

Референсные интервалы для активированного частичного тромбопластинового времени, протромбина по Квику, МНО, тромбинового времени, фибриногена, антитромбина и II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII факторов свертывания, определяемых на автоматическом анализаторе гемостаза Sysmex CS-2000i

Л. А. Горгидзе¹, С. Ю. Мамлеева¹, М. С. Пименов², А. В. Смирнова², А. В. Булгаков¹, Г. М. Галстян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва
²ООО «Sysmex Rus», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье определены референсные интервалы для активированного частичного тромбопластинового времени, протромбина по Квику, МНО, тромбинового времени, фибриногена, антитромбина и II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII факторов свертывания согласно существующим стандартам на автоматическом анализаторе гемостаза Sysmex CS-2000i.

Цель исследования. Определить референсные интервалы для рутинных и специфических параметров системы гемостаза, которые могут варьировать в зависимости от типа аналитической системы и используемых для диагностики реагентов.

Материалы и методы. После получения добровольного информированного согласия от доноров на медицинское обследование и донацию крови образцы крови были получены от 100 здоровых доноров обоих полов: 64 (64%) мужчин и 36 (36%) женщин. В работе использовали анализатор гемостаза Sysmex CS-2000i (Sysmex, Япония) и реагенты компании Siemens (Siemens Healthcare, Германия).

Результаты. Полученные данные были сопоставлены с литературными данными и данными, представленными в инструкциях к используемым реагентам. Полученные результаты для активированного частичного тромбопластинового времени (23,59–35,69 с), фибриногена (1,67–3,59 г/л) и антитромбина (67,65–114,89%) сопоставимы с имеющимися данными, данных по другим исследуемым параметрам гемостаза для анализатора Sysmex CS-2000i и используемых в работе реагентов нет. Полученные референсные интервалы согласуются с рекомендациями компании-производителя.

Выводы. Референсные интервалы значительно различаются в зависимости от используемых аналитических систем и наборов реагентов, что подтверждает необходимость локального выведения или валидации референсных интервалов для каждой конкретной лаборатории.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: референсные интервалы, параметры гемостаза, коагулометр Sysmex CS-2000i.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Л. А. Горгидзе, С. Ю. Мамлеева, А. В. Булгаков и Г. М. Галстян заявляют об отсутствии конфликта интересов. М. С. Пименов и А. В. Смирнова являются штатными сотрудниками российского подразделения компании Sysmex.

Reference values of activated partial thromboplastin time, Quick's value, INR, thrombin time, fibrinogen, antithrombin and II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII coagulation factors determined with automated Sysmex CS-2000i analyzer

L. A. Gorgidze¹, S. Yu. Mamleeva¹, M. S. Pimenov², A. V. Smirnova², A. V. Bulgakov¹, G. M. Galstyan¹

¹National Medical Research Centre for Hematology, Moscow, Russia

²Sysmex Rus Co., Moscow, Russia

SUMMARY

The article defines reference values for activated partial thromboplastin time, Quick's value, INR, thrombin time, fibrinogen, antithrombin and II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII coagulation factors, according to existing standards on the automated Sysmex CS-2000i analyzer.

The aim of the study. To determine reference values for routine and specific parameters of the hemostasis, which may vary depending on the type of analyzer and utilized reagents.

Materials and methods. After receiving informed consent from donors for medical survey and blood donation, blood samples were obtained from 100 healthy donors: 64 (64%) males and 36 (36%) females. We established reference values with the Sysmex CS-2000i (Sysmex, Japan) hemostasis analyzer and reagents from Siemens (Siemens Healthcare, Germany).

Results. The data obtained were compared with the literature data and the data presented in the instructions for the reagents used. The results obtained for activated partial thromboplastin time (23.59–35.69 sec), fibrinogen (1.67–3.59 g/l) and antithrombin (67.65–114.89%) are comparable to the available data. There are no data on other studied parameters of hemostasis for the Sysmex CS-2000i analyzer and the reagents used in the work. The obtained reference intervals are consistent with the recommendations of the manufacturer.

Conclusions. Reference values vary significantly depending on the analytical systems and reagent kits used, which confirms the need for local derivation or validation of reference intervals for each specific analytical system and in each laboratory.

KEYWORDS: reference intervals, hemostasis parameters, Sysmex CS-2000i analyzer.

