

DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-23-29

**Н.Б. Карахалис<sup>1,2\*</sup>, А.Х. Каде<sup>2</sup>, А.В. Братова<sup>1</sup>**

## ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

<sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

✉ \*Н.Б. Карахалис, ГБУЗ НИИ-ККБ №1, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: karakhalis@mail.ru

<b>Цель</b>	Оценить исходные значения базовых показателей коагуляционного профиля у пациентов, планируемых к проведению кардиохирургического вмешательства в возрастных группах педиатрической популяции.
<b>Материал и методы</b>	Проведен анализ коагуляционного профиля в сплошной выборке пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» за период с января по декабрь 2018 г. В исследование включены 842 пациента, планируемых к кардиохирургическим вмешательствам.
<b>Результаты</b>	Настоящим исследованием продемонстрирована зависимость базовых показателей системы гемостаза от возрастных характеристик, в основном в период до первого года жизни. Значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) были схожими во всех возрастных группах, тогда как удлиненное протромбиновое время (ПВ) регистрировалось у пациентов младше года.
<b>Заключение</b>	Оценка параметров системы коагуляции должна опираться на возраст-специфические референсные значения. Понимание концепции развивающегося гемостаза чрезвычайно важно с точки зрения оптимальной профилактики, диагностики и лечения геморрагических и тромботических состояний в педиатрической популяции.
<b>Ключевые слова:</b>	коагуляция, детский возраст, развивающийся гемостаз, референсные значения.
<b>Цитировать:</b>	Карахалис Н.Б., Каде А.Х., Братова А.В. Возраст-зависимые изменения параметров системы гемостаза у пациентов педиатрической популяции кардиохирургического профиля. Инновационная медицина Кубани. 2020;17(1):23-29. DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-23-29
<b>ORCID ID</b>	Н.Б. Карахалис, <a href="http://0000-0002-6266-4799">http://0000-0002-6266-4799</a> А.Х. Каде, <a href="https://0000-0002-0694-9984">https://0000-0002-0694-9984</a> А.В. Братова, <a href="https://0000-0002-0711-7653">https://0000-0002-0711-7653</a>

**Nikolay B. Karakhalis<sup>1,2\*</sup>, Azamat Kh. Kade<sup>2</sup>, Alla V. Bratova<sup>1</sup>**

## AGE-DEPENDENT CHANGES OF COAGULATION SYSTEM PARAMETERS IN PEDIATRIC PATIENTS OF CARDIOSURGICAL PROFILE

<sup>1</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia✉ \*N.B. Karakhalis, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 167, 1<sup>st</sup> May str., Krasnodar, 350086, e-mail: karakhalis@mail.ru

<b>Objective</b>	Estimate baseline coagulation profile values in patients scheduled for cardiosurgical intervention in age groups of pediatric population.
<b>Material and methods</b>	The coagulation profile was analyzed in a complete selection of patients admitted to the intensive care department of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 for the period from January to December 2018. The study includes 842 patients planned for cardiac surgery.
<b>Results</b>	This study demonstrates the dependence of the basic parameters of the hemostasis system on age characteristics, mainly during the period of the first year of life. APPT values were similar in all age groups, whereas extended PV was recorded in patients less than one year.
<b>Conclusion</b>	Evaluation of coagulation system parameters should be based on age-specific reference values. Understanding the concept of developing hemostasis is extremely important in conditions of optimal prevention, diagnosis and treatment of hemorrhagic and thrombotic conditions in the pediatric population.
<b>Keywords:</b>	coagulation, childhood age, developing hemostasis, reference values.
<b>Cite this article as:</b>	Karakhalis N.B., Kade A.Kh., Bratova A.V. Age-dependent changes of coagulation system parameters in pediatric patients of cardiosurgical profile. Innovative Medicine of Kuban. 2020;17(1):23-29. DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-23-29
<b>ORCID ID</b>	N.B. Karakhalis, <a href="http://0000-0002-6266-4799">http://0000-0002-6266-4799</a> A.Kh. Kade, <a href="https://0000-0002-0694-9984">https://0000-0002-0694-9984</a> A.V. Bratova, <a href="https://0000-0002-0711-7653">https://0000-0002-0711-7653</a>

