

## ДОКТОР, У МЕНЯ ПОВЫШЕН Д-ДИМЕР!

Е.В. Зуховицкая, М.В. Кажина

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

## DOCTOR, MY D-DIMER IS INCREASED!

E.V. Zukovickaya, M.V. Kazhina

Educational institution «Grodno state Medical University»

### Реферат

Д-димер является важным показателем активации системы гемостаза, значительно увеличивающимся в течение физиологически протекающей беременности. В статье рассматриваются вопросы референсных значений Д-димера при беременности и в послеродовом периоде, диагностическая значимость Д-димера во время беременности, прогностическая роль Д-димера в развитии тромботических и акушерских осложнений в контексте современных рекомендаций, на основании чего в статье сделаны выводы.

**Ключевые слова:** Д-димер, беременность, референсные значения Д-димера.

### Abstract

D-dimer is an important index of activation of the haemostasis. D-dimer concentration progressively increases during normal pregnancy. In the article are considered the questions of reference values of D-dimer during pregnancy and in the postpartum period, diagnostic value of D-dimer during pregnancy, prognostic role of D-dimer in the development of thrombotic and obstetric complications in modern recommendations, on which the article conclusions are made.

**Key words:** D-dimer, pregnancy, referent values of D-dimer.

В структуре осложнений беременности существенная роль принадлежит осложнениям, связанным с нарушениями в системе гемостаза, которые можно разделить на две группы: венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) и собственно акушерские осложнения (преэклампсия, синдром потери плода, задержка роста плода, отслойка плаценты и др.). Актуальность проблемы напрямую связана с наиболее драматичными осложнениями гестации, такими как материнская смертность и невынашивание беременности. Беременность и послеродовый период ассоциируется с физиологической и прогрессирующей по срокам гестации активацией свертывания крови, целесообразность которой связывается с необходимостью снижения кровопотери в родах. Однако беременность и послеродовый период определены в качестве доказанных факторов риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Риск ВТЭО у беременных увеличивается в 4-5 раз, а третий триместр беременности и послеродовый период относится к наиболее опасным в этом отношении периодам [1]. Именно это придает проблеме изучения гемостаза при беременности статус важнейшей социально-биологической задачи, решение которой непосредственно связано с улучшением демографической ситуации в современных развитых странах. По данным Heit J. инцидентность ВТЭО составляет 1,9 случаев на 1000 беременностей и послеродовый период гораздо опаснее чем период беременности в плане развития ВТЭО [1].

Предполагается, что к этому приводят повышение концентрации тканевого фактора и факторов свертывания крови, повышаются уровень фактора Виллебранда, а также снижение металлопротеиназы ADAMS-13. Одновременно повышается уровень активности PAI-1 и PAI-2 (ингибиторы активатора плазминогена), и снижается уровень t-PA, что ведет к снижению фибринолитической активности. В частности, развивается приобретенная резистентность к активированному протеину С при снижении уровня свободного протеина S [2]. Вследствие этих сдвигов повышается образование тромбина, о чем говорит повышенный уровень фрагментов протромбина  $F_{1+2}$  и комплексов тромбин/анти-тромбин. При беременности имеет место повышенная адгезивно-агрегационная способность тромбоцитов. Эти изменения гемостаза нормализуются спустя 4-6 недель после родов. Некоторые авторы называют беременность «моделью нереализованного тромбоза» [2]. Об активации свертывания крови в период беременности свидетельствует увеличение содержания в плазме крови продуктов лизиса фибрина, обладающих антигенами D-димеров, что связано с повышенным образованием и разрушением фибрина в маточно-плацентарном кровотоке. Высокий уровень D-димеров - признанный лабораторный маркер тромбинемии и внутрисосудистого свертывания при таких состояниях как ДВС-синдром, острые венозные тромбозы глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА. С другой стороны, нарастание D-димера в плазме крови при физиологически протекающей беременности продемонстрировано многими исследователями. Зафиксировано увеличение уровня D-димеров в сравнении с прегравидарным периодом: на 6-8 й неделе беременности - на 18%, на 12-13-й не-

Зуховицкая Е. В., e-mail: gematolog.lz@gmail.com, тел.: +375 (44) 758 17 88

деле - на 88 %, на 22-24-й неделе - в 3,84 раза и в конце беременности - в 4,68 раза [3].

