

УДК 618.5.-06:616.151.5]-072.85-08

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ Д-ДИМЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АКУШЕРСКОГО СИНДРОМА ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Н.А. Оганесян<sup>1</sup>, Л.С. Бут-Гусайм<sup>2</sup>, Ю.В. Киселевский<sup>1</sup>,  
И.Ю. Шадрин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> УО «Гродненский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup> УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

*Работа посвящена оценке роли определения Д-димеров в диагностике и оценке эффективности терапии акушерского синдрома ДВС. Показано, что тест на Д-димеры является наиболее чувствительным и специфичным лабораторным тестом для диагностики синдрома ДВС, особенно на ранней стадии его развития, а также может эффективно использоваться в качестве критерия эффективности терапии данного осложнения.*

**Ключевые слова:** Д-димеры, синдром ДВС, диагностика, лечение, беременность, осложнения.

*The study is aimed at evaluating the importance of D-dimers determination in diagnostics and at evaluating DIC syndrome treatment efficiency in obstetric patients. It has been demonstrated that D-dimers test is the most sensible and specific laboratory test in diagnostics of DIC syndrome especially at early stage of its development and it can also be effectively applied as the therapy effectiveness criterion in case of such a complication.*

**Key words:** D-dimer levels, DIC syndrome, diagnostics, treatment, pregnancy, complications.

### Введение

Синдром ДВС развивается при таких осложнениях беременности, как эмболия околоплодными водами, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, послеродовые кровотечения, гнойно-септические заболевания, внутриутробная гибель плода и др [3]. Высокая летальность при ДВС обусловлена тем, что часто данное осложнение выявляется на тех стадиях, когда диагноз не вызывает сомнений, а лечение во многих случаях не эффективно [7].

Лабораторно-диагностическое обследование пациентов с синдромом ДВС решает следующие задачи: (1) эффективная диагностика (достаточная чувствительность и специфичность для ранней стадии ДВС); (2) дифференцирование стадий течения ДВС; (3) отражение адекватности и динамики ответа на терапевтические мероприятия. Кроме того, оно должно соответствовать по скорости и простоте выполнения требованиям, предъявляемым к тестам неотложного спектра.

Тест, направленный на определение уровня Д-димеров, конечных продуктов плазминовой деградации поперечно-сшитого (нерастворимого) фибрина, по своим характеристикам наиболее полно отвечает указанным выше требованиям. Имеется целый ряд публикаций, посвященных применению данного теста для диагностики синдрома ДВС. Вместе с тем, опыт применения определения Д-димеров для диагностики акушерского ДВС крайне ограничен.

Целью настоящей работы явилась разработка тактики применения определения уровня Д-димеров в диагностике и оценке терапевтического эффекта при ведении пациенток акушерского профиля с синдромом ДВС.

### Материалы и методы

Клиническую группу составили 128 пациенток, имеющих акушерскую патологию, которая, по данным литературы, ассоциирована с высоким риском развития ДВС-синдрома [6]. Из них 44 человека страдали тяжелым гестозом второй половины беременности (критерием тяжести гестоза являлась сумма баллов 12 и более согласно шкале бальной оценки степени тяжести гестоза по Савельевой [4]. 32 пациентки имели гнойно-септические осложнения в период беременности и в послеродовом периоде, в том числе больных с послеродовыми эндометритами – 12, с септическими абортонами – 16, с гнойным пиелонефритом, осложнившимся уросепсисом во время беременности – 4. Всем пациенткам с гнойно-септическими осложнениями был выставлен диагноз синдром системного воспалительного ответа или сепсис на основании общепризнанных критериев [5]. 52 женщины – с акушерскими кровотечениями с объемом кровопотери более 1 % от массы тела (средний объем кровопотери составил  $1,533 \pm 0,400$  л ( $1,385-1,681$  л – доверительный интервал для среднего значения, рассчитанного для 95% вероятности (ДИ 95%)). Всем женщинам этой группы был выставлен диагноз геморрагический шок на основании объема кровопотери более 20% ОЦК [1]. Причинами развития кровотечений у 8 беременных была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, у 14 беременных – внутриутробная гибель плода, у 20 – гипотонические послеродовые кровотечения, у 5 – центральное предлежание или приращение плаценты, у 3-х – внематочная беременность, у двух – эмболия околоплодными водами.

