

ПРОБЛЕМЫ СОПОСТАВИМОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ Д-ДИМЕРА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Момот Д.А. ORCID ID 0000-0002-7692-5048,

²Кудинов А.В. ORCID ID 0000-0002-0967-6117,

^{1, 2}Мамаев А.Н. ORCID ID 0000-0002-3313-7295, ¹Терехов С.С.,

¹Шахматов И.И. ORCID ID 0000-0002-0979-8560,

^{1, 2}Момот А.П. ORCID ID 0000-0002-8413-5484

¹Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Российская Федерация, e-mail: xyzan@yandex.ru;

²Алтайский филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Российская Федерация.

Исследование посвящено анализу сопоставимости результатов измерения Д-димера – ключевого маркера тромботических осложнений, особенно актуального в период пандемии COVID-19. Цель исследования – изучить подходы российских лабораторий к измерению концентрации Д-димера и оценить сопоставимость результатов, получаемых с использованием различных коммерческих тест-систем на образцах плазмы с известной концентрацией Д-димера. Были подготовлены образцы плазмы крови с различными уровнями Д-димера. Плазма с высокой концентрацией маркера получена от пациентов с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, тромбоэмболией легочной артерии и тромбозом глубоких вен, нормальная плазма – от условно здоровых доноров. Путем последовательных разведений сформированы четыре контрольные точки (250, 500, 2000 и 4000 нг/мл). Образцы были направлены для анализа в 61 клинико-диагностическую лабораторию из 34 регионов России; измерения выполнялись в условиях реальной практики с использованием различных коммерческих тест-систем. Параллельно участники заполняли анкету о применении теста, наличии ежедневного контроля качества и используемых пороговых значениях. По результатам полученных измерений выявлены значительные расхождения – до 168 % между тест-системами, использующими разные единицы измерения. Установлено, что стандартные правила пересчета единиц не устраняют этих различий. Только 82,7 % лабораторий проводят ежедневный контроль качества, однако его внедрение достоверно снижает внутри- и межлабораторную вариабельность. Проведенное исследование подтвердило актуальность проблемы межсистемной вариабельности результатов измерения Д-димера. Применение методов гармонизации данных, основанных на математическом сопоставлении и использовании коэффициентов пересчета, рассматривается как перспективный подход для повышения сопоставимости результатов и унификации интерпретации показателей в лабораторной практике России.

Ключевые слова: система гемостаза, Д-димер, единицы измерения, межлабораторная вариация, внутрилабораторная вариация, контроль качества, стандартный образец, гармонизация результатов измерения.

ISSUES IN THE COMPARABILITY OF D-DIMER CONCENTRATION MEASUREMENTS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

¹Momot D.A. ORCID ID 0000-0002-7692-5048,

²Kudinov A.V. ORCID ID 0000-0002-0967-6117,

^{1, 2}Mamaev A.N. ORCID ID 0000-0002-3313-7295, ¹Terekhov S.S.,

¹Shahmatov I.I. ORCID ID 0000-0002-0979-8560,

^{1, 2}Momot A.P. ORCID ID 0000-0002-8413-5484

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Altai State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russian Federation, e-mail: xyzan@yandex.ru;

²Altai Branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Hematology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russian Federation.

The study is devoted to the analysis of the comparability of the measurement results of the D-dimer, a key marker of thrombotic complications, especially relevant during the COVID-19 pandemic. The purpose of the study. To study the approaches of Russian laboratories to measuring the concentration of D-dimer and to evaluate

the comparability of the results obtained using various commercial test systems on plasma samples with known concentrations of D-dimer. Blood plasma samples with different levels of D-dimer were prepared. Plasma with a high concentration of the marker was obtained from patients with disseminated intravascular coagulation, pulmonary embolism and deep vein thrombosis, while normal plasma was obtained from conditionally healthy donors. Four control points (250, 500, 2000, and 4000 ng/ml) were formed by successive dilutions. The samples were sent for analysis to 61 clinical diagnostic laboratories from 34 regions of Russia; measurements were performed in real-world practice using various commercial test systems. At the same time, the participants filled out a questionnaire on the application of the test, the availability of daily quality control and the thresholds used. According to the results of the measurements, significant discrepancies were revealed – up to 168 % between test systems using different units of measurement. It has been established that the standard rules for unit conversion do not eliminate these differences. Only 82.7 % of laboratories carry out daily quality control, however, its implementation significantly reduces intra- and interlaboratory variability. The research conducted has confirmed the relevance of the problem of intersystem variability of D-dimer measurement results. The use of data harmonization methods based on mathematical comparison and the use of conversion coefficients is considered as a promising approach to improve the comparability of results and unify the interpretation of indicators in laboratory practice in Russia.

Keywords: hemostasis system, D-dimer, measurement units, inter-laboratory variation, intra-laboratory variation, quality control, reference material, harmonization of measurement results.

Введение

Определение концентрации Д-димера в качестве маркера активации коагуляции и фибринолиза было введено в клиническую практику более 40 лет назад [1]. На сегодняшний день измерение данного маркера стало важным условием диагностики тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [2–4]. Кроме того, он используется для распознавания ДВС-синдрома и контроля за эффективностью антикоагулянтной терапии [5, 6], получив еще большую актуальность на фоне распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Большое значение Д-димера как маркера тромбообразования и его широкое применение, в том числе в автоматизированных методах измерения, способствовало появлению большого количества различных коммерческих тест-систем для его определения. Однако в связи с этим появилась проблема сопоставимости получаемых результатов при применении тест-систем различных фирм-производителей. Возникновение данной проблемы обусловлено целым рядом причин. С одной стороны, к этому привело использование фирмами-производителями моноклональных антител с различной чувствительностью и специфичностью к данному производному стабилизированного фибрину, что препятствует получению сопоставимых результатов при исследовании одного и того же образца плазмы крови. С другой стороны, получаемые результаты тестирования зависят от гетерогенности структуры самого аналита, так называемого D-димера. Как известно, последний представляет собой неоднородную смесь продуктов распада фибрину, возникающих в результате многостадийной деградации поперечно-сшитого фибрину плазмином с появлением продуктов широкого диапазона молекулярных масс и структур (рис. 1).