Система гемостаза у детей отличается от таковой у взрослых, что было продемонстрировано работами M. Andrew et al. в конце 1980-х – начале 1990-х [1, 2]. Согласно выдвинутой этими авторами концепции развивающегося гемостаза, сама система изменяется и созревает от фетального до уровня взрослого организма, и происходит это особенно динамично на первых месяцах жизни, что подтверждено рядом исследований [3–5]. Понимание и принятие этой концепции критически важно для реализации оптимальной профилактики, диагностики и лечения геморрагических и тромботических состояний у пациентов педиатрической популяции [6, 7]. Использование возраст-специфических нормативов параметров системы коагуляции стало неотъемлемым компонентом современной практики. Однако в большинстве опубликованных работ прослеживается общая тенденция, когда разнящиеся абсолютные значения параметров гемостаза обусловлены различиями используемых реагентов и оборудования для их определения [8]. Особенно это касается таких распространенных тестов, как протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и других. Разработка новейших реагентов и анализаторов для проведения лабораторных исследований, а также методик оценки системы гемостаза предполагает использование специфических данных, свойственных лишь конкретному методу, интерпретация которых порой бывает затруднена. В связи с этим перед исследователем и клиницистом возникает необходимость углубленного изучения коагуляционного профиля пациентов в грациях возраст-зависимых изменений.

## ЦЕЛЮ

настоящего исследования явилась оценка исходных уровней базовых показателей коагуляционного профиля у пациентов педиатрической популяции, планируемых к проведению кардиохирургического вмешательства.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исследуемая популяция

Проведен анализ коагуляционного профиля в сплошной выборке пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» за период с января по декабрь 2018 г. В исследование включены 842 пациента, планируемых к кардиохирургическим вмешательствам. Поскольку исследование носило описательный характер, разрешения локального этического комитета для его выполнения не требовалось. Для проведения всех манипуляций и исследований было получено письменное информированное согласие у родителей или официальных представителей пациента.

Показаниями для выполнения анализов был необходимый, в соответствии с установленными протоколом требованиями, скрининг перед плановым хирургическим вмешательством. У включенных в исследование не отмечалось проявлений острых респираторных заболеваний и прочих инфекций, отсутствовал анамнез кровотечений или тромбоэмболических событий и/или антитромботической терапии.

Принимая во внимание наличие возраст-ассоциированных особенностей системы гемостаза, сравнение полученных данных проводили в трех возрастных группах: новорожденные (<30 суток),  $n = 132$ , которые вошли в 1-ю группу (15,67%); младенцы (<12 месяцев),  $n = 367$  – 2-я группа (43,59%); и дети (>12 месяцев <18 лет),  $n = 343$  – 3-я группа (40,74%).

### Забор оцениваемых проб

Венозная кровь набиралась через иглу размером 21–23 G в полимерную вакуэту, содержащую 0,109 М цитрата натрия, согласно международным рекомендациям [9]. В зависимости от возраста ребенка, забор проб производился с использованием различных вакуумных систем для забора крови у неонатальных и педиатрических пациентов. Пробы крови выполнялись рутинно, согласно современным рекомендациям преаналитической фазы [10, 11].

Объем обследования включал определение базовых показателей системы коагуляции: ПВ, АЧТВ, уровень фибриногена (ФГ), международное нормализованное отношение (МНО); ACL TOP 700® “Instrumentation Laboratory” (IL, Bedford, MA, USA). ПВ и АЧТВ оценивались с использованием HemosIL RecombiPlasTin 2G и HemosIL SynthASIL соответственно, выражались в секундах и как отношение пациент/контроль: протромбиновое отношение (ПО) и АЧТВ-отношение. Качественный контроль выполняли с использованием нормального и аномального контроля плазмы. Референсные значения, использованные в анализе, установлены имеющимися лабораторными рекомендациями [12].

### Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica 10 (Tibco, USA) [13]. Соответствие нормальному закону распределения было изучено с использованием критерия Хи-квадрат (Пирсона). Как видно из верхней информационной части графиков, представленных на рис. 1, уровни значимости  $p$  критерия Хи-квадрат показателей ПВ, ПО, МНО, АЧТВ, АЧТВ-отн., ФГ принимают значения <0,05. Это означает, что эмпирические плотности распределения показателей не соответствуют нормальному закону, кривая плотности распределения которого также представлена на графиках. Поэтому, наряду со средней арифметической, стандартным отклонением целесообразно рассматривать

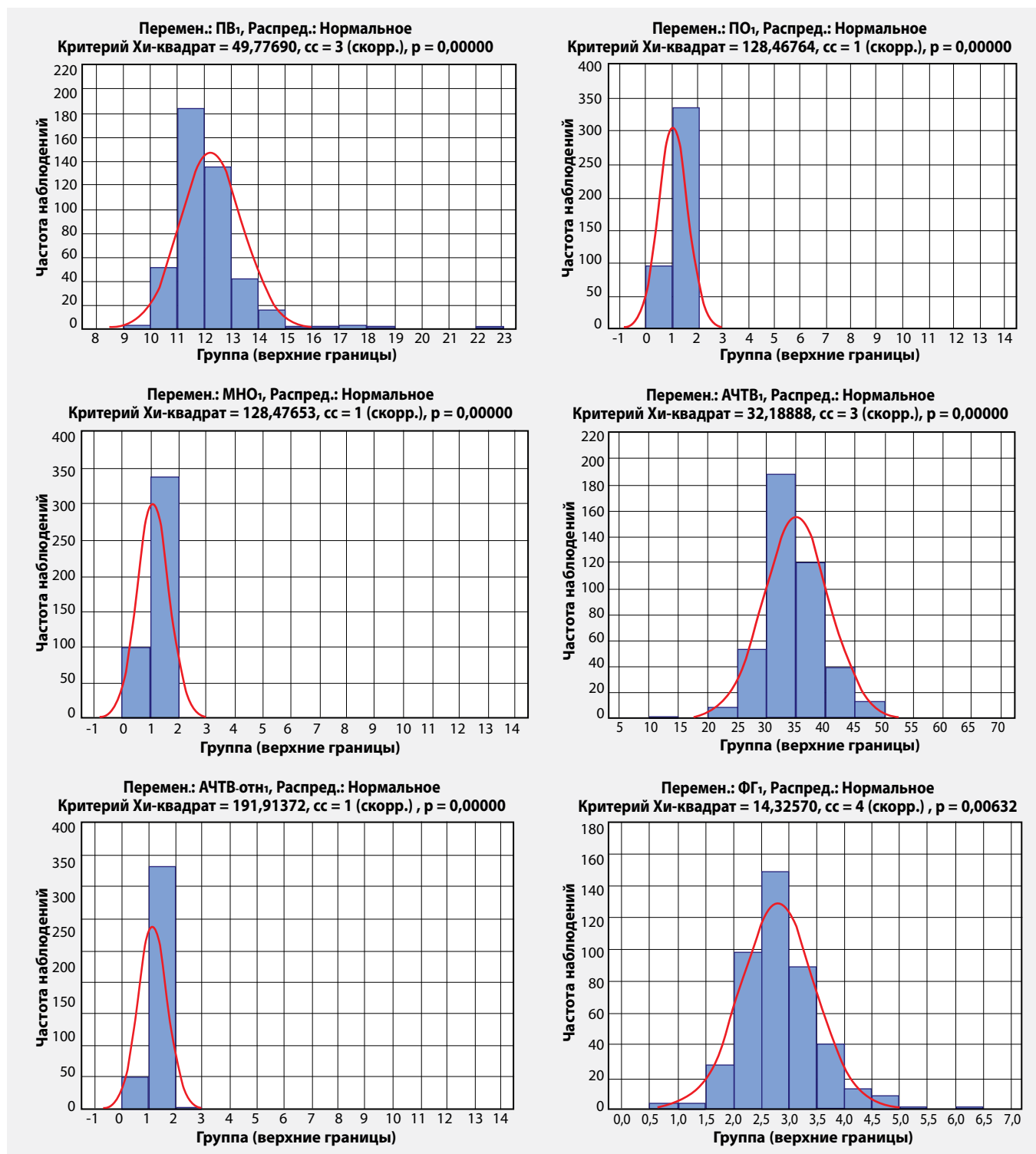


Рис. 1. Эмпирические и теоретические плотности распределения:  
а) ПВ б) ПО в) МНО г) АЧТВ д) АЧТВ-отношение е) ФГ

Fig. 1. Empirical and theoretical distribution densities:  
а) PT б) PR в) INR г) aPPT д) aPPT-ratio е) FG

