

Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей для определения нормативных значений в различных возрастных группах

О. Б. Гордеева^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8311-9506, obr@yandex.ru

М. С. Карасева¹, ORCID: 0000-0002-9883-0445, mariakuzubova12@mail.ru

М. А. Бабайкина¹, mbabaykina@gmail.com

Н. Д. Вашакмадзе^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8320-2027, nato-nato@yandex.ru

М. А. Солошенко¹, ORCID: 0000-0002-6150-0880, margosoloshenko@mail.ru

О. Я. Смирнова¹, ORCID: 0000-0002-3720-8046, soi78@yandex.ru

Д. С. Овчинников¹, walkman_97@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. В педиатрической практике часто встречаются жалобы на кровотечения из слизистых, синяки, обширные гематомы, снижение количества тромбоцитов в анализе крови. Для педиатра важно уметь правильно оценить подобные признаки и симптомы и выбрать вектор дальнейшего дополнительного обследования для верификации диагноза, в отдельных случаях направить пациента к детскому гематологу. При начальной оценке нарушения функции тромбоцитов у детей без выраженных жалоб необходимо провести тщательный сбор анамнеза, включая семейный, и физикальный осмотр. Первым лабораторным исследованием при диагностическом поиске будет клинический анализ крови. В отдельных лабораториях могут отличаться референсные значения уровня тромбоцитов, однако диапазон нормальных показателей находится в пределах $150-450 \times 10^9/\text{л}$. У детей изучение функции тромбоцитов является крайне востребованным исследованием. Зачастую нарушения функции тромбоцитов не диагностируются, т. к. тромбоцитопатии в большинстве случаев имеют стертую симптоматику, а иногда клинические проявления дисфункции тромбоцитов практически отсутствуют. В свою очередь клинический анализ крови не способен отразить в полной мере те изменения в тромбоцитарном звене, которые присутствуют у пациентов в той или иной степени. Для более полного анализа функционирования тромбоцитов в первичном этапе системы гемостаза необходимо проводить оценку функции тромбоцитов в цельной крови. Импедансный метод агрегации позволяет измерять электрическое сопротивление между двумя электродами при индуцировании агонистами агрегации тромбоцитов. Этот метод выполняется с использованием цельной крови, и, таким образом, нет необходимости получения плазмы, богатой тромбоцитами. Тестирование функции тромбоцитов может иметь большое значение для оптимизации антитромботической терапии с целью снижения рисков кровотечений и ишемических событий. Исследование агрегации тромбоцитов с разными индукторами позволяет оценивать эффективность терапии препаратами с антиагрегантным действием, подбирать индивидуальные дозы лекарственных средств и проводить лекарственный мониторинг. В работе представлены результаты исследования агрегации тромбоцитов с различными индукторами: арахидоновой кислотой (ASPI-тест), аденозиндифосфатом (ADP-тест) и тромбином (TRAP-тест), — у больных на фоне терапии антиагрегантами. Высокая прогностическая значимость полученных результатов позволяет своевременно решить вопрос о препарате выбора для пациентов после тромбозов и интраваскулярных вмешательств, а также для предотвращения кровотечений во время и после хирургических манипуляций. **Ключевые слова:** тромбоциты, агрегация, референсные интервалы, гемостаз, антиагреганты, дети, тромбоз, тромбоцитопатия, агрегометр.

Для цитирования: Гордеева О. Б., Карасева М. С., Бабайкина М. А., Вашакмадзе Н. Д., Солошенко М. А., Смирнова О. Я., Овчинников Д. С. Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей для определения нормативных значений в различных возрастных группах // Лечащий Врач. 2022; 4 (25): 27-32. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.005

Platelet aggregation function test for children in order to determine the normative values in different age groups

Olga B. Gordeeva^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8311-9506, obr@yandex.ru

Maria S. Karaseva¹, ORCID: 0000-0002-9883-0445, mariakuzubova12@mail.ru

Marina A. Babaikina¹, mbabaykina@gmail.com

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8320-2027, nato-nato@yandex.ru