CONFLICT OF INTEREST. L. A. Gorgidze, S. Yu. Mamleeva, A. V. Bulgakov and G. M. Galstyan declare no conflict of interest. M. S. Pimenov and A. V. Smirnova are full-time employees of the Russian division of Sysmex.

Введение

Стандартные лабораторные коагуляционные тесты, к которым относят активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику (ПК), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), фибриноген (Фб) и антитромбин (АТ), используют в качестве скрининговых тестов первой линии при обследовании пациентов со склонностью к кровотечениям и для мониторинга антикоагулянтной терапии [1–5]. Эти тесты позволяют оценить коагуляционные процессы, которые приводят к образованию фибринового сгустка. Особо большое значение имеет мониторинг гемостаза у онкогематологических пациентов, у пациентов реанимационных отделений [6–8], у пациентов с гемофилией, которые благодаря современной заместительной терапии не только доживают до преклонного возраста, но и у них возникает риск тромботических осложнений даже выше, чем в общей популяции [9], больных с редкими коагулопатиями [10–15]. В этих случаях важно постоянное мониторирование активности факторов свертывания крови и ингибиторов факторов свертывания, в том числе в случае приобретенных гемофилий на фоне проводимой терапии [16]. Отдельная роль гемостаза отводится в настоящее время для пациентов с новой коронавирусной инфекцией, приводящей к гиперкоагуляции в дебюте заболевания и коагулопатии потребления и ДВС-синдрому на более поздних стадиях [17–20].

Лечащий врач, получая результаты лабораторных исследований, сравнивает их с референсными интервалами (РИ), предоставляемыми лабораторией. Алгоритм проверки РИ дан в ГОСТ Р 53022–3–2008. РИ – это информация, необходимая врачу для правильной интерпретации результата лабораторного исследования. Верхняя и нижняя границы РИ служат границами раздела между нормой и патологией лабораторных показателей [21]. Однако использование РИ, указанных в инструкциях к коммерческим реагентам, без соответствующей валидации в лаборатории может привести к неправильной интерпретации результатов исследования и в конечном итоге к неправильному диагнозу. В связи с этим в середине 1990-х годов Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) опубликовал рекомендации по самостоятельному определению РИ в каждой лаборатории для каждого теста, используемого для диагностических целей населения, которое она обслуживает. Использование полученных «собственных» РИ позволит уменьшить частоту ложноположительных результатов и повысит раннее обнаружение патологии у обследуемых лиц [22–24]. В литературе [25, 26] описаны следующие способы установления РИ. 1 – локальное установление: а) классический подход, подразумевающий набор показателей у здоровых доноров, с применением строгих критериев включения и исключения в исследование, обследование и расчет РИ; б) косвенный подход – использование для расчета РИ данных результатов ранее обследованных в данной лаборатории пациентов, хранящихся в базе данных лаборатории за определенный период времени; 2 – установление РИ по результатам проведенного мультицентрового исследования (в исследовании принимают участие одновременно несколько лабораторий); 3 – перенос данных из справочной литературы и инструкций производителей реактивов и оборудования.

Увеличивающееся количество используемых скрининговых тестов привело к значительному повышению эффективности автоматизированного тестирования в коагулологии и появлению нового поколения высокопроизводительных анализаторов, обеспечивающих аккуратность и точность в исследованиях и снижающих влияние человеческого фактора [27]. В связи с этим стандарт ISO 15189 от 2003 года рекомендует обновление создания новых РИ [28].

Цель исследования

Установление РИ для АЧТВ, ПИ, МНО, ТВ, Фб, АТ и факторов свертывания (F): F II, F V, F VII, F VIII, F IX, F X, F XI и F XII.

Материалы и методы

Пациенты

В работе использовано локальное установление РИ – классический (рекомендованный) подход с применением строгих критериев включения и исключения в исследование здоровых доноров, обратившихся в отделение переливания крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, обследование и расчет РИ [25, 26]. Все участники исследования подписали добровольное информационное согласие на медицинское обследование и донацию крови.

Критериями включения в исследование являлись: возраст донора от 18 до 60 лет; дееспособность; отсутствие в анамнезе эпизодов тромбоза, кровотечений и других нарушений системы гемостаза; проживание на законных основаниях на территории РФ более года; добровольное желание сдавать кровь.