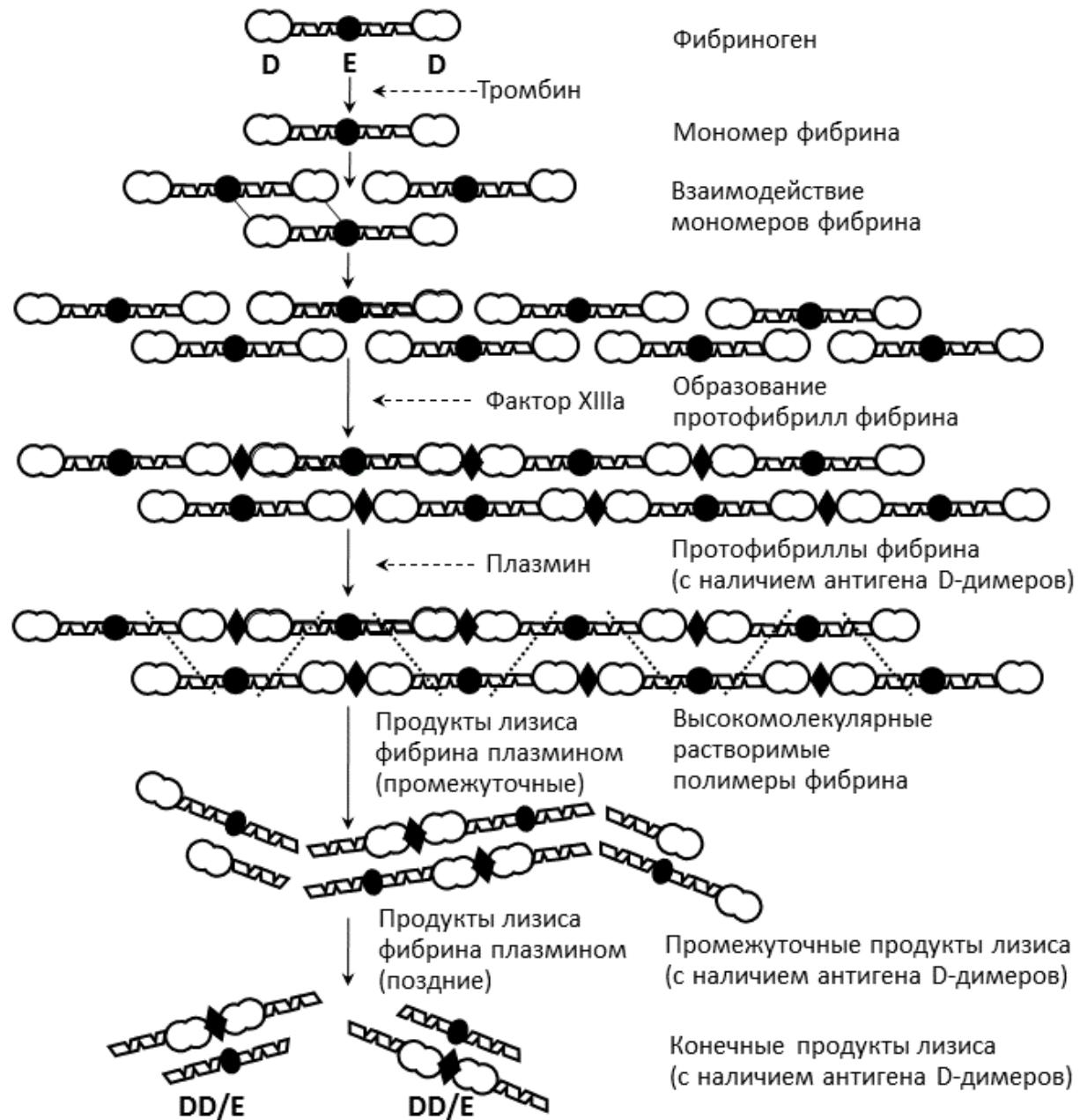


Рис. 1. Последовательность формирования разнообразных производных фибриногена, обладающих неоантителами D-димера

Примечание: составлен авторами на основе источника [7]

В совокупности с отличающимися характеристиками используемых разными производителями антител (чувствительностью и специфичностью) это вносит дополнительный вклад в несопоставимость результатов [7, 8] (рис. 2).

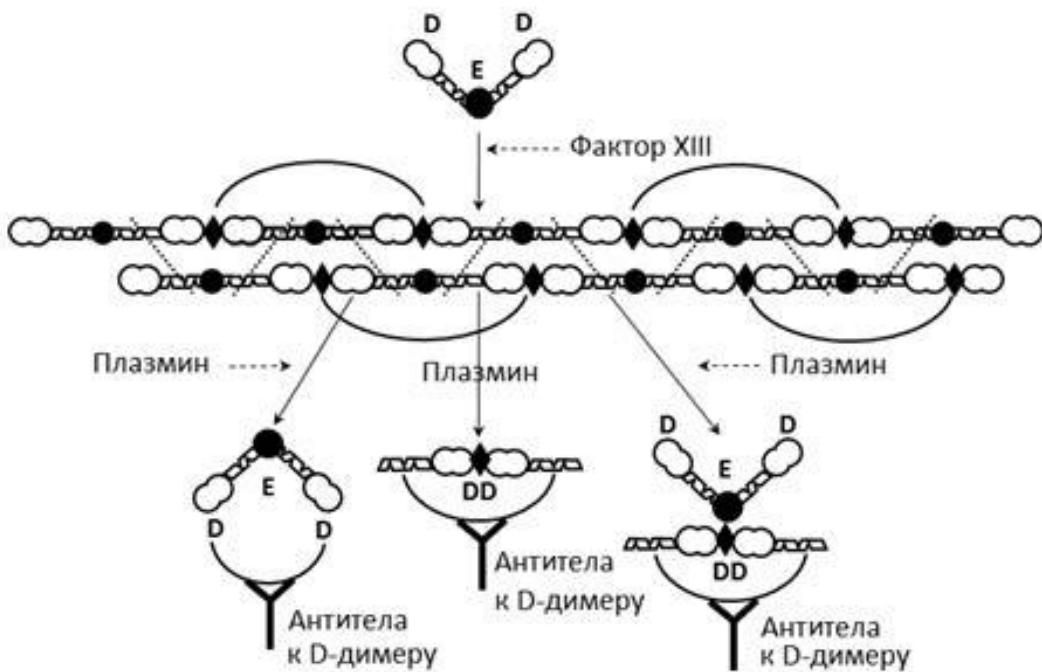


Рис. 2. Разнородность анализа, измеряемого разными коммерческими тест-системами для определения D-димера

Примечание: составлен авторами на основе источника [9]

О проблеме сопоставимости результатов определения D-димера различными тест-системами в образцах плазмы крови пациентов уже было заявлено в ряде зарубежных работ [10, 11]. В России было опубликовано две работы на тему сравнения результатов измерения различными тест-системами [12, 13]. В первой из них было проведено сравнение различных диагностических наборов для определения D-димера в рамках одной лаборатории на образцах плазмы крови женщин с физиологически протекающей беременностью. Авторы второй работы проводили сравнение результатов измерения концентрации этого маркера в контрольных материалах, а также в образцах плазмы крови, полученных от здоровых лиц и пациентов, находившихся на лечении в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, а также в клиниках ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Цель исследования – изучение принятых подходов в лабораториях РФ к измерению концентрации D-димера и сравнение результатов определения его уровня в стандартных образцах, для улучшения сопоставимости оценки данного маркера в различных лечебных учреждениях.