Margarita A. Soloshenko¹, ORCID: 0000-0002-6150-0880, margosoloshenko@mail.ru

Olga Ya. Smirnova¹, ORCID: 0000-0002-3720-8046, soi78@yandex.ru

Dmitry S. Ovchinnikov¹, walkman_97@mail.ru

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. Mucocutaneous bleeding and thrombocytopenia are commonly encountered in pediatric patients. It is important for pediatricians to recognize when these signs and symptoms warrant further investigation and subsequently what investigations are most helpful and when referral to pediatric hematology is necessary. The most important part of an evaluation for a platelet disorder in a well-appearing child is the history, including family history, and physical examination. Platelet function test for children is a highly demanded investigation. The cornerstone laboratory test is the complete blood cell count. Individual laboratories may vary in their reference ranges for platelet count, but the normal range of platelet count remains 150 to 450 × 10⁹/л. Platelet dysfunction is often not diagnosed, since of thrombocytopathies in most cases do not have clear symptoms, in some cases clinical manifestations of platelet dysfunction are even absent. Meanwhile complete blood count cannot completely reflect changes in the patient's platelet step of hemostasis. For more comprehensive assessment of platelet function in the initial step of the hemostasis it is necessary to evaluate the function of platelets in the whole blood. Whole Blood Impedance Aggregometry measures the change in electrical impedance between two electrodes when platelet aggregation is induced by an agonist. The method is performed using whole blood and so eliminates the need to generate platelet rich plasma. Platelet function testing may have a role to optimize antiplatelet therapy to reduce bleeding and ischemic events. Platelet aggregation function tests with different inductors make it possible to estimate the effectiveness of antiplatelet therapy, select individual doses of drugs and conduct drug monitoring. Platelet aggregation in patients on the antiplatelet therapy is induced by inductors: arachidonic acid (ASPI test), adenosine diphosphate (ADP test) and thrombin (TRAP test). The high prognostic significance of the Impedance Aggregometry results makes it possible to decide on the drug of choice for patients after thrombosis and intravascular interventions, as well as to prevent bleeding during and after surgical procedures.

Keywords: platelets, aggregation, reference intervals, hemostasis, antiplatelet agents, children, thrombosis, thrombocytopathies, aggregometer.

For citation: Gordeeva O. B., Karaseva M. S., Babaikina M. A., Vashakmadze N. D., Soloshenko M. A., Smirnova O. Ya., Ovchinnikov D. S. Platelet aggregation function test for children in order to determine the normative values in different age groups // *Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 27-32. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.005*

В настоящее время в клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков рекомендуется использование в терапии антиагрегантов, но при этом не указаны методики контроля такого лечения [1].

Современные реконструктивные хирургические операции, выполняемые при врожденных пороках сердца в младенческом возрасте, требуют назначения антиагрегантной терапии [2].

Нормы для оценки функции тромбоцитов позволяют установить факт наличия тромбоцитопатии. Правильно установленная норма в дальнейшем используется как эталон. Референсные интервалы (РИ) являются основой для формирования системы оценки функционирования сосудистотромбоцитарного звена гемостаза. Возможные погрешности интерпретации результатов могут стать причиной отсутствия точного диагноза и своевременного адекватного лечения, а в дальнейшем — отсутствия достаточного эффекта терапии на этапе реабилитации.

Тромбоциты выполняют не только ангиотрофическую функцию, но и принимают активное участие в образовании тромбов. Повышенное тромбообразование наблюдается у пациентов с хроническими заболеваниями и у имеющих отягощенный анамнез по тромботическим событиям. В настоящее время для профилактики и лечения тромбозов

используются антитромботические (антиагрегантные) препараты. Данная терапия требует тщательного динамического контроля, подбора адекватной дозы препарата для предотвращения различных осложнений.