медиану, нижнюю (25%), верхнюю (75%) квантили, минимальное и максимальное значение, а при сравнении показателей – непараметрические критерии сравнения. Сравнение результатов в группах проводилось с использованием критерия Краскела – Уоллиса. Отличие средних считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные нами результаты во всей исследуемой популяции, включавшей новорожденных ( $< 30$  суток) – 1-я группа, младенцев ( $< 12$  месяцев) – 2-я группа и детей ( $> 12$  месяцев и  $< 18$  лет) – 3-я группа, как оказалось, соответствуют установленным референсным значениям [3] (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Основные показатели исследуемой популяции**  
**Table 1**  
**The basic parameters of the studied population**

Параметр	Описательные статистики							
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации, %
ПВ	12,112	11,900	9,400	21,500	11,400	12,600	1,158	9,562
ПО	1,099	1,050	0,830	12,720	1,010	1,120	0,569	51,774
МНО	1,099	1,050	0,830	12,720	1,010	1,120	0,569	51,774
АЧТВ	34,774	34,300	12,730	63,900	31,500	37,700	5,522	15,878
АЧТВ-отн.	1,220	1,170	0,740	12,740	1,080	1,290	0,586	48,063
ФГ	2,839	2,750	0,600	6,370	2,430	3,180	0,663	23,341

Как видно из представленных данных описательной статистики, протромбиновое время составило  $12,112 \pm 1,158$  сек., с небольшим коэффициентом вариации 9,562. Среднее значение АЧТВ было  $34,774 \pm 5,552$  сек., с коэффициентом вариации 15,878; тогда как коэффициент вариации МНО ( $M \pm SD$ ;  $1,099 \pm 0,586$ ) составил 51,771. Схожая тенденция отмечалась и для протромбинового отношения, что может быть проявлением возрастной неоднородности исследуемой популяции.

При анализе представленных показателей в исследуемых возрастных группах было установлено минимальное значение ПВ в группе младше года (2-я группа), составившее  $11,759 \pm 1,302$  сек. (табл. 2), что в сравнении с другими возрастными группами статистически значимо ( $p = 0,0000$ ).

При анализе возрастных изменений ПО установлено повышенное среднее значение во 2-й группе (младше года) по сравнению с аналогичным показателем

у старших детей (3-я группа), при этом наименьшее среднее значение ПО регистрировалось у новорожденных (1-я группа) при  $p = 0,0000$ , что может быть объяснено использованием непараметрических критериев, при которых сравниваются медианы (табл. 3).

Схожая тенденция сохранялась в отношении показателей МНО. Его среднее значение в группе до года было выше (2-я группа), чем у старших детей (3-я группа), при этом наименьшее значение регистрировалось в группе новорожденных ( $p = 0,0000$ ).

При анализе параметров АЧТВ не было получено статистически значимых изменений в сравниваемых возрастных группах. При этом рядом исследователей описывается удлиненное АЧТВ в популяции новорожденных детей, что связывается ими с характерным для этой возрастной группы низким уровнем витамина К, невзирая на проводимую профилактику его дефицита с момента рождения [14, 15]. Схожая тенденция прослеживалась при анализе АЧТВ-отношения.

**Таблица 2**  
**Итоговая таблица средних значений ПВ, ПО, МНО, АЧТВ, АЧТВ-отн., ФГ**

**Table 2**  
**The final table of average values of PT, PR, INR, aPPT, aPPT-ratio, FG**

Группа	Новорожденный, n = 10	До года, n = 117	Старше года, n = 306	Всего, n = 433
ПВ $\pm$ ст. откл.	$11,830 \pm 1,118$	$11,759 \pm 1,302$	$12,256 \pm 1,071$	$12,112 \pm 1,158$
ПО $\pm$ Ст. откл.	$1,046 \pm 0,099$	$1,140 \pm 1,085$	$1,085 \pm 0,094$	$1,099 \pm 0,569$
МНО $\pm$ Ст.откл	$1,046 \pm 0,099$	$1,140 \pm 1,085$	$1,085 \pm 0,094$	$1,099 \pm 0,569$
Группа	Новорожденный, n = 10	До года, n = 117	Старше года, n = 304	Всего, n = 431
АЧТВ $\pm$ ст. откл.	$35,370 \pm 5,554$	$34,146 \pm 5,508$	$34,995 \pm 5,524$	$34,773 \pm 5,521$
АЧТВ отн. $\pm$ ст. откл.	$1,211 \pm 0,191$	$1,177 \pm 0,175$	$1,198 \pm 0,189$	$1,193 \pm 0,185$
Группа	Новорожденный, n = 10	До года, n = 116	Старше года, n = 305	Всего, n = 431
ФГ $\pm$ Ст. откл.	$2,585 \pm 0,445$	$2,659 \pm 0,741$	$2,916 \pm 0,621$	$2,839 \pm 0,662$