Материал и методы исследования

1. Приготовление образца плазмы крови с высокой концентрацией D-димера

Плазма крови пациентов с уровнем D-димера более 3000 нг/мл (DDU – D-dimer units) была получена из отделений сосудистой хирургии, кардиологии и пульмонологии клиник г.

Барнаула от пациентов с диагнозами ДВС-синдром, ТЭЛА и тромбоз глубоких вен (ТГВ). Концентрация D-димера в каждом из случаев определялась с помощью различных тест-систем: «Auto Red D-dimer» (Helena Biosciences, Великобритания); «Innovance D-dimer» (Siemens Healthineers, Германия). Далее полученные образцы, предварительно исследованные на наличие вирусов СПИД и гепатитов, объединяли в один пул. Уровень D-димера в полученном пуле, измеренный с помощью ИФА-набора ASSERACHROM D-Di (Diagnostica Stago S.A.S., Франция), составил после пересчета из FEU (fibrinogen equivalent units) в DDU 8796 нг/мл [9].

2. Приготовление образцов плазмы доноров

На следующем этапе в работу взяли свежезамороженную плазму от доноров-добровольцев для того, чтобы получить пул нормальной плазмы крови. Мешки с плазмой крови условно здоровых доноров были разморожены при +37 °C и объединены в общий пул. Основные показатели коагулограммы для полученного пула были следующими: протромбиновое время – 13,2 с, АПТВ – 33,0 с, концентрация фибриногена – 2,2 г/л, концентрация D-димера – 48 нг/мл.

3. Приготовление образцов плазмы крови с разной концентрацией D-димера

Используя пул нормальной плазмы крови доноров и плазмы с высокой концентрацией D-димера, последовательными разведениями были приготовлены четыре образца плазм с ориентировочными концентрациями 250, 500, 2000 и 4000 нг/мл.

Для удобства анализа результаты были условно разделены на два диапазона: область низких концентраций (до 1000 нг/мл включительно), включающая диагностически значимое пороговое значение 250 нг/мл, и область высоких концентраций (более 1000 нг/мл), соответствующая заведомо патологическим уровням D-димера 2000 и 4000 нг/мл.

Далее, образцы плазмы крови, соответствующие этим контрольным точкам (КТ), были лиофильно высушенны с добавлением общепринятых компонентов для лиофилизации, а также апротинина в конечной концентрации 100 Ед/мл для предотвращения возможных процессов фибринолиза и, как следствие, деградации аналита.

В лиофилизованных КТ, а также исходном пуле с высоким содержанием исследуемого маркера была определена концентрация D-димера, а также основные показатели системы гемостаза: протромбиновое время (ПВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), концентрация фибриногена (ФГ) – при помощи наборов «Thromborel S» (Siemens Healthineers, Германия), «APTT Si L Minus» (Helena Biosciences, Великобритания), «Тех-Фибриноген-тест» (Технология-Стандарт, Россия) соответственно. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты измерения лиофильно высушенных образцов с различными значениями D-димера и исходного пула плазм с высоким уровнем D-димера

Наименование образца	ПВ, с	АПТВ, с	ФГ, г/л	D-димер, нг/мл (DDU)	КВ, с	МНО
Исходный пул	14,4	34	2,9	8796	78	1,1
КТ 4000	13,5	32	2,8	3966	91	1,0
КТ 2000	13,1	32	2,7	1979	98	1,0
КТ 500	12,8	32	2,7	522	100	1,0
КТ 250	12,7	33	2,6	280	106	1,0
Контроль	13,0	29	3,0	60	89	1,0

КВ – каолиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Образцы плазмы крови с измеренной концентрацией D-димера в числе четырех контрольных точек были зашифрованы в случайном порядке (пронумерованы арабскими цифрами: 1, 2, 3 и 4) и переданы участникам исследования для измерения. В исследовании приняла участие 61 лаборатория ЛПУ. Измерения концентрации D-димера участниками исследования проводились в условиях реальной клинической практики.

4. Проведение анкетирования участников исследования

Кроме измерения уровня D-димера в анализируемых образцах участников исследования просили ответить на вопросы анкеты, включающие определение области применения анализа на D-димер, установление факта проведения ежедневного контроля качества (Daily Quality Control – DQC) установление величины и обоснование выбора верхней границы нормы (*cut-off*) концентрации D-димера.

5. Обработка полученных результатов

Полученные от участников исследования результаты измерения уровня D-димера приводились к единому значению концентрации в DDU (нг/мл). В случае предоставления участниками результатов в формате FEU проводился пересчет – путем деления результата в FEU на 2 [9].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием алгоритмов, реализованных в программах Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы и квартилей – Me (Q1; Q3).

Результаты исследования и их обсуждение

Образцы плазм и анкеты были разосланы 80 учреждениям здравоохранения. В итоге

результаты были получены от 61 лаборатории из 34 регионов Российской Федерации.

Ниже в табл. 2 приведены данные о комбинациях реагентов и приборов, используемых участниками исследования.

Таблица 2

Варианты комбинаций реагентов и приборов,
использованных участниками исследования

Наименование прибора	Число участников и варианты комбинаций (набор/прибор)							
	Auto Red D-dimer 700	D-Dimer HS Hemosil	TS-D-димер	Innovance D-dimer	STA Liatest D-Di	SIEMENS IMMULITE 2000	D-димер - ИФА-БЕСТ	Tina-quant D-Dimer
Thrombolyzer XRM	1							
ACL TOP 500		2						
ACL TOP 700		6						
ACL Elite Pro		2						
TS 190			8					
TS-60			6					
Sysmex CA-560			1					
Sysmex CA-600				4				
Sysmex CA-1500	1			4				
Sysmex CS 2100	1			12				
Sysmex CS 5100				3				
Siemens BCS XP				1				
STA Compact Max					3			
STA Compact					2			
Immulite 2000 Xpi						2		
Tecan Sunrise RC4							1	
Cobas 8000								1

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

По результатам опроса о проведении ежедневного внутреннего контроля качества (DQC) 43 из 52 (82,7 %) участников, ответивших на этот вопрос, подтвердили его проведение.

Варианты показаний для исследования уровня D-димера представлены в табл. 3. Как показали результаты, основным направлением использования явилась диагностика ТГВ/ТЭЛА/ДВС-синдрома и мониторинг эффективности антитромботической терапии.

Таблица 3

Варианты показаний для измерения
уровня D-димера на основе опроса участников исследования

Цель определения концентрации D-димера	Количество ответов	Положительные ответы, %*
Диагностика тромбоза глубоких вен нижних конечностей / тромбоэмболии легочной артерии	44	72,1
Мониторинг эффективности антитромботической	44	72,1

Цель определения концентрации D-димера	Количество ответов	Положительные ответы, %*
терапии		
ДВС-синдром	32	52,5
Инфекция COVID-19	10	16,4
Контроль D-димера при беременности	3	4,9
В рамках диагностики внутрисосудистого свертывания крови при лейкозах и солидных опухолях	1	1,6

* Сумма превышает 100 %, поскольку участники могли выбирать несколько ответов.