В настоящее время разработка новых подходов к терапии сердечно-сосудистых заболеваний играет важную роль в педиатрии. Известно, что тромбогенный риск может реализоваться на фоне нарушений в тромбоцитарном гемостазе при гиперагрегации тромбоцитов. С внедрением в клиническую практику новых технологий по выявлению приобретенных и наследственных тромбоцитопатий появилась возможность своевременной диагностики и профилактики тромботических осложнений [3, 4].

Разработка методов контроля эффективности терапии кардиоваскулярной патологии у детей является важной задачей для предотвращения тромбозов и тромбоэмболии [5].

В современной терапии гиперагрегационных нарушений используют препараты из группы антиагрегантов. К ним относят различные по химической структуре лекарственные препараты. Эти вещества способны угнетать функции тромбоцитов, воздействуя на различные рецепторы, расположенные на поверхности тромбоцитов (рис. 1).

Возможности исследования агрегации тромбоцитов появились еще в середине прошлого века после изобретения

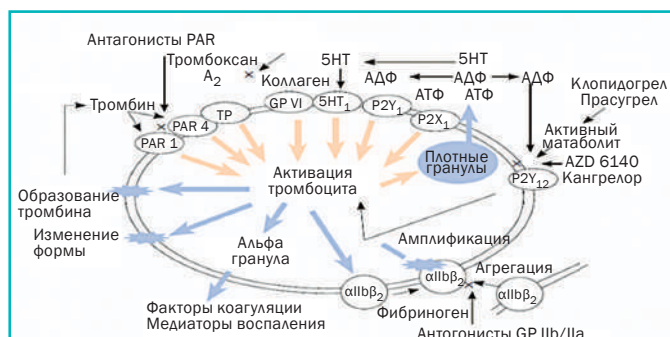


Рис. 1. Рецепторный аппарат тромбоцита [6] / Platelet membrane receptors [6]

оптического агрегометра. Этот метод до сих пор считается доступным, несмотря на определенные ограничения. Однако отсутствие общепринятой стандартизации методов исследования является значимой проблемой в диагностике тромбоцитопатий. В ноябре 2008 г. американская стандартизирующая организация CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) выпустила документ «Исследования тромбоцитарной функции методом агрегатометрии; рекомендуемые принципы», исходя из возросшей потребности в подобных исследованиях и стандартизации методов контроля за применением современных препаратов с антиагрегантным действием.

В настоящее время используются несколько агрегометров: оптический на богатой тромбоцитами плазме, импедансный — на цельной крови, люминесцентный, основанный на измерении реакций секреции и высвобождения. Импедансный агрегометр наиболее приближен к физиологическим условиям и способен оценить агрегацию тромбоцитов в цельной крови. Изменение импеданса определяет способность тромбоцитов к агрегации в образце. При этом прибор автоматически устанавливает нулевой уровень, автоматически регистрирует скорость агрегации, ее максимум и проводит все вычисления. Для удобства сравнения данных и унификации результатов введены условные единицы AUC (площадь под агрегационной кривой). Все результаты, нормы и клинические рекомендации выдаются в этих единицах (рис. 2).

Все картриджи калиброваны на заводе. Одновременно в каждом картридже проводятся параллельно два измерения для каждого теста, внутреннего контроля измерения и повышения точности. Весь процесс проведения теста происходит

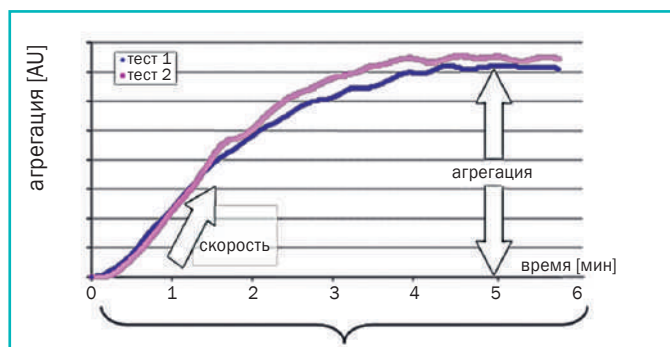


Рис. 2. Измерение параметров агрегации. Агрегационная кривая с использованием системы Multiplate [11] / Measurement of platelet aggregation parameters (Aggregation curve via the Multiplate analyser) [11]

под управлением программы, таким образом обеспечиваются стандартизация всего процесса и высокая воспроизводимость результата.