Д-димер-это продукт распада фибрина. Первоначально под влиянием тромбина от фибриногена отщепляются фибринопептиды А и В, в результате образуются мономеры фибрина, которые состоят из 2-х доменов D и одного домена Е. Далее мономеры фибрина полимеризуются и формируют сеть растворимого фибрина. На конечном этапе свертывания крови при участии фактора XIIIa, который активируется тромбином, образуется нерастворимый фибрин. В нерастворимом фибрине D-домены соседних молекул фибрин-мономера ковалентно связаны между собой с образованием Д-димерных комплексов. Фибрин служит субстратом для плазмина-основного фермента фибринолиза, который вызывает последовательное расщепление этого белка на продукты его деградации. При деградации фибрина образуются конечные продукты-триммеры Д-Е-Д и собственно Д-димеры, так как плазмин не способен разрезать ковалентную связь между Д-доменами.

Прежде всего, существуют проблемы в определении концентрации Д-димеров. Разные лабораторные тесты дают колоссальный разброс значений концен-

трации Д-димера. В работе российских исследователей [4] сравнивались используемые иммуноферментные тесты для определения концентрации Д-димера в популяции здоровых беременных (n=1500) в разные триместры беременности с определением минимальных концентраций Д-димера (<250 нг/мл - референтные значения для небеременных). В работе было показано, что в I триместре значения 2-х тестов значимо не различались по количеству выявляемых низких концентраций Д-димера, а во II триместре различия в 2-х тестах были почти в 2 раза. В III триместре показатели Д-димера различались в 5 раз. Далее, в этом же исследовании определяли количество выявляемых высоких концентраций Д-димера (точкой отсечения явилось значение 500 нг/мл). В I триместре различия по количеству выявляемых высоких концентраций Д-димера были незначимые, во II триместре разница была значима, а в III- разница значений Д-димера в разных тестах различалась в 5 раз. Таким образом, в исследовании российских ученых был доказан факт значительного разброса показателей Д-димера, определяемого различными тестами у одной и той же здоровой беременной женщины.

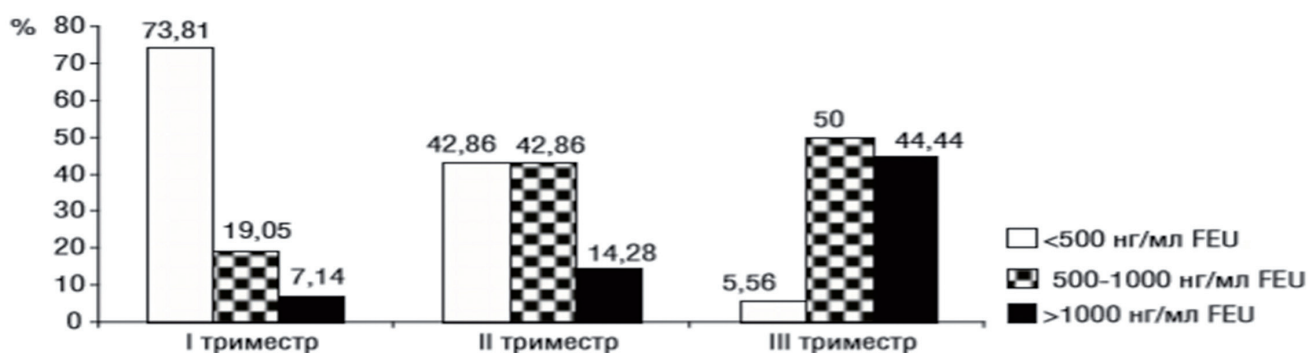


Рисунок 1. Частота встречаемости (%) различных показателей уровня Д-димера при определении иммуноферментным методом [3]