Уровень фибриногена во 2-й группе был значимо меньше в сравнении с детьми 3-й группы ( $p = 0,0001$ ) (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных параметров коагуляции в разновозрастных группах среди пациентов перед проведением кардиохирургических операций показал, что концепция развивающегося гемостаза чрезвычайно важна с точки зрения реализации оптимальной профилактики, диагностики и лечения геморрагических и тромботических нарушений у детей, что практически соответствует данным научной литературы [1, 3, 16].

Данные, представленные нами, подтверждают, что большинство базовых коагуляционных тестов в значительной степени зависят от возраста, особенно в течение первого года жизни. В связи с этим в популяционной оценке системы гемостаза у детей должны использоваться возраст-ассоциированные референсные значения. Наши результаты частично сопоставимы с представленными данными авторов других исследований [2, 17, 18]. Тем не менее необходимо отметить, что существующие различия, вероятно, обусловлены как размерами изучаемых популяций, так и используемыми методиками в оценке системы гемостаза, а также возможными эпигенетическими

**Таблица 3**  
**Сокращенная таблица значений  $p$  (двухсторонние) для множественных сравнений**

**Table 3**  
**Abridged table of the  $p$ -value (2-sided) for multiple comparisons**

<b>ПВ<sup>1</sup></b>	<b>1-я группа 178,85</b>	<b>2-я группа 163,86</b>	<b>3-я группа 238,57</b>
Новорожденный		1,000000	0,412690
До года	1,000000		0,000000
Больше года	0,412690	0,000000	
<b>ПО<sup>2</sup></b>	<b>1-я группа 179,75</b>	<b>2-я группа 164,40</b>	<b>3-я группа 238,33</b>
Новорожденный		1,000000	0,435601
До года	1,000000		0,000000
Больше года	0,435601	0,000000	
<b>МНО<sup>3</sup></b>	<b>1-я группа 179,75</b>	<b>2-я группа 164,40</b>	<b>3-я группа 238,33</b>
Новорожденный		1,000000	0,405320
До года	1,000000		0,000000
Больше года	0,405320	0,000000	
<b>АЧТВ<sup>4</sup></b>	<b>1-я группа 220,55</b>	<b>2-я группа 210,76</b>	<b>3-я группа 217,87</b>
Новорожденный		1,000000	1,000000
До года	1,000000		1,000000
Больше года	1,000000	1,000000	
<b>АЧТВ-отн.<sup>5</sup></b>	<b>1-я группа 218,80</b>	<b>2-я группа 213,65</b>	<b>3-я группа 216,81</b>
Новорожденный		1,000000	1,000000
До года	1,000000		1,000000
Больше года	1,000000	1,000000	
<b>ФГ<sup>6</sup></b>	<b>1-я группа 160,85</b>	<b>2-я группа 177,07</b>	<b>3-я группа 232,61</b>
Новорожденный		1,000000	0,219066
До года	1,000000		0,000131
Больше года	0,219066	0,000131	

1 – Прим.: критерий Краскела – Уоллиса:  $H(2, N = 433) = 31,15466$ ,  $p = 0,0000$

2 – Прим.: критерий Краскела – Уоллиса:  $H(2, N = 433) = 30,50782$ ,  $p = 0,0000$

3 – Прим.: критерий Краскела – Уоллиса:  $H(2, N = 433) = 30,35770$ ,  $p = 0,0000$

4 – Прим.: критерий Краскела – Уоллиса:  $H(2, N = 431) = 30,35770$ ,  $p = 0,0000$

5 – Прим.: критерий Краскела – Уоллиса:  $H(2, N = 431) = 30,35770$ ,  $p = 0,0000$