Современные международные стандарты рекомендуют каждой лаборатории разработать или подтвердить имеющиеся в литературе РИ для каждого лабораторного показателя. Используемые в настоящее время РИ для оценки агрегации тромбоцитов в цельной крови были установлены на незначительной выборке детей в странах Европы [7].

Имеющиеся в литературе данные о РИ значений агрегации тромбоцитов представлены наблюдениями во взрослой популяции [8].

В настоящее время контроль за терапией антиагрегантами практически не проводится. Зачастую назначение препаратов происходит вслепую, без какого-либо контроля лабораторных параметров. Поэтому разработка популяционных особенностей нормативных параметров тромбоцитарного звена будет способствовать выявлению наследственных тромбоцитопатий на ранних стадиях, что особенно важно в случае наследственных патологий. Какие-либо исследования нормативных показателей для оценки функции тромбоцитов у детей в России ранее не проводились.

Целью данной работы было оценить возможность разработки нормативных значений агрегационной функции тромбоцитов в цельной крови на первичном этапе наблюдения детей различных возрастных групп.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.8. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова — Смирнова (при $n \geq 50$). Во всех случаях распределение отличалось от нормального, по этой причине мы использовали описание количественных показателей, выполненное с указанием медианы (25-й и 75-й перцентили).

Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна — Уитни (при сравнении 2 выборок) и критерия Краскела — Уоллиса (≥ 3 выборки). Для сравнения распределения категориальных признаков использовали критерий согласия χ^2 (хи-квадрат Пирсона) и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$). Во всех случаях, когда были проведены множественные сравнения, проводился перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Проверка гипотез была двусторонней, значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Материалы и методы исследования

Обследованы 30 условно здоровых пациентов — без отклонений в функции свертывающей системы в возрасте от 1 года до 18 лет. У всех участников исследования имелось информированное согласие, подписанное родителем/законным представителем или пациентом старше 15 лет. Критерии исключения пациентов из исследования: наличие соматической патологии, влияющей на состояние гемостаза, и прием антитромботических препаратов. Всем пациентам было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Клиническое обследование включало в себя тщательный сбор анамнеза жизни и болезни, жалобы пациента, общий осмотр с использованием пальпации, перкуссии, аускультации, измерения артериального давления, а также

определение сатурации с использованием пульсоксиметра. Инструментальные методы обследования включали проведение электрокардиографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, щитовидной железы.

Лабораторные методы обследования включали:

- клинический анализ крови;
- трехкратную агрегацию тромбоцитов с помощью полуавтоматического агрегометра Multiplate (Roche, Франция) в цельной крови импедансным методом;
- исследование показателей плазменного звена гемостаза: протромбин по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген, D-димер на автоматическом коагулографе Compart Max (Stago, Франция).

Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 мин) в положении пациента лежа с помощью двухкомпонентных систем для забора крови — одноразовых полипропиленовых пробирок с гирудином (Sarstedt, Германия), литий-гепарином и цитратом натрия 3,2% (BD, Vacutainer, США). Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15–20 мин после венепункции и анализировали через 30–35 мин с момента поступления биологического материала.

В качестве индукторов использовали тромбин-активирующий пептид (ТРАП), аденозиндифосфорную кислоту (АДФ), арахидоновую кислоту (АК).

Стандартизация преаналитического этапа обеспечивалась международными и отечественными стандартами [9, 10].

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена:

- ежегодным техническим обслуживанием автоматического агрегометра Multiplate (Verum Diagnostica, Roche, Франция);
- ежедневной проверкой правильности работы измерительных частей с помощью электронного контроля качества согласно инструкции по эксплуатации прибора;
- ежемесячным контролем качества импедансной агрегометрии с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрилабораторного контроля качества согласно инструкции по эксплуатации анализатора.