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Большинство участников исследования указывали, что при выборе верхней границы нормы D-димера опирались на данные, приведенные в инструкции производителя (табл. 4). Однако их значения не всегда совпадали с официальными рекомендациями: иногда использовались другие единицы измерения или применялись ошибочные обозначения. Например, для тест-системы «Innovance D-dimer» значение указывалось в нг/мл вместо мкг/мл, а в некоторых случаях применялись единицы FEU там, где должна была использоваться размерность в DDU. И лишь один участник добавил к верхней границе нормы поправку на возраст, что будет рассмотрено подробнее в настоящей статье.

Таблица 4

Варианты определения верхней границы нормы концентрации D-димера

на основе результатов опроса участников исследования

Вариант ответа	Количество ответов
Согласно инструкции	49 (80,3 %)
Данные литературных источников	6 (9,8 %)
Согласно инструкции + данные литературных источников	4 (6,6 %)
Локальная валидированная норма + данные литературных источников	2 (3,3 %)

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

В табл. 5 представлены медианы концентраций D-димера (нг/мл) для точек 1–4, указанные для различных методов. Для каждого метода указано общее количество участников (n).

Таблица 5

Концентрации D-димера (Ме (Q1; Q3)), полученные разными методами в DDU (нг/мл)

Наименование тест-системы, количество участников	Кодировка	Единица измерения	КТ* 250	КТ* 500	КТ* 2000	КТ* 4000
Auto Red D-dimer 700 (n = 3)	A	в нг/мл DDU	295 (280; 311)	521 (484; 538)	1600 (1581; 1751)	3205 (2982; 3800)
D-Dimer HS Hemosil (n = 10)	B	в нг/мл DDU	303 (294; 351)	514 (498; 547)	1923 (1854; 2083)	3428 (3347; 3798)
TS-D-димер (n = 15)	C	в нг/мл DDU	254 (224; 310)	508 (412; 531)	1767 (1367; 1909)	3467 (3018; 3905)
D-димер-ИФА-БЕСТ (n = 1)	D	в нг/мл DDU	255	489	2477	3845
Innovance D-dimer** (n = 24)	E	в нг/мл FEU	974 (906; 1015)	1706 (1564; 1775)	5505 (4732; 5904)	11604 (10207; 12464)
		в нг/мл DDU	487 (453; 507)	853 (782; 888)	2752 (2366; 2952)	5820 (5103; 6232)
STA Liatest D-i** (n = 5)	F	в нг/мл FEU	880 (825; 910)	1580 (1420; 1605)	4840 (4625; 5009)	10455 (9730; 11400)
		в нг/мл DDU	440 (413; 455)	790 (710; 803)	2420 (2313; 2504)	5228 (4865; 5700)
Tina-quant D-Dimer Gen. 2** (n = 1)	G	в нг/мл FEU	780	1510	4865	8140
		в нг/мл DDU	390	755	2433	4070
D-Dimer SIEMENS IMMULITE 2000** (n = 2)	I	в нг/мл FEU	777 (616; 939)	1368 (1101; 1634)	4976 (3989; 5963)	10767 (8650; 12883)
		в нг/мл DDU	389 (308; 469)	684 (551; 817)	2488 (1994; 2981)	5383 (4325; 6442)

* – КТ (контрольная точка) – образец плазмы крови человека с указанным содержанием в ней D-димера в нг/мл; ** – звездочками помечены наборы, где приведены данные после пересчета в единицы DDU.

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Результаты оценки уровня D-димера, пересчитанные из FEU (наборы реагентов E, F, G и I), в большинстве случаев были заметно выше и существенно отличались от данных тест-систем, измеряющих концентрацию этого показателя в единицах DDU (наборы A, B, C и D) во всех четырех точках (рис. 3). В частности, для реагентов E и F увеличение оказалось наиболее выраженным – в среднем около 160 % относительно наборов A–D (от 133 % при концентрации 2000 нг/мл (DDU) и до 168 % при концентрации 250 нг/мл (DDU)). Важно подчеркнуть, что именно расхождения в области низких концентраций (168 %) имеют особое значение, так как все исследованные тест-системы трактуют повышение уровня D-димера свыше 250 нг/мл как патологический показатель.

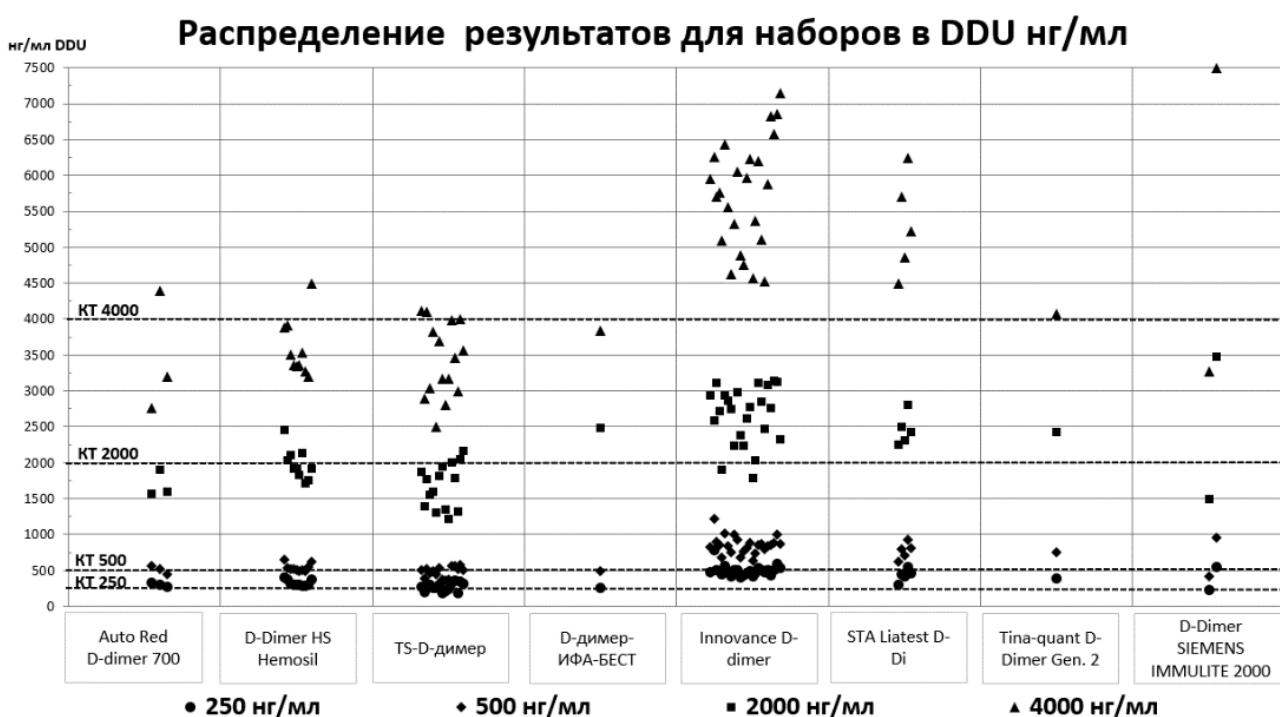


Рис. 3. Распределение результатов оценки уровня D-димера, полученных от участников исследования, полученное при работе с разными тест-системами.