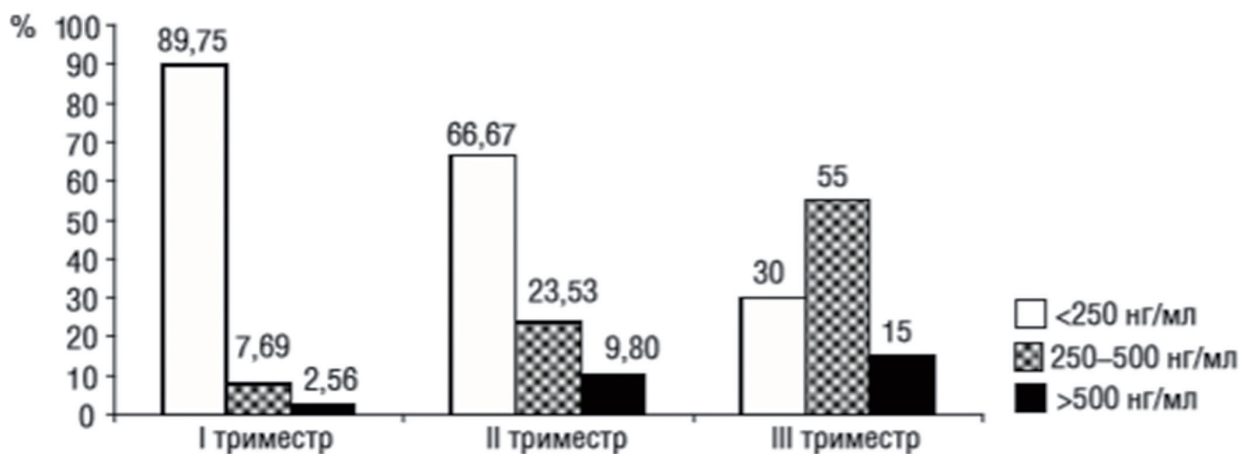


Рисунок 2. Частота встречаемости (%) различных показателей уровня Д-димера при определении иммунотурбидиметрическим методом латексной агглютинации [3].

Авторы сделали следующие выводы, имеющие большое значение для клинической практики:

1. Разные методы определения уровня Д-димера имеют различную чувствительность;
2. Разные тесты с разной частотой показывают повышение уровня Д-димера при беременности;
3. Не существует теста, который бы отражал реальную концентрацию Д-димера.

Для ответа на вопрос, каковы же нормальные значения Д-димера для беременных женщин, был выполнен ряд популяционных исследований, одно из которых представляет особый интерес, так как в исследовании приняло участие 10 тысяч беременных женщин [5] (таблица 1).

Таблица 1. Референсные интервалы значений Д-димера у беременных

	Небеременные, n=659	1 триместр беременности, n=4377	2 триместр беременности, n=762	3 триместр беременности, n=5067
Д-димер Среднее (мг/л)	0,26	0,61	1,11	3,36
95% ДИ	0-0,56	0-1,67	0-2,81	0-28,7

Среднее значение Д-димера для III триместра беременности составило 3,36 мг/л, но 95 % ДИ (0-28,7), т.е. у некоторых пациенток уровень Д-димера при нормально протекающей беременности доходил до 28,7 мг/л.

Авторы исследования сделали следующие выводы:

1. Разброс показателей уровня Д-димера при нормально протекающей беременности колоссальный.
2. Лабораторные тесты имеют низкую специфичность.
3. Чувствительность тестов разная.
4. Высокое значение Д-димера при беременности не является признаком тромбоза, равно как и низкое значение не исключает тромбоза на 100 %.
5. На сегодняшний день уровень лабораторной диагностики не позволяет установить референсные значения Д-димера при беременности.

Всем известно, что уровень Д-димера при беременности растет. В исследованиях [6, 7] было показано, что результаты измерения Д-димера при физиологически протекающей беременности отчетливо характеризуются тенденцией к повышению последнего с увеличением срока гестации, с пиком максимальных значений в первые дни послеродового периода.