Результаты

Для реализации диагностического алгоритма предложены следующие тесты в концентрациях согласно стандартизированной методике:

- ТРАП (тромбин-активирующий пептид). По свойствам активировать тромбоциты он сравним с тромбином, но при этом не приводит к образованию сгустка. Использование этого теста в концентрации 0,02 мМ позволяет измерить максимальную способность к агрегации у пациента. Действие данного индуктора не блокируется ни аспирином, ни клопидогрелем и позволяет оценить функции рецепторов тромбоцитов PAR-1.

- АДФ в концентрации 2 мкг/мл использовали для обнаружения ингибирования тромбоцитарных рецепторов P2Y₁₂.

- АК в концентрации 15 мМ применяли для обнаружения ингибирования циклооксигеназы тромбоцитов и рецепторов GpIIb/IIIa на мембране тромбоцитов.

В процессе исследования тромбоцитарной агрегации определяли скорость агрегации тромбоцитов по кривой агрегации и площади под кривой (U), которая рассчитывается автоматически.

При клиническом осмотре каких-либо грубых отклонений в состоянии здоровья пациентов не выявлено. Эпизодов тромбозов у пациентов не наблюдалось, у родственников

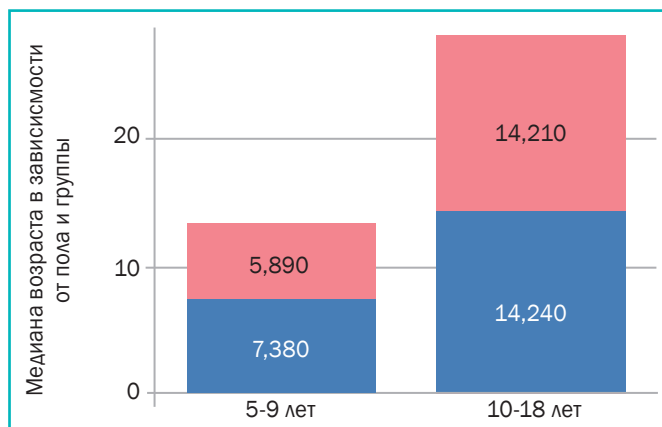


Рис. 3. Медиана возраста пациентов в двух возрастных группах [составлено авторами] / Median of patient's age in two age groups [compiled by the authors]

1–2 степени родства тромботические события в анамнезе отсутствовали. Геморрагический синдром также в анамнезе не отмечался.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) были выявлены реактивные изменения поджелудочной железы у 13% пациентов (n = 4). У 6,7% (n = 2) выявлено удвоение почки; увеличение объема щитовидной железы с расширенными фолликулами выявлено у 10% (n = 3). Данные изменения не являются критериями исключения пациентов из исследования.

При исследовании все пациенты были разделены на 2 возрастные группы: 5–9 лет и 10–18 лет. В исследование были включены 16 девочек и 14 мальчиков. Медиана возраста составила 9,4 года, межквартильный размах (IQR) — [6,5; 14,1]. Значения медиан возраста указаны на рис. 3.

При оценке показателей периферической крови каких-либо отклонений от нормы в гранулоцитарном, эритроидном и тромбоцитарном ростках кроветворения выявлено не было. Медиана количества тромбоцитов составила $284 \times 10^9/\text{л}$; IQR [236; 330]. Уровень тромбоцитов колебался от 168 до $462 \times 10^9/\text{л}$.

При исследовании состояния системы плазменного гемостаза значимых отклонений не было выявлено. Показатели скрининга соответствовали возрастным нормам.