Знаками обозначены: • – средний результат двух измерений для образца с содержанием

D-димера 250 нг/мл, ♦ – 500 нг/мл, ■ – 2000 нг/мл, ▲ – 4000 нг/мл

Примечание: составлен авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Учитывая, что каждая контрольная точка была измерена дважды всеми участниками исследования, имелась возможность рассчитать коэффициенты внутрилабораторной вариации (CV) (табл. 6). В данной таблице результаты представлены в виде диапазона значений CV в %, которые были получены при использовании какой-либо тест-системы из приведенных в данной таблице.

Таблица 6

Диапазоны коэффициентов внутрилабораторной вариации, в %

Наименование тест-системы, количество лабораторий	КТ 250	КТ 500	КТ 2000	КТ 4000
Auto Red D-dimer 700 (n = 3)	1,3–4,1	0,1–3,0	0,2–4,9	0,2–3,7
D-Dimer HS Hemosil (n = 10)	0,2–6,5	0,1–3,9	0,6–6,9	0,5–6,3
TS-D-димер (n = 15)	0,6–13,9	1,6–16,9	0,0–12,3	0,3–16,5
Д-димер-ИФА-БЕСТ (n = 1)	2,8	1,2	6,3	10,9
Innovance D-dimer (n = 24)	0,0–6,8	0,2–9,0	0,1–7,9	0,1–23,2
Tina-quant D-Dimer Gen. 2 (n = 1)	1,8	0,9	0,1	1,2
STA Liatest D-i (n = 5)	0,0–10,5	0,0–2,7	0,0–6,9	0,6–3,9
D-Dimer SIEMENS IMMULITE 2000 (n = 2)	0,0–2,3	3,0–5,8	1,4–6,1	0,0–1,1

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Согласно данным, изложенными в табл. 7, проведение ежедневного контроля качества в большинстве случаев приводило к заметному снижению внутрилабораторной вариации.

Таблица 7

Диапазоны коэффициентов внутрилабораторной вариации
для лабораторий, проводящих ежедневный контроль качества, в %

Наименование тест-системы, количество лабораторий	КТ 250	КТ 500	КТ 2000	КТ 4000
Auto Red D-dimer 700 (n = 2)	1,3–2,2	2,8–3,0	0,2–1,0	0,2–3,2
D-Dimer HS Hemosil (n = 10)	0,2–6,5	0,1–3,9	0,6–6,9	0,5–6,3
TS-D-димер (n = 11)	1,2–9,2	2,2–5,2	0,0–5,9	0,3–4,7
D-димер-ИФА-БЕСТ (n = 1)	2,8	1,2	6,3	10,9
Innovance D-dimer (n = 22)	0,0–3,5	0,2–9,0	0,1–7,9	0,1–16,5
Tina-quant D-Dimer Gen. 2 (n = 1)	1,8	0,9	0,1	1,2
STA Liatest D-i (n = 4)	0,0–1,6	0,0–2,7	0,0–0,9	0,6–3,9
D-Dimer SIEMENS IMMULITE 2000 (n = 1)	0,0	3,0	1,4	0,0

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Далее были рассчитаны коэффициенты межлабораторной вариации CV (%) для образцов контрольных точек, для тест-систем, результаты по которым были получены от не менее чем трех участников (табл. 8).

Таблица 8

Коэффициенты межлабораторной вариации для образцов контрольных точек

Наименование тест-системы, количество измерений	КТ 250	КТ 500	КТ 2000	КТ 4000
Auto Red D-dimer 700 (n = 3)	10,6 %	10,8 %	11,0 %	24,5 %
D-Dimer HS Hemosil (n = 10)	12,2 %	10,5 %	10,9 %	11,2 %
Innovance D-dimer (n = 24)	15,4 %	14,5 %	15,1 %	13,3 %
STA Liatest D-i (n = 5)	19,9 %	14,4 %	8,8 %	12,9 %
TS-D-димер (n = 14)	21,8 %	16,1 %	18,3 %	15,2 %

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Существуют вопросы, которые нуждаются в дополнительном изучении, так как практически во всех случаях межлабораторная вариация превышала 10 %. Поскольку коэффициент межлабораторной вариации должен составлять не более 10 %, мы видим, что полученные результаты свидетельствуют о недостаточной однородности данных. Основной массив результатов, полученных при использовании тест-системы «D-Dimer HS Hemosil», поступил из сети лабораторий «Инвирто», функционирующих в различных городах России, что может рассматриваться как подтверждение эффективного межлабораторного контроля

качества внутри данной сети. Использование данных от лабораторий, осуществляющих ежедневный контроль качества (табл. 9), в целом улучшало показатели.

Таблица 9

Коэффициенты межлабораторной вариации для лабораторий, проводящих и не проводящих ежедневную процедуру контроля качества

Межлабораторная вариация	КТ 250	КТ 500	КТ 2000	КТ 4000
Для всех лабораторий (n = 61)	55,2 %	55,3 %	50,7 %	53,9 %
Для лабораторий проводящих DQC (n = 52)	50,1 %	52,0 %	48,5 %	52,1 %
Для лабораторий не проводящих DQC (n = 9)	88,4 %	78,5 %	63,1 %	64,8 %

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

При сравнении межлабораторной вариации полученных результатов в двух ведущих единицах измерения (DDU нг/мл и FEU нг/мл) было установлено, что для всех контрольных точек (КТ 250, КТ 500, КТ 2000, КТ 4000) значение межлабораторной вариации для результатов, получаемых в DDU, было ниже в 1,2; 1,5; 1,1; 1,4 раза соответственно (табл. 10).

Таблица 10

Коэффициенты межлабораторной вариации

для результатов тест-систем, измеряющих уровень D-димера в единицах DDU и FEU

Межлабораторная вариация	КТ 250	КТ 500	КТ 2000	КТ 4000
DDU	18,8 %	14,0 %	17,7 %	14,3 %
FEU	23,2 %	21,5 %	20,2 %	20,1 %

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Полученные и обработанные авторами данные подтверждают наличие проблемы, поднимаемой разными исследователями [1, 8, 14], касающейся расхождения результатов измерения концентрации D-димера тест-системами различных производителей, а также их дальнейшего сопоставления между собой. У данной проблемы несколько причин, и представленная работа подтвердила, что они не устранены.