6 – Прим.: критерий Краскела – Уоллиса:  $H(2, N = 431) = 18,71504$ ,  $p = 0,0001$

1 – Note: Kruskal – Wallis test:  $H(2, N = 433) = 31,15466$ ,  $p = 0,0000$

2 – Note: Kruskal – Wallis test:  $H(2, N = 433) = 30,50782$ ,  $p = 0,0000$

3 – Note: Kruskal – Wallis test:  $H(2, N = 433) = 30,35770$ ,  $p = 0,0000$

4 – Note: Kruskal – Wallis test:  $H(2, N = 433) = 30,35770$ ,  $p = 0,0000$

5 – Note: Kruskal – Wallis test:  $H(2, N = 433) = 30,35770$ ,  $p = 0,0000$

6 – Note: Kruskal – Wallis test:  $H(2, N = 433) = 18,71504$ ,  $p = 0,0000$



особенностями пациентов с врожденными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, изучению которых посвящены лишь отдельные единичные исследования.

Значительных изменений АЧТВ в различных возрастных группах не обнаружено. Известно, что для младенцев (2-я группа) характерны низкие уровни различных факторов внешнего пути (II, VII), достигающие взрослого уровня на протяжении первого года жизни. Вместе с тем зарегистрированное укорочение ПВ и ПО отчасти противоречит данным, полученным другими исследователями [2, 17, 18]. Это лишь в большей степени должно убеждать клиницистов проводить оценку плазматического уровня факторов свертывания, помимо базовых коагуляционных тестов, особенно у новорожденных перед началом любой антитромботической терапии.

Значения АЧТВ подвержены многофакторному влиянию. Они зависят от уровней различных факторов свертывания, как К-зависимых и/или вовлеченных в контактную фазу, так и прекалликреина, а также высокомолекулярного кининогена, которые нами не оценивались в настоящем исследовании. Появляющиеся в литературе данные о некотором пролонгировании АЧТВ у новорожденных и младенцев авторы публикаций связывают с наличием волчаночного антикоагулянта [19, 20], скрининга которого в нашем исследовании также не было.

Выявленное в проводимом исследовании снижение уровня фибриногена у пациентов младше года (2-я группа) находит подтверждение в работах других исследователей [8, 21]. Необходимо заметить, что для новорожденных и младенцев характерны высокие показатели фактора Von Willebrand, уровень которого снижается, достигая минимального своего значения к шести месяцам, и вновь претерпевает постепенное повышение на протяжении периода взросления от года до пяти лет [22], что является одним из компенсаторных механизмов развивающейся системы гемостаза.

Необходимо заметить, что нами не установлено каких-либо гендерных различий в уровнях базовых коагуляционных тестов во всех возрастных группах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание концепции развивающегося гемостаза крайне важно для реализации оптимальной профилактики, диагностики и лечения геморрагических и тромботических состояний у пациентов кардиохирургического профиля исследуемой популяции. Полученные результаты убедительно показывают оправданность исходной оценки базовых коагуляционных тестов, включающих определение протромбинового времени, протромбинового отношения, активированного частичного тромбопластинового времени и АЧТВ-