Как видно из табл. 1, показатели в исследуемых группах не отличались от нормальных значений. Различий по поло-

Таблица 1
Показатели системы плазменного гемостаза [таблица составлена авторами] / Parameters of coagulation step of hemostasis [table compiled by the authors]

Показатель	Медиана (Me)	Межквартильный размах (IQR)	РИ
ПВ, сек	14,90	14,50; 16,8	13-17
Протромбин по Квику, %	84	72,87	70-120
Тромбиновое время, сек	16,20	14,72; 17,15	14-21
АЧТВ, сек	32,8	32,1; 36,1	25-35
Фибриноген, г/л	2,34	2,09; 2,87	2-4
D-димер, нг/мл	0,27	0,24; 0,27	До 0,5

вому признаку выявлено не было. Тромбогенный потенциал плазмы не увеличен.

Согласно известным стандартам, способ расчета РИ зависит от численности референсной группы и типа распределения значений лабораторного показателя. При численности группы менее 120 человек и ненормальном распределении лабораторных показателей используется расчет РИ в виде 5-95%, согласно которому у 90% здоровых лиц обнаруживаются нормальные лабораторные показатели и у 10% — ненормальные.

В нашем исследовании на начальном этапе мы имеем выборку из 30 пациентов, что не позволяет рассчитать необходимые интервалы. Была определена медиана значений каждого индуктора агрегации и проведено сравнение с имеющимися нормами.

В табл. 2 представлены результаты медиан значений и межквартильный интервал агрегации тромбоцитов с исследуемыми индукторами в цельной крови с гирудином.

В табл. 3 и 4 представлены значения медианы и межквартильного размаха показателей агрегации с целевыми индукторами в двух возрастных группах. Полученные результаты позволят в дальнейшем усовершенствовать этап разработки референсных интервалов у детей различных возрастных групп. Данное исследование позволит усовершенствовать алгоритм диагностики нарушений тромбоцитарного звена гемостаза и тактику наблюдения пациентов на основании динамического контроля клинических данных.

Таблица 2

Показатели агрегации в крови с гирудином [таблица составлена авторами] / Parameters of blood aggregation with hirudin adding [table compiled by the authors]

Показатель	Группа 1 (5-9 лет), Ме (IQR)	Группа 2 (10-18 лет), Ме (IQR)
ТРАП	74 (68; 96)	92 (81; 100)
АДФ	56 (42; 75)	56 (47; 76)
АК	94 (84; 106)	96 (86; 110)

Таблица 3

Показатели агрегации в крови с цитратом [таблица составлена авторами] / Parameters of blood aggregation with citrate sodium adding [table compiled by the authors]

Показатель	Группа 1 (5-9 лет), Ме (IQR)	Группа 2 (10-18 лет), Ме (IQR)
ТРАП	82 (54; 92)	76 (66; 86)
АДФ	50 (38; 62)	51 (41; 68)
ASP	74 (64; 87)	66 (61; 83)

Таблица 4

Показатели агрегации в крови с литий-гепарином [таблица составлена авторами] / Parameters of blood aggregation with lithium-heparin adding [table compiled by the authors]

Показатель	Группа 1 (5-9 лет), Ме (IQR)	Группа 2 (10-18 лет), Ме (IQR)
ТРАП	90 (83; 116)	106 (77; 117)
АДФ	70 (50; 81)	69 (50; 100)
ASP	90 (83; 116)	102 (86; 124)