Отсутствие ежедневного контроля качества

Ежедневный контроль качества призван оценивать правильность получаемых результатов, что, в свою очередь, позволяет уверенно получать сопоставимые данные, тем самым снижая внутрилабораторную вариацию. По данным анкетирования, 9 лабораторий из 61 (14,8 %) не проводили эту процедуру. Между тем проведение ежедневного контроля качества позволяло в разы уменьшить диапазон внутрилабораторной вариации (табл. 7).

Использование различных единиц измерения

Использование той или иной единицы измерения является важным вопросом, который

часто вызывает путаницу и ставит под сомнение сопоставимость результатов испытаний между разными лабораториями. Начиная с появления самых ранних количественных методов оценки D-димера, существовали разногласия по поводу выбора правильной единицы измерения его уровня – должны ли это быть единицы в эквиваленте фибриногена (FEU) или D-димера (DDU) [15]. Как известно, единицы FEU сопоставляют массу D-димера с массой фибриногена (молекулярная масса 340 кДа), а калибратор для оценки в этих единицах получают путем деградации плазмином очищенного фибриногена, свернувшегося под действием тромбина в присутствии фактора XIII [15]. В свою очередь, единица DDU соответствует предполагаемой массе D-димера (молекулярная масса 195 кДа), а, соответственно, калибратором в данном случае является очищенный D-димер [15]. Принято, что величина FEU в 2 раза больше чем DDU [9], хотя, по другим данным, принят коэффициент 1,75 [16, 17]. Это означает, что один и тот же образец плазмы крови может дать два разных результата для одного и того же теста. Незнание этого факта врачами КДЛ может привести к возникновению значительных ошибок в интерпретации результатов определения уровня D-димера.

Современные исследования указывают на значительные различия в способах представления результатов анализа D-димера между лабораториями. По данным международных программ внешнего контроля качества, отдельные лаборатории используют различные типы единиц измерения (например, DDU или FEU) и нередко изменяют тип или величину единиц измерения по сравнению с рекомендованными производителем (как правило, это нг/мл или мкг/л). Такая вариабельность в выражении концентрации D-димера (в нг/мл, мкг/л и других единицах) неизбежно приводит к путанице при интерпретации результатов и ограничивает сопоставимость данных, полученных в различных учреждениях [18, 19].

Согласно проведенному авторами данной статьи опросу, у ряда участников исследования также сохраняется неопределенность в используемых единицах измерения, когда для набора, оценивающего уровень D-димера в DDU, указаны единицы FEU. Кроме того, в настоящем исследовании было выявлено 9 случаев несоответствия единиц измерения из общего количества участников (14,8 %). Еще одной наблюдаемой ошибкой было отсутствие указания варианта измерения (DDU или FEU), а также некорректный перевод мкг/мл в мг/л. Результаты веб-опроса, опубликованные в 2015 г. [14], показали, что респондентами используются не менее 28 различных комбинаций единиц измерения для регистрации результатов тестирования D-димера в мировой практике, что еще раз подчеркивает необходимость дополнительных усилий для унификации применяемых единиц измерения.

Отсутствие единых подходов к установлению верхней границы нормы

Традиционное пороговое значение D-димера для исключения венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) составляет 500 нг/мл (FEU) или 250 нг/мл DDU, однако могут существовать тест-системы и с другими пороговыми значениями, поэтому пользователи должны быть внимательны в данном вопросе. Авторами работы были отмечены явные ошибки. Так, например, в одной из лабораторий участником опроса, применявшим набор «Auto Red D-dimer 700» (отрицательный прогностический уровень – 200 DDU (нг/мл)), указано, что в лаборатории использовались FEU единицы с порогом 500 нг/мл.

Современные исследования подтверждают, что концентрация D-димера физиологически увеличивается с возрастом, что необходимо учитывать при интерпретации результатов теста. Показано, что использование пороговых значений, скорректированных по возрасту, повышает клиническую информативность анализа и позволяет сократить количество ненужных инструментальных исследований, особенно у пациентов старших возрастных групп [17, 18]. Ряд крупных мультицентровых исследований продемонстрировал, что диапазоны нормальных значений D-димера зависят не только от возраста, но и от пола пациентов, а также от применяемой тест-системы, что подтверждает необходимость индивидуального подхода при интерпретации результатов [20, 21]. Наиболее надежная и широко используемая формула возрастной коррекции, предложенная R.A. Douma et al. [22], сохраняет свое клиническое значение и в современных протоколах: *Скорректированное по возрасту значение cut-off, мкг/л FEU = (возраст, годы) × 10* [23]. Внедрение отчетности с учетом возрастного порога доказало эффективность в снижении избыточного применения визуализирующих методов при сохранении высокой чувствительности теста у пациентов с подозрением на венозную тромбоэмболию [23].

К применению валидированных порогов отсечения для конкретной лаборатории с поправкой на возраст пациента призывают в своей работе группа по изучению биомаркеров Европейского общества кардиологов (ESC) и ассоциация неотложной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях (ACCA) [24], а также отечественные специалисты в области лабораторной диагностики [25, 26].

По данным полученных анкет, преобладающее большинство пользователей (85,2 %) в своей практике используют cut-off для D-димера, согласно инструкции. В проведенном опросе лишь два участника отметили применение собственной валидированной нормы, при этом лишь один из респондентов заявил об использовании поправки на возраст, что может говорить о возможной неосведомленности сотрудников КДЛ об этом аспекте.

Вариабельность результатов между разными тест-системами

Авторы исследования FACT, опубликованного в 2001 г., сравнивали результаты, полученные при применении 23 различных тест-систем для оценки уровня D-димера [10].

Было установлено, что средние значения, полученные в 39 образцах, варьировали от 630 до 13 350 мкг/л (с 21-кратной разницей), причем две тест-системы показывали высокую чувствительность по отношению к продуктам распада фибриногена. Также было обнаружено, что некоторые тест-системы на основе ELISA оказались прежде всего более чувствительны к D фрагментам поперечно не сшитого фибрина, а часть иммунотурбидиметрических методов с латексным усилением – к высокомолекулярным продуктам деградации фибрина (ПДФ) [10]. В анализе, представленном Р. Meijer et al., на основании данных, полученных из 357 лабораторий, использующих 7 наиболее часто употребляемых диагностических наборов для определения D-димера, показано, что ряд тест-систем давал 20-кратное превышение концентрации данного маркера по сравнению с другими [27]. Еще одно исследование, сравнивающее значения D-димера, полученные из 423 лабораторий, также показало высокую вариабельность результатов [11]. В 2014 г. в исследовании, в котором участвовало 3800 лабораторий, было обнаружено, что коэффициент вариации между методами достигал 42 % [19], что согласуется с полученными данными, представленными в настоящей работе. Еще одна публикация, основанная на анализе четырех отчетов UKNEQAS, показала, что CV между методами (после исключения выбросов) колебались в диапазоне от 30,9 до 41,8 %, для результатов, представленных в DDU, и в диапазоне от 17,7 до 19,3 %, – для FEU единиц [1]. Однако в представляемой работе авторы получили обратный результат (табл. 10).