В исследовании GongJ [8] было продемонстрировано, что уровень Д-димера у здоровых беременных, соответствующий референсным значениям для небеременных, в I триместре встречается у 80 %, во II триместре у 30 %, а в III - только у 2 % соответствует референсным значениям для небеременных. В исследовании Bombelli Y. где участвовала 261 женщина (305 беременностей), они были разделены на группы высокого и низкого риска по ВТЭО ( группа высокого риска: тромбозы в анамнезе, приобретенные и генетические тромбофилии). В группе высокого риска назначалась

тромбопрофилактика НМГ. Всем беременным измеряли Д-димер и тромбин-антитромбиновый комплекс. Были сделаны 2 вывода:

1. Отсутствует корреляция между уровнем маркеров и стратификационным риском, оцененным по клиническим критериям.
2. Тромбопрофилактика будет адекватной, если основываться только на маркерах коагуляции [9].

Закономерно возникает вопрос: как связать многократное повышение концентрации Д-димеров с отсутствием тромботических осложнений? И что служит субстратом для плазмина и источником образования Д-димеров в поздние сроки беременности, учитывая отсутствие тромбоза?

Литературные данные свидетельствуют о подавлении пристеночных интраваскулярных фибринолитических реакций в период, предшествующий родам. В то же время системный (в общей циркуляции) фибринолиз активирован вследствие резкого роста активности урокиназного активатора плазминогена в сочетании со снижением концентрации основного ингибитора плазмينا - альфа 2- антиплазмينا. Концентрация Д-димеров в плазме крови в поздние сроки беременности повышена вследствие лизиса растворимого фибрина, не достигшего состояния фибринового сгустка.

*Таким образом, высокий уровень Д-димеров перед родоразрешением может указывать на наличие эффективных защитных механизмов, препятствующих тромбообразованию в этот период жизни женщины [10,11].*

Кроме того, фибрин в организме образуется не только с целью тромбообразования, он может накапливаться экстравазально в разных органах и тканях и при различных клинических ситуациях. Соответственно, когда идет расщепление этих нитей фибрина, образуются олигомеры фибрина. Очевидно, что образование фибрина и его расщепление не всегда сопровождается тромбозом, т.е. повышение Д-димера не обязательно свидетельствует о том, что в организме идет тромботический процесс [12].

Было проведено крупное исследование [13], в котором сравнивались 3 группы беременных: получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ) в лечебных дозах v/s профилактические дозы НМГ v/s отсутствие НМГ. В исследовании показано, что вне зависимости от того, получали беременные НМГ или не получали, уровень Д-димера в 3-х группах достоверно не различался по крайней мере до родов. Парадоксально был

повышен уровень Д-димера в раннем послеродовом периоде у тех, кто получал профилактические дозы НМГ. В группе без НМГ и в группе с лечебной дозой НМГ уровень Д-димера был одинаковый, и НМГ не снижали уровень Д-димера. К 8 неделям послеродового периода уровень Д-димера возвратился к референсным значениям, зарегистрированным до беременности. Авторы сделали вывод, что ни профилактические, ни лечебные дозы НМГ не оказывают существенного влияния на уровень Д-димера.

Если рассмотреть значение измерения Д-димера в качестве диагностического маркера ВТЭО при беременности, то это нецелесообразно, так как до сегодняшнего дня не определены точки отсечения (cut-off), которые позволяют с вероятностью в 90 % исключить ВТЭО у беременных. Д-димер у беременных все равно повышен, и нужно выявить новые точки отсечения. Кроме того экономически нецелесообразно измерять Д-димер из-за необходимости большого количества визуализирующих исследований. Кроме того, не разработаны критерии претестовой вероятности ВТЭО во время беременности. Измерение Д-димера может быть полезно в прогнозировании нетромботических осложнений беременности, но критерии не определены.