Заключение

Результаты работы позволили уточнить роль комплексного подхода к оценке агрегационной функции тромбоцитов для достижения оптимальных референсных интервалов для возможной оценки эффективности и безопасности персонализированной антиагрегантной терапии. Результаты дальнейших этапов исследования на большей выборке детей позволят обозначить терапевтические диапазоны для переключения терапии между различными препаратами при антикоагулянтной и сопутствующей антиагрегантной терапии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Жарков П. А., Свириц П. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М., 2015. 113 с.
[Rumyantsev A. G., Maschan A. A., Zharkov P. A., Svirin P. V. Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents. М., 2015. P. 113.]
2. Карахалис Н. Б., Ефимочкин Г. А., Шадрин А. К., Синьков С. В. Антитромботическая терапия у детей // Анестезиология и реаниматология. 2018; 63 (1): 46-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-46-55>.
[Karakhalis N. B., Yefimochkin G. A., Shadrin A. K., Sin'kov S. V. Antithrombotic therapy in children // Anesteziology i reanimatologiya. 2018; 63 (1): 46-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-46-55>.]
3. Monagle P., Chan A., Goldenberg N. A. et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012; 41: 737S-801S.
4. Monagle P., Chan A., Massicotte P., Chalmers E., Michelson A. D. Antithrombotic Therapy in Children // Chest. 2004; 126 (3 Suppl.): 645S-687S.
5. Baglin T., Gray E., Greaves M., et al. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia // Br J Haematol 2010; 149 (2): 209-220.
6. Robert F. Storey, New developments in antiplatelet therapy // European Heart Journal Supplements. 2008; 10 (D): D30-D37.
7. Halimeh S., Angelis G., Sander A., Edelbusch C., Rott H., Thedieck S., Mesters R., Schlegel N., Nowak-G. U. Multiplate® Whole Blood Impedance Point of Care Aggregometry Preliminary Reference Values in Healthy Infants, Children and Adolescents // KlinPadiatr. 2010; 222: 158-163.
8. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Референтные значения агрегации тромбоцитов при исследовании импедансным методом с аденоиндифосфорной кислотой на агрегометре Multiplate // Клиническая медицина 2016; 3 (8): 100-104.
[Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G. Reference values of platelet aggregation in the study by the impedance method with adenoindiphosphoric acid on the Multiplate aggregometer // Klinicheskaya meditsina 2016; 3 (8): 100-104.]
9. CLSI document C28-A3; Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
10. Клинические рекомендации. Детская гематология / Под ред. А. Г. Румянцева, А. А. Масчан, Е. В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.: ил.

[Clinical guidelines. Pediatric Hematology / Pod red. A. G. Rumyantseva, A. A. Maschana, Ye. V. Zhukovskoy. M.: GEOTAR-Media, 2015. P. 656.: il.]

11. Симонова О. И., Гордеева О. Б., Намазова-Баранова Л. С., Ботвиньева В. В., Горинова Ю. В., Солошенко М. А. Способ диагностики нарушений агрегации тромбоцитов при муковисцидозе у детей. Патент № 2533287.
[Simonova O. I., Gordeeva O. B., Namazova-Baranova L. S., Botvinyeva V. V., Gorinova Yu. V., Soloshenko M. A. A method for diagnosing of platelet aggregation disorders in children with cystic fibrosis. Patent No. 2533287.]

Сведения об авторах:

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделом научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; obr@yandex.ru

Карасева Мария Сергеевна, врач-педиатр, научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; mariakuzubova12@mail.ru

Бабайкина Марина Анатольевна, врач высшей категории, детский кардиолог, научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; mbabaykina@gmail.com

Вашакмадзе Нато Джумберовна, детский кардиолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделом орфанных болезней и инвалидизирующих заболеваний Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; nato-nato@yandex.ru

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; margosoloshenko@mail.ru

Смирнова Ольга Яковлевна, врач-генетик, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; soi78@yandex.ru

Овчинников Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; walkman_97@mail.ru

Information about the authors:

Olga B. Gordeeva, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; obr@yandex.ru

Maria S. Karaseva, at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; mariakuzubova12@mail.ru

Marina A. Babaikina, doctor of the highest category, pediatric cardiologist, researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; mbabaykina@gmail.com

Nato D. Vashakmadze, Pediatric Cardiologist, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Orphan Diseases and Disabling Diseases at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; nato-nato@yandex.ru

Margarita A. Soloshenko, MD, Leading Researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; margosoloshenko@mail.ru

Olga Ya. Smirnova, geneticist, senior researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; soi78@yandex.ru

Dmitry S. Ovchinnikov, Junior Researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; walkman_97@mail.ru

Поступила/Received 05.03.2022

Принята в печать/Accepted 09.03.2022