Авторами настоящего исследования также было установлено, что диагностические наборы, измеряющие уровень D-димера в FEU (мкг/л), после приведения значений к размерности DDU (нг/мл), на всех определяемых точках (КТ 250–4000) дают более высокие значения, чем тест-системы, изначально измеряющие уровень D-димера в DDU. При этом в области низких значений данная закономерность становится особенно актуальной, так как для диагностических наборов, измеряющих уровень D-димера в DDU (нг/мл), значение КТ 250 является значением, при котором делается вывод о наличии патологических значений у пациента. В частности, в приведенном исследовании диагностические наборы, измеряющие уровень D-димера в DDU (нг/мл), показали в этой области сопоставимые результаты (медиана – 295 нг/мл). Однако результаты, измеренные тест-системами в единицах FEU, для КТ 250 (после пересчета) были в 1,62 раза выше данных, полученных на диагностических наборах, измеряющих уровень D-димера в единицах DDU (478 нг/мл против 295 нг/мл соответственно).

Заключение

Определение уровня D-димера на сегодняшний день считается очень важным критерием диагностики/исключения ВТЭО, а также все чаще применяется для оценки риска рецидива ВТЭО в различных медицинских учреждениях. Значение и частота использования этого показателя сегодня многократно возросли из-за связи тромбоза с новой коронавирусной

инфекцией COVID-19, что повысило требования к правильности проведения теста и интерпретации результатов, в том числе полученных из разных лабораторий и с применением тест-систем тех или иных производителей. Для лабораторий, проводящих измерение концентрации D-димера у пациентов, весьма важно обращать внимание на то, в каких единицах измерения получен результат (например, в FEU – в мкг/л или DDU – в нг/мл), а также на осознанный выбор применяемой верхней границы нормы, которая в лучшем случае должна быть скорректирована с учетом возраста пациента. Кроме того, ежедневный контроль качества значительно снижает внутрилабораторную вариацию, что свидетельствует о настоятельной необходимости его проведения.

Что касается высокой вариабельности значений уровня D-димера, полученных при применении различных тест-систем, то перспективное использование методов гармонизации, основанных на математическом сопоставлении данных с применением коэффициентов пересчета, призвано снизить зафиксированные различия в его уровне между различными диагностическими наборами. Данное обстоятельство, вероятно, позволит выполнять адекватный пересчет показателей, полученных при использовании всей линейки тест-систем для определения D-димера, используемых в России.

Список литературы

1. Favresse J., Lippi G., Roy P.M., Chatelain B., Jacqmin H., Ten Cate H., Mullier F. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications // Crit Rev Clin Lab Sci. 2018. Vol. 55. Is. 8. P. 548–577. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2018.1529734> (дата обращения: 03.12.2025). DOI: 10.1080/10408363.2018.1529734.
2. Oude Elferink R.F., Loot A.E., Van De Klashorst C.G., Hulsebos-Huygen M., Piersma-Wichers M., Oudega R. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients // Scand J Clin Lab Invest. 2015. Vol. 75. Is. 3. P. 230–238. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365513.2014.993697> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.3109/00365513.2014.993697.
3. Cox C., Roberts L.N. Basics of diagnosis and treatment of venous thromboembolism // J Thromb Haemost. 2025. Vol. 23. Is. 4. P. 1185–1202. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783625000522> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1016/j.jtha.2025.01.009.
4. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., Апханова Т.В., Ахметзянов Р.В., Ахтямов И.Ф., Баринов В.Е., Бахметьев А.С., Белов М.В., Бобров С.А., Божкова С.А.,

Бредихин Р.А., Булатов В.Л., Вавилова Т.В., Варданян А.В., Воробьева Н.А., Гаврилов Е.К., Гаврилов С.Г., Головина В.И., Горин А.С., Дженина О.В., Дианов С.В., Ефремова О.И., Жуковец В.В., Замятин М.Н., Игнатьев И.А., Калинин Р.Е., Камаев А.А., Каплунов О.А., Каримова Г.Н., Карпенко А.А., Касимова А.Р., Кательницкая О.В., Кательницкий И.И., Каторкин С.Е., Князев Р.И., Кончугова Т.В., Копенкин С.С., Кошевой А.П., Кравцов П.Ф., Крылов А.Ю., Кульчицкая Д.Б., Лаберко Л.А., Лебедев И.С., Маланин Д.А., Матюшкин А.В., Мжаванадзе Н.Д., Моисеев С.В., Муштин Н.Е., Николаева М.Г., Пелевин А.В., Петриков А.С., Пирадов М.А., Пиханова Ж.М., Поддубная И.В., Порембская О.Я., Потапов М.П., Пырегов А.В., Рачин А.П., Рогачевский О.В., Рябинкина Ю.В., Сапелкин С.В., Сонькин И.Н., Сорока В.В., Сушкин С.А., Счастливцев И.В., Тихилов Р.М., Трякин А.А., Фокин А.А., Хороненко В.Э., Хруслов М.В., Цатурян А.Б., Цед А.Н., Черкашин М.А., Чечулова А.В., Чуйко С.Г., Шиманко А.И., Шмаков Р.Г., Явелов И.С., Яшкин М.Н., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Стойко Ю.М., Сучков И.А. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов // Флебология. 2023. Т. 17 (3). С. 152–296.
URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2023/3/1199769762023031152> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.17116/flebo202317031152.

5. Eldesouky M.S., Elmeligi M.H., Atef G., Assma M. Role of D-dimer in guiding duration of anticoagulant therapy in the management of first unprovoked proximal lower limb deep venous thrombosis // The Egyptian Journal of Surgery. 2020. Vol. 39. Is. 1. P. 215–219. URL: https://www.researchgate.net/publication/341933162_Role_of_D-dimer_in_guiding_duration_of_anticoagulant_therapy_in_the_management_of_first_unprovoked_proximal_lower_limb_deep_venous_thrombosis (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.4103/ejs.ejs_177_19.

6. Legnani C., Martinelli I., Palareti G., Ciavarella A., Poli D., Ageno W., Testa S., Mastroiacovo D., Ciammaichella M., Bucherini E., Mumoli N., Cosmi B. D-dimer levels during and after anticoagulation withdrawal in patients with venous thromboembolism treated with non-vitamin K anticoagulants // PloS one. 2019. Vol. 14. Is. 7. P. e0219751. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0219751> (дата обращения: 04.12.2025). DOI: 10.1371/journal.pone.0219751.

7. Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects // Blood. 2009. Vol. 113. Is. 13. P. 2878–2887. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704432/> (дата обращения: 04.12.2025). DOI: 10.1182/blood-2008-06-165845.

8. Meijer P., Kluft C. The harmonization of quantitative test results of different D-dimer methods // Seminars in vascular medicine. 2005. Vol. 5. Is. 4. P. 321–327. URL: <https://www.thieme-connect.com/home/journal/10.1055/s-0030-1257073>

connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2005-922477 (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1055/s-2005-922477.

