudinov A.V., Neimark M.I. Advancing plasma D-dimer level determination: an applicability analysis for COVID-19 patients at the hospital stage. *Bulletin of Medical Science*. 2023; 2(30): 79-86. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-79> (In Russ.)