Клиническая группа на основании анализа клинико-лабораторных данных в дальнейшем была разделена на три подгруппы:

1. Подгруппа 1 включала 82 женщины, у которых диагноз ДВС был исключен.

2. Подгруппу 2 составили 29 пациенток, которым был выставлен диагноз ДВС на стадии гиперкоагуляции (ДВС I).

3. Подгруппа 3 состояла из 17 пациенток с диагнозом синдром ДВС на стадии коагулопатии потребления (ДВС II-III).

Диагноз синдрома ДВС выставлялся на основании общепринятых клинико-лабораторных критериев [2, 7].

Пациенткам с установленным диагнозом ДВС проводилась терапия, соответствующая стадии ДВС.

Кровь для анализа забирали из локтевой вены с использованием шприц-пробирок Monovette, содержащих стандартное количество цитрата натрия. У пациенток всех исследуемых групп определяли следующие параметры гемостаза: уровень фибриногена клотинговым методом Клауса, тест АЧТВ, протромбиновое время при помощи коагулометра фирмы «Солар» (Республика Беларусь), тесты паракоагуляции. Для стандартизации результатов протромбиновое время выражали как индекс ПТИ, а время АЧТВ как индекс АЧТВ ( $R_{\text{АЧТВ}} = \frac{\text{АЧТВ}_{\text{пациента}}}{\text{АЧТВ}_{\text{контрольное}}}$ ). Подсчет тромбоцитов проводили при помощи гематологического автоанализатора Serono 9020, а также в камере Горяева. Определение уровня Д-димеров проводилось в бестромбоцитарной цитратной плазме методом иммунометрического анализа сэндвичевого типа при помощи анализатора Nycocard Reader II и реактивов фирмы Axis Shield, Норвегия.

Для сравнения показателей у пациенток в процессе лечения (зависимые группы) использовали тест Вилкоксона. Статистически достоверными различия считали при  $p < 0,05$ . Для определения диагностических характеристик тестов, согласно международным стандартам, использовали метод четырехпольных таблиц с расчетом операционных характеристик (диагностическая специфичность, чувствительность, точность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата, коэффициента информативности теста) и оценку характеристической кривой (ROC-кривой) [8]. Анализ ROC-кривых и статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета статистических программ SPSS 13.0.

### Результаты и обсуждение

В результате анализа ROC-кривых можно сделать вывод, что рутинные коагулологические тесты по своим диагностическим характеристикам мало пригодны для выявления ранней стадии ДВС (таблица 1).

Площади под кривыми ROC для этих тестов статистически не отличались от таковой для неэффективного теста. Площадь под характеристической кривой для теста Д-димеров была близкой

Таблица 1. Площади ROC-кривых для различных тестов оценки гемостаза для диагностики синдрома ДВС на стадии гиперкоагуляции

Показатель	Площадь под ROC-кривой	Стандартная ошибка	$p^1$	ДИ, 95%
ПТИ	0,542	0,068	0,500	0,408 – 0,676
АЧТВ	0,580	0,068	0,203	0,447 – 0,712
Тромбоциты	0,603	0,066	0,101	0,474 – 0,732
Фибриноген	0,557	0,065	0,360	0,430 – 0,685
Д-димеры	0,985	0,008	<0,001	0,974 – 1,000

Примечание: 1 – P – вероятность ошибки отличия площади выполненных тестов от площади, соответствующей тесту с абсолютной диагностической неэффективностью (площадь под кривой – 0,5), ДИ, 95% – доверительный интервал для среднего значения, рассчитанного для 95% вероятности.

к идеальной и составила 0,990 (ДИ, 0,974 – 1,000), что свидетельствует о высокой диагностической значимости данного теста для выявления синдрома ДВС на стадии гиперкоагуляции. При анализе операционных характеристик теста Д-димеры и ROC-кривой определено, что точка разделения с максимальной диагностической эффективностью соответствовала концентрации Д-димеров 2,5 мг/л (таблица 2).