9. Lippi G., Cervellin G., Casagranda I., Morelli B., Testa S., Tripodi A. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL // Clinical chemistry and laboratory medicine. 2014. Vol. 52. Is. 5. P. 621–628. URL: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/cclm-2013-0706/html> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1515/cclm-2013-0706.

10. Dempfle C.E., Zips S., Ergul H., Heene D.L. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group // Thromb Haemost. 2001. Vol. 85. P. 671–678. URL: <https://www.bohrium.com/paper-details/the-fibrin-assay-comparison-trial-fact/813049494152151043-12321> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1055/s-0037-1615652.

11. Spannagl M., Haverkate F., Reinauer H., Meijer P. The performance of quantitative D-dimer assays in laboratory routine // Blood Coagul Fibrinolysis. 2005. Vol. 16. Is. 6. P. 439–443. URL: https://journals.lww.com/bloodcoagulation/abstract/2005/09000/the_performance_of_quantitative_d_dimer_assays_in.7.aspx (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1097/01.mbc.0000179912.80656.2b.

12. Силина Н.Н., Головина О.Г., Смирнова О.А., Николаева А.Е., Папаян Л.П. Сопоставление результатов определения уровня D-димера различными методами у женщин с нормально протекающей беременностью // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. 60 (6). С. 74–79. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sopostavlenie-rezul'tatov-opredeleniya-urovnya-d-dimera-razlichnymi-metodami-u-zhenschin-s-normalno-protekayushey-beremennostyu> (дата обращения: 01.12.2025).

13. Дорофейков В.В., Кадинская М.И., Мыльников С.В., Опарина Т.И., Седихин В.Ю., Эмануэль В.Л. Новый подход к стандартизации результатов определения D-димера с использованием универсальных контрольных материалов // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1 (6). С. 32–36. URL: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/71> (дата обращения: 01.12.2025).

14. Lippi G., Tripodi A., Simundic A.M., Favaloro E.J. International survey on D-dimer test reporting: a call for standardization // Semin Thromb Hemost. 2015. Vol. 41. Is. 3. P. 287–293. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0035-1549092> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1055/s-0035-1549092.

15. Olson J.D. D-dimer: an overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical Applications // Adv Clin Chem. 2015. Vol. 69. P. 1–46. URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065242314000407?via%3Dihub> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1016/bs.acc.2014.12.001.

16. Gutovitz S., Phelps K., Broussard I., Shah V., Hart L., Root P. A Tale of Two D-Dimers: Comparison of Two Assay Methods to Evaluate Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism // *J Emerg Med.* 2022. Vol. 63. Is. 3. P. 389–398. URL: [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(22\)00279-7/abstract](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(22)00279-7/abstract) (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1016/j.jemermed.2022.04.006.
17. Franchini M., Focosi D., Pezzo M.P., Mannucci P.M. How we manage a high D-dimer // *Haematologica.* 2024. Vol. 109. Is. 4. P. 1035–1045. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10985443/>. DOI: 10.3324/haematol.2023.283966.
18. Elbaz C., Hollestelle M.J., Meijer P., Liederman Z., Selby R. D-dimer-An International Assessment of the Quality of Laboratory Testing: Implications for D-dimer Use in the Real World // *Semin Thromb Hemost.* 2025. Vol. 51. Is. 6. P. 641–650. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0044-1791700> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1055/s-0044-1791700.
19. Selby R., Meijer P., Favaloro E.J. D-dimer diagnostics: can I use any D-dimer assay? Bridging the knowledge-to-action gap // *Res Pract Thromb Haemost.* 2024. Vol. 8. Is. 1. P. 102335. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10905040/> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102335.
20. Rodríguez C., Jara-Palomares L., Tabernero E., Tenes A., González S., Briceño W., Lobo J.L., Morillo R., Bikdeli B., Jiménez D. Adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism in patients hospitalized for COPD exacerbation: results from the SLICE trial // *Thrombosis J.* 2022. Vol. 20. Is. 1. P. 10. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8892792/> (дата обращения: 01.12.2025). DOI. 10.1186/s12959-022-00368-0.
21. Gerber J.L., Messmer A.S., Krebs T., Müller M., Hofer D.M., Pfortmueller C.A. Utility and limitations of patient-adjusted D-dimer cut-off levels for diagnosis of venous thromboembolism-A systematic review and meta-analysis // *J Intern Med.* 2023. Vol. 294. Is. 1. P. 110–120. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13650> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1111/joim.13650.
22. Douma R.A., le Gal G., Söhne M., Righini M., Kamphuisen P.W., Perrier A., Kruip M.J., Bounameaux H., Büller H.R., Roy P.M. Potential of an age adjusted D-dimer cut-offvalue to improve the exclusion of pulmonary embolism in olderpatients: A retrospective analysis of three large cohorts // *Br Med J.* 2010. Vol. 340. P. C. 1475. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2847688/> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1136/bmj.c1475.
23. Leiva-Salinas P., Flores E., Blasco A., Torreblanca R., Gutierrez I., Lopez-Garrigós M., Leiva-Salinas C. Reporting age-adjusted D-dimer cut-off values reduces radiology overuse in

emergency department patients with suspected deep venous thrombosis // Clin Biochem. 2023. Vol. 121. Is. 122. P. 110658. URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912023001868?via%3Dihub> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2023.110658.

24. Giannitsis E., Mair J., Christersson C., Siegbahn A., Huber K., Jaffe A.S., Peacock W.F., Plebani M., Thygesen K., Möckel M., Mueller C., Lindahl B., Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How to use D-dimer in acute cardiovascular care // European heart journal. Acute cardiovascular care. 2017. Vol. 6. Is. 1. P. 69–80. URL: https://www.researchgate.net/publication/282752630_How_to_use_D-dimer_in_acute_cardiovascular_care#fullTextFileContent (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1177/2048872615610870.

25. Белявская О.О., Вавилова Т.В., Бекоева А.Б. Д-димер у амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Медицинский алфавит. 2015. Т. 1 (2). С. 49–51. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_23578012_85966012.pdf (дата обращения: 01.12.2025). EDN: TVYXED.

26. Гильманов А.Ж. Д-димер: аналитические и клинические аспекты / О.А. Рукавицын, С.В. Игнатьев, А.Г. Румянцев; под ред. О.А. Рукавицына. Система гемостаза. Теоретические основы и клиническая практика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. С. 129–143. ISBN 978-5-9704-8497-5.

27. Meijer P., Haverkate F., Kluft C., de Moerloose P., Verbruggen B., Spannagl M. A model for the harmonisation of test results of different quantitative D-dimer methods // Thromb Haemost. 2006. Vol. 95. Is. 3. P. 567–572. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH05-01-0042> (дата обращения: 01.12.2025). DOI: 10.1160/TH05-01-0042.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.