Критериями исключения являлись: наличие противопоказаний в Единой информационной базе по реализации мероприятий, связанных с обеспечением безопасности донорской крови и ее компонентов, развитием, организацией и пропагандой донорства крови и ее компонентов; отсутствие добровольного согласия на обработку персональных данных; прием антикоагулянтов и антиагрегантов.

Стандартизация преаналитического этапа исследования была обеспечена:

- 1) инструкцией для пациента по подготовке к анализу системы гемостаза;
- 2) инструкцией для среднего медицинского персонала по проведению процедуры взятия крови;
- 3) инструкциями и стандартными операционными процедурами по хранению и транспортировке пробирок со станции переливания крови в экспресс-лабораторию;
- 4) оценкой поступающего биологического материала (цельной крови) в лабораторию до центрифугирования на наличие сгустков и после центрифугирования на наличие гемолиза.

Образцы крови были получены от 100 здоровых доноров обоих полов: 64 (64%) мужчин и 36 (36%) женщин. Анализировали следующие параметры: АЧТВ, ПК, МНО, ТВ, Фб, АТ, F II, F V, F VII, F VIII, F IX, F X, F XI и F XII.

Образцы цельной крови для исследования собирали путем пункции срединной локтевой вены после наложения жгута в положении пациента лежа с помощью одноразовых полипропиленовых пробирок с 3,2%-ным цитратом на-

Таблица 1
Тесты, методы и реагенты, используемые в исследовании

Тест	Метод	Реагент
АЧТВ (с)	Клоттинговый	Патромптин SL (OQGS 29)
ПК (%), МНО	Клоттинговый	Тромборель S (OУHP49)
Фб, метод по Клауссу, (г/л)	Клоттинговый	Дэйд-тромбин реагент (В 4233–27)
ТВ (с)	Клоттинговый	Тест-тромбин реагент (OУНМ13)
АТ, ас (%)	Хромогенный	Берихром Антитромбин III (OУWR 17)
F VIII, ас, (%)	Клоттинговый	Патромптин SL / плазма, дефицитная по фактору VIII (OТХW17)
F IX, ас (%)	Клоттинговый	Патромптин SL / плазма, дефицитная по фактору IX (OТХX17)
F XI, ас (%)	Клоттинговый	Патромптин SL / плазма, дефицитная по фактору XI (OСDF13)
F XII, ас (%)	Клоттинговый	Патромптин SL / плазма, дефицитная по фактору XII (OСDG13)
F II, ас (%)	Клоттинговый	Тромборель S / плазма, дефицитная по фактору II (OСGR 13)
F V, ас (%)	Клоттинговый	Тромборель S / плазма, дефицитная по фактору V (OСRM19)
F VII, ас (%)	Клоттинговый	Тромборель S / плазма дефицитная по фактору VII (OТХV13)
F X, ас (%)	Клоттинговый	Тромборель S / плазма, дефицитная по фактору X (OТХY 13)

Примечание: ас – активность (%).

трия (Sarstedt, Германия), первую порцию крови отливали в пробирку без наполнителя. Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 20–30 минут после забора крови, центрифугировали в течение 15 минут при 2500 g и анализировали в течение 10–15 минут с момента центрифугирования.

Оборудование и реагенты

Для проведения исследования в экспресс-лаборатории отдела реанимации и интенсивной терапии использовали автоматический анализатор плазменного и тромбоцитарного гемостаза CS 2000i (Sysmex, Япония). Используемые реактивы для проведения исследований перечислены в таблице 1, производителем данных реагентов является компания Siemens Healthcare (Германия). Анализатор Sysmex CS-2000i подключен к лабораторной информационной системе для прямой передачи результатов.

Учитывая круглосуточный режим работы экспресс-лаборатории, аналитическая стандартизация обеспечивалась постановкой внутренних контролей качества ежедневно утром, днем и вечером с использованием аттестованных контрольных материалов фирмы Siemens Healthcare (Германия) в нормальном и патологическом диапазонах: Control plasma N и Control plasma P. Внешняя оценка качества работы аналитической системы контролировалась российской (Федеральная система внешней оценки качества клинических лабораторных исследований, ФСВОК) и международной (External Quality Assurance Services, EQAS) организациями.