Ряд исследований посвящено изучению прогностической роли измерения Д-димера при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [14]. В проспективном когортном исследовании (n=105), где конечной точкой было наступление беременности, был сделан вывод, что концентрация Д-димера может выступить как возможный предиктор повышения риска неудачи ВРТ. Авторы предполагают, что концентрация Д-димера может помочь выделить группу пациентов, у которых проведение тромбопрофилактики будет полезно для увеличения частоты наступления беременности. В более позднем когортном исследовании (n=108) было сделано заключение, что тест определения концентрации Д-димера не может использоваться для оценки риска отказа от имплантации при ЭКО [15]. Это было отражено в рекомендациях АССР(9 издание 2012 г., Британских рекомендациях королевского общества акушерства и гинекологии 2015 г., где не рекомендуется рутинная профилактика ВТЭО при применении ВРТ, и предлагается проводить профилактику ВТЭО НМГ только при синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ) средней и тяжелой степени в течение 3-х месяцев после разрешения СГЯ, а не нормализации Д-димера, и нигде нет упоминания о Д-димере.

Нельзя основывать клиническое решение у беременной женщины на измерении маркеров активации свертывания, в частности Д-димеров. Это нашло отражение в современных рекомендациях.

В рекомендациях Американского общества торакальных хирургов (АССР, 2016 г.) при подозрении на ВТЭО при беременности предлагается не только не учитывать повышенный уровень Д-димера, но и обращается внимание на то, что низкая его концентрация (в пределах референса для небеременных) во время беременности не исключает наличие ТГВ и ТЭЛА. В до-

казательство приводятся описания 3-х случаев подтвержденного ВТЭО при отрицательных значениях Д-димера (значения Д-димера были ниже референсных значений для небеременных). В рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC, 2014 г.) по диагностике и лечению ТЭЛА говорится, что данные о применимости значений Д-димера при беременности противоречивы. Отмечено, что это вспомогательный и малозначимый лабораторный тест с низким уровнем доказательности. Эксперты ESC предлагают использовать его в некоторых случаях, когда есть необходимость при диагностике ВТЭО избежать лучевой нагрузки и использовать значение Д-димера для исключения ТЭЛА у беременных, если его значение ниже референсных для небеременных. В системном Кохрановском обзоре по диагностике ВТЭО у беременных, изданном в 2016 г., авторы отмечают, что результаты тестирования Д-димера в первую очередь зависят от используемого теста. Нет доказанных повышенных пороговых значений Д-димера для разных сроков беременности. И применение пороговых значений Д-димера для небеременных позволяет исключить клинически значимые ВТЭО при беременности. И, наконец, коллектив кафедры репродуктивного здоровья СЗГМУ им. Мечникова в 2017 г. опубликовал протокол ведения беременных женщин с риском тромбозов и акушерских осложнений на фоне активации нарушений системы гемостаза. В этой работе Д-димер упоминается только один раз в следующем контексте: должна быть комплексная оценка состояния здоровья беременной женщины, включающая анамнестические данные: акушерская, соматическая и семейная история женщины, наследственный анамнез, которые являются ведущими в оценке риска тромботических и акушерских осложнений. Анализ этих данных должен предшествовать лабораторным исследованиям. Оценку рисков осложнений беременности необходимо проводить неоднократно в течение беременности, и такая же оценка должна проводиться в послеродовый период. Дополнительные лабораторные тесты, оценивающие степень гиперкоагуляционных нарушений, такие как тест генерации тромбина, тромбодинамика, тромбозластография/метрия, должны оцениваться с осторожностью, так как на сегодняшний день накоплено недостаточно доказательных научных данных для принятия конкретных клинических решений при беременности.