отношения, уровня фибриногена и международного нормализованного отношения (МНО). При необходимости более детальной оценки клинических нарушений следует проводить углубленные исследования системы гемостаза, направленные на анализ агрегационных свойств тромбоцитов, а также фибринолитической активности, определение плазматических концентраций факторов свертывания. Оценка клинического и лабораторного статуса должна находить подтверждение в возраст-ассоциированных нормативах пациентов первого года жизни, и в особенности новорожденных детей, что обеспечит безопасное периоперационное ведение кардиохирургических пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost.* 1995;21(4):341-56. DOI: 10.1055/s-2007-1000655
2. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood.* 1987;70(1):165-72. DOI: 10.1182/blood.v70.1.165.bloodjournal701165
3. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol.* 2016 May;38 Suppl 1:66-77. DOI: 10.1111/ijlh.12531
4. Jaffray J, Young G. Developmental hemostasis: clinical implications from the fetus to the adolescent. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1407-17. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.08.003
5. Kenet G, Barg AA, Nowak-Göttl U. Hemostasis in the very young. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(7):617-23. DOI: 10.1055/s-0038-1660852
6. Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, et al. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1850-4. DOI: 10.1111/jth.12372
7. Kurnik K, Bidlingmaier C, Hütke S, Olivieri M. Hämostaseologie in der Pädiatrie. *Hämostaseologie.* 2016;36(2):109-25. In German. DOI: 10.5482/HAMO-15-04-0016
8. Appel IM, Grimminck B, Geerts J, et al. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *J Thromb Haemost.* 2012;10(11):2254-63. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04905.x
9. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *World Health Organ Technical Report Series.* 1999;889:i-iv,1-111.
10. Walker ID. Blood collection and sample preparation: pre-analytical variation. In: Jespersen J, Bertina RM, Haverkate F, eds. *Laboratory techniques in thrombosis – A manual.* 2nd rev. ed. of ECAT Assay Procedures. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1999. P. 21-8. DOI: 10.1007/978-94-011-4722-4\_3
11. Polack B, Schved JF, Boneu B. Preanalytical recommendations of the 'Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose' (GEHT) for venous blood testing in hemostasis laboratories. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2001;31(1):61-8. DOI: 10.1159/000048046
12. Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC, et al. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2009;28(30).
13. Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином, 2010. 491 с. [Khalafyan AA. STATISTICA 6: Mathematical Statistics with elements of probability theory. Moscow: Binom, 2010. 491 p. (In Russ.).]

14. Bacciedoni V, Attie M, Donato H. Thrombosis in newborn infants. Arch Argent Pediatr. 2016;114(2):159-66. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.159

15. Карахалис Н.Б., Ефимочкин Г.А., Шадрин А.К., Синьков С.В. Анти тромботическая терапия у детей. Анестезиология и реаниматология. 2018;63(1):46-55. [Karakhalis NB, Efimochkin GA, Shadrin AK, Sinkov SV. Antithrombotic Therapy in Children. Anesteziologiya i reanimatologiya (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology). 2018;63(1):46-55. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-46-55

16. Male C, Johnston M, Sparling C, et al. The influence of developmental haemostasis on the laboratory diagnosis and management of haemostatic disorders during infancy and childhood. Clin Lab Med. 1999;19(1):39-69. DOI: 10.1016/s0272-2712(18)30128-8

17. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. Blood. 1988;72(5):1651-7. DOI: 10.1182/blood.v72.5.1651.bloodjournal7251651

18. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. Thromb Haemost. 2006;95(2):362-72. DOI: 10.1160/TH05-01-0047

19. Li J, Lai X, Yan C, et al. Age-associated developmental changes in the activated partial thromboplastin time (APPT) and causes of prolonged APPT values in healthy Chinese children. Clin Chem Lab Med. 2009;47(12):1531-7. DOI: 10.1515/CCLM.2009.339

20. Mizumoto H, Maihara T, Hiejima, et al. Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and review of the literature. Eur J Pediatr. 2006;165(7):484-8. DOI: 10.1007/s00431-006-0117-0

21. Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: secondary haemostasis. Semin Fetal Neonatal Med. 2011;16(6):294-300. DOI: 10.1016/j.siny.2011.07.007

22. Schmugge M., Rand ML, Bang KW, et al. The relationship of von Willebrand factor binding to activated platelets from

healthy neonates and adults. Pediatr Res. 2003;54(4):474-79. DOI: 10.1203/01.PDR.0000081294.26060.4B

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Карахалис Николай Борисович**, к.м.н., заведующий отделением реанимации и анестезиологии №9, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППК, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: karakhalis@mail.ru.

**Каде Азамат Халидович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: akh\_kade@mail.ru.

**Братова Алла Витальевна**, заведующая клинико-диагностической лабораторией, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: brat\_alla@mail.ru.

**Конфликт интересов отсутствует.**

*Статья поступила 20.01.2020 г.*

## AUTHOR CREDENTIALS

**Karakhalis Nikolay B.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of Anaesthesiology and Resuscitation #9, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Associate Professor of Anaesthesiology, Resuscitation and Transfusiology Department for Advanced Training, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: karakhalis@mail.ru.

**Kade Azamat Kh.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of General and Clinical Pathophysiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: akh\_kade@mail.ru.

**Bratova Alla V.**, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: brat\_alla@mail.ru.

**Conflict of interest: none declared.**

*Accepted 20.01.2020*