Определение всех исследуемых тестов проводили согласно инструкциям фирмы-производителя реагентов. Принцип измерения на анализаторе Sysmex CS-2000i основан: для коагуляционных методов – на турбидиметрическом обнаружении образования сгустка; для хромогенных методов – на измерении поглощения света анализируемым раствором. В таблице 1 представлены данные по тестам, методам и реагентам, используемым в данном исследовании.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения MedCalc 19.1 (MedCalc Software, Бельгия). Для устранения маскирующего влияния аномальных значений был использован Метод Тьюки [29]. Таким образом, из исследования были исключены 29 (2,07%)

результатов из 1400, которые соответствовали критериям статистического выброса. РИ параметров коагуляции вычисляли процедурой непараметрического бутстрэпа, используемой для небольших ($n < 120$) выборок. В качестве РИ принимали 90%-ный доверительный интервал в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [22], данные представлены в виде медианы и 2,5–97,5% перцентилей распределения.

Результаты и обсуждение

Результаты статистического анализа представлены в таблице 2.

Результаты показателей гемостаза, полученные в различных лабораториях, различаются не только от типов анализаторов, но и от комбинации реагентов, используемых при диагностике, что затрудняет сравнение межлабораторных результатов и введение глобальной стандартизации [30]. В литературе имеются единичные данные об использовании такой же аналитической системы – реагент и анализатор, как и в настоящей работе, наборов реагентов на анализаторах Sysmex-систем CS [31, 32] или CA [30, 33]. В таблице 3

Таблица 2
РИ показателей гемостаза, полученные с помощью метода непараметрического бутстрэпа для 100 коагулограмм

Параметр	Референсный интервал (2,5–97,5%)
МНО	0,84 [0,83–0,86] – 1,08 [1,06–1,10]
ПК (%)	76,74 [72,73–82,53] – 137,52 [133,17–141,27]
ТВ (с)	19,29 [19,03–19,54] – 23,73 [23,35–24,12]
АЧТВ (с)	23,59 [22,71–24,50] – 35,69 [34,59–36,72]
Фб (г/л)	1,67 [1,53–1,79] – 3,59 [3,43–3,74]
АТ (%)	67,65 [64,33–63,78] – 114,89 [111,34–118,05]
F II, ас (%)	67,56 [62,30–71,88] – 141,17 [124,87–147,25]
F V, ас%	63,30 [58,33–70,11] – 140,79 [135,31–145,54]
F VII, ас (%)	54,37 [47,40–61,38] – 168,27 [141,06–155,17]
F X, ас (%)	54,06 [48,49–59,92] – 144,90 [137,71–150,80]
F VIII, ас (%)	57,41 [51,77–63,35] – 137,17 [131,28–142,65]
F IX, ас (%)	50,20 [44,15–56,54] – 142,55 [133,88–150,26]
F XI, ас (%)	55,59 [49,16–62,06] – 165,34 [155,32–173,57]
F XII, ас (%)	59,15 [53,27–65,22] – 146,86 [139,70–153,13]

Примечание: ас – активность фактора, в квадратных скобках – данные, полученные для 90%-ного доверительного интервала.

Сравнение РИ, полученных в исследовании, с РИ, полученными разными авторами на анализаторах компании Sysmex

Параметр	Референсные интервалы, полученные в исследовании	Референсные интервалы показателей, полученных на разных анализаторах компании Sysmex (по данным опубликованных исследований)	Авторы, год, вид анализатора, количество пациентов (лабораторий) в выборке
МНО	0,84–1,08		
ПК (%)	76,74–137,52	Нет данных	Нет данных
ТВ (с)	19,29–23,73		
АЧТВ (с)	23,59–35,69	22,1–33,0	A. Bronic [29], 2021; Sysmex CA-660. 1 лаборатория
Фб (г/л)	1,67–3,59	2,0–3,9	I.M. Appel [32], 2012; Sysmex CA-1500. 24 пациента
АТ (%)	67,65–114,89	98–131	I.M. Appel [32], 2012; Sysmex CA-1500. 52 пациента
F II, ac (%)	67,56–141,17		
F V, ac (%)	63,30–140,76		
F VII, ac (%)	54,37–168,27		
F X, ac (%)	54,06–144,90		
F VIII, ac (%)	54,71–137,17	Нет данных	Нет данных
F IX, ac (%)	50,20–142,55		
F XI, ac (%)	55,59–165,34		
F XII, ac (%)	59,15–146,86		

Таблица 4

Сравнение РИ, полученных в исследовании, с РИ, рекомендуемыми