Таблица 2. Операционные характеристики теста Д-димеры для ранней диагностики синдрома ДВС

Д-димеры, мг/л	Sp, %	Se, %	Ac, %	-PV, %	+PV, %	$J_x$	ДК
≥0,5	39,5	100%	55,5	100	37,2	0,431	2,18
≥1,0	74,1	100%	81,0	100	58,0	2,171	5,86
≥1,5	86,2	96,5	88,9	98,6	71,8	2,171	8,52
≥2	88,8	96,5	91,2	98,7	75,6	4,011	9,36
≥2,5	98,8	72,4	92,4	91,0	95,5	6,293	17,68
≥3	100	55,1	88,3	86,2	100	4,450	16,50
≥4	100	17,2	78,2	77,2	100	0,916	11,45

Примечание: Sp – диагностическая специфичность, Se – диагностическая чувствительность, Ac – точность, -PV – прогностическая ценность отрицательного результата, +PV – прогностическая ценность положительного результата,  $J_x$  – информативность признака, ДК – диагностический коэффициент.

Это означает, что уровень Д-димеров  $\geq 2,5$  мг/л позволяет с высокой степенью достоверности выставлять диагноз синдром ДВС. Для данного порогового уровня в исследованной популяции специфичность для ДВС-I составила 98% (ДИ 95-100%), чувствительность 72% (ДИ 56-89%), точность 92% (ДИ, 82-100%), прогностическая ценность положительного результата – 95% (ДИ, 88-100%), прогностическая ценность отрицательного результата – 91% (ДИ, 80-100%).

Анализ ROC-кривых для исследуемых лабораторных тестов оценки гемостаза (ПТИ, АЧТВ, число тромбоцитов, уровень фибриногена и Д-димеров) для выявления синдрома ДВС II-III позволяет сделать заключение об их высокой диагностической эффективности (таблица 3).

Таблица 3. Площади ROC-кривых для различных тестов оценки гемостаза для диагностики синдрома ДВС на стадии ДВС II-III

Показатель	Площадь под ROC-кривой	Стандартная ошибка	$p^1$	ДИ, 95%
ПТИ	0,937	0,033	<0,001	0,873 – 1,000
АЧТВ	0,876	0,064	<0,001	0,751 – 1,000
Тромбоциты	0,826	0,065	<0,001	0,698 – 0,954
Фибриноген	0,967	0,022	<0,001	0,924 – 1,000
Д-димеры	0,971	0,020	<0,001	0,934 – 1,000
Фг/Д-димеры	0,990	0,010	<0,001	0,970 – 1,000

Примечание: 1 – P – вероятность ошибки отличия площади выполненных тестов от площади, соответствующей тесту с абсолютной диагностической неэффективностью (площадь под кривой – 0,5).

Площади под характеристическими кривыми для этих тестов статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличались от неэффективного теста.

Максимальной диагностической значимостью для ДВС II-III характеризовался тест Д-димеры. На основании анализа операционных характеристик теста Д-димеров для диагностики синдрома ДВС II-III порогом была определена концентрация 5 мг/л и более (чувствительность – 94% (ДИ, 83-100%) специфичность 95% (ДИ, 85-100%)).

Пациенткам с выставленным диагнозом синдрома ДВС проводилась терапия, адекватная стадии данного осложнения. На гиперкоагуляционной фазе основным направлением терапии было назначение антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины), а на второй и третьей стадиях проводилась заместительная терапия свежезамороженной плазмой, криопреципитатом, тромбоконцентратом, а также применялись антипротеазные препараты (овомин). В 7 случаях (5-ти женщинам с массивными неуправляемыми маточными кровотечениями, сопровождающимися тяжелым геморрагическим шоком и 2-м женщинам после эмболии околоплодными водами) была произведена гистерэктомия. Пациенткам в ходе лечения проводился мониторинг концентрации Д-димеров через 3-6 ч, 8-12 ч, 18-24 ч и 32-48 ч (таблица 4).

Таблица 4. Оценка динамики изменения уровня Д-димеров в ходе успешной терапии синдрома ДВС

Параметр	Интервалы измерения				
	3-6 ч	8-12 ч	18-24 ч	32-48 ч	
Уменьшение уровня Д-димеров в % от исходных значений	Ме	50%	61%	75%	82,6%
	2,5 %	41%	40%	51%	71%
	97,5 %	72%	82%	97%	96%
	p	0,005	0,004	0,0015	0,003

Примечание: Ме – медиана, 2,5% и 97,5% – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентиллю, p – вероятность ошибки отличия концентраций Д-димеров от исходных абсолютных цифр в тесте Вилкоксона.