Консенсусный документ рабочей группы женского здоровья общества «Тромбоз и Гемостаз» (ГТН)-одна из ведущих в мире структур по исследованию тромбозов, - предлагает диагностический алгоритм при подозрении на ТГВ при беременности [16]. Эксперты рекомендуют при подозрении на ВТЭО начать введение НМГ одновременно с обследованием пациентки. Дальнейшие действия предусматривают выполнение компрессионного УЗИ вен нижних конечностей и обязательно УЗДС (ультразвуковое дуплексное сканирование) подвздошных вен. Эти 2 вида обследования разделены не случайно. Для того, чтобы определить



наличие тромбов в периферических венах конечностей, цветовой режим не нужен, и достаточно ориентироваться на компрессивность значимых венозных сегментов, а на подвздошных венах компрессию применить невозможно, поэтому в оценке состояния вен существенно помогает цветное картирование. И далее, если при УЗИ нет признаков тромбоза, то достаточно наблюдения за такой пациенткой. Если подтверждается венозный тромбоз, то необходимо продолжать антикоагулянтную терапию в лечебных дозах. Если данные УЗИ не убедительны, или симптомы сохраняются и подозрительны для тромбоза, используется повторное УЗИ через некоторое время. Именно в этой ситуации может использоваться значение Д-димера с расчетом на его отрицательное значение (ниже референса для небеременных).

*На основании анализа современной научной литературы и консенсусных документов авторитетных согласительных комиссий, можно сделать следующие выводы:*

1. В период беременности концентрация Д-димера растет.
2. Референсных значений для концентрации Д-димеров в разные сроки беременности не существует.
3. Высокие значения Д-димера не говорят о повышенном риске развития тромботических и акушерских осложнений.
4. Если уровень Д-димера во время беременности ниже референсных значений для небеременных, это исключает клинически значимые ВТЭО. Нужно помнить, что описаны отдельные случаи инструментально подтвержденной ТЭЛА/ТГВ во время беременности без повышения концентрации Д-димера, поэтому диагностическая значимость негативного теста признается не всеми рекомендациями.
5. Применение профилактических и лечебных доз НМГ не влияет на уровень Д-димера.
6. Прогностическое значение Д-димера должно рассматриваться в совокупности с клиническими и анамнестическими данными. Результаты измерения Д-димера не могут быть самостоятельным критерием определения тактики ведения беременных. Ряд авторов признает целесообразность применения рутинного скрининга на тромбофилии у беременных.
7. Профилактика ВТЭО прерывистыми курсами в зависимости от показателей гемостаза недопустима и является потенциально опасной практикой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study / J. A. Heit [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143, №10. – P. 697–706.
2. Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2015. – №2 (1). – С. 36–48. DOI:10.17650/2311-1267-2015-1-36-48

3. Сопоставление результатов определения уровня d-димера различными методами у женщин с нормально протекающей беременностью / Н. Силина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – №6. – С. 74–79.
4. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P.B. Szecsi [et al.] // Thromb Haemost. – 2010. – Vol. 103, № 4. – P. 718–727.
5. Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer / M. Wang [et al.] // Clin Chim Acta. Elsevier B.V. – 2013. – Vol. 425. – P. 176–180.
6. Gestation-specific D-dimer reference ranges: A cross-sectional study / N. Murphy [et al.] // BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol. – 2015. – Vol. 122, № 3. – P. 395–400.
7. Gong, J.M. Reference Intervals of Routine Coagulation Assays During the Pregnancy and Puerperium Period / J.M. Gong, Y. Shen, Y.X. He // J Clin Lab Anal. – 2016. – Vol. 30, №6. – P. 912–917.
8. Changes in thrombin generation and D-dimer concentrations in women injecting enoxaparin during pregnancy and the puerperium / J.P. Patel [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 384.
9. Plasma concentrations of D-dimer and outcome of in vitro fertilization / M. Di Nisio [et al.] // J Ovarian Res. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 58.
10. The effect of plasma D-dimer on assisted reproduction technology treatment and outcome / R. Lian [et al.] // J Reprod Immunol. Elsevier Ireland Ltd. – 2017. – Vol. 122. – P. 44.
11. Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH) / B. Linnemann [et al.] // VASA. – 2016. – Vol. 45, № 2. – P. 87–101.