После начала терапии концентрация оценивалась вместе с клинической динамикой. Нами выявлена четкая зависимость уровня Д-димеров от эффективности проводимых терапевтических мероприятий. Практически во всех случаях через 3-6 часов успешной терапии отмечалось снижение уровня Д-димеров на 40% и более от исходных цифр.

### Выводы

1. Уровень Д-димеров является эффективным маркером синдрома ДВС на стадии гиперкоагуляции в группе пациенток с акушерскими осложнениями. Диагностическим критерием является концентрация Д-димеров  $\leq 2,5$  мг/л.

2. Тест Д-димеры является значимым и информативным показателем для диагностики синдрома ДВС на стадии ДВС II-III в группе больных с акушерскими осложнениями. Диагностическим порогом служит уровень Д-димеров  $\leq 5$  мг/л.

3. Оценка концентрации Д-димеров может служить маркером оценки эффективности терапии акушерского синдрома ДВС. Оптимальное время повторных измерений уровня Д-димеров для контроля эффективности терапии синдрома ДВС является 3-6 часов. Оптимальным критерием для оценки успешности терапии является уменьшение уровня Д-димеров через 3-6 часов лечения на 40 и более процентов от исходного значения.

### Литература

1. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии: в 3 т / А.И. Воробьев 3-е изд. – М: Ньюдиамед, 2005. – 3 т
2. Дмитриев В.В. Практическая коагулология / Мн.: Бел. наука, 2004. – 544 с
3. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. М. Из-во «Триада-Х». – 2002. – 496 с
4. Савельева, Г.М. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. Методические указания / Г.М. Савельева М., № 99/80, МЗ РФ, 1999
5. Сепсис в начале XXI века: определение, диагностические концепции, патогенез и интенсивная терапия. Методические рекомендации РАСХИ. – Калуга, 2004
6. Bick R.L. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management Hem/onc. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 14, N5. – P 185-198
7. Diagnosis and Management of Acute Obstetrical DIC / Kobayashi T., Terao T., Maki M., et al. // Sem. Thromb. Hem. – 2001. – Vol. 27, N 2. – P. 161-167
8. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative / Bossuyt P. M., Reitsma J. B., Bruns D. E. et al. // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 41-44

### Resume

#### D-DIMERS ASSAYS IN DIAGNOSTICS AND EVALUATION OF OBSTETRIC DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION SYNDROME THERAPY EFFICIENCY

N.A.Oganesian, L.S.But-Gusaim, Y.V.Kiselevski, I.Y. Shadrina

Grodno State Medical University  
City Emergency Hospital

The aim of the study was to evaluate efficiency of application of evaluation of D-dimer levels for early diagnostics and evaluation of DIC syndrome treatment efficiency in obstetric patients.

Methods and materials: 127 patients with high risk of DIC have been examined. They have been divided into three subgroups: 81 patients in which the diagnosis was excluded, 31 patients with DIC I and 17 patients with DIC III. D-dimers were determined by immunometric technique. The evaluation of the test has been conducted applying ROC-curves and analysis of indices informativity.

Results obtained: routine coagulological tests (APTT, INR, fibrinogen, platelets) tend to be low sensitive for early stages of DIC. Determination of D-dimers in the group with the risk of DIC enables to effectively reveal this pathology at hypercoagulation stage (DIC I). Besides D-dimer test can be effectively applied as an early marker of DIC syndrome therapy effectiveness.

Conclusions: 1) D-dimers level is an effective DIC syndrome marker at hypercoagulation stage in the group of patients with obstetric complications. Concentration of D-dimers 2.5mg/l is the diagnostic criterion.

2) D-dimers test is a significant and informative index diagnostics of DIC syndrome at DIC II-III stage in the group of patients with obstetric complications. D-dimers level comprising 5mg/l is treated as a diagnostic threshold.

3) Evaluation of D-dimers concentration can serve as an evaluation marker of obstetric DIC syndrome therapy efficiency. Optimal time of repeated D-dimers level measurements aiming at control of DIC syndrome therapy effectiveness comprises 3-6 hours. The optimal criterion enabling to treat therapy as a successful one is reduction of D-dimers level by 40 and more per cent in 3-6 hours of therapy.

Поступила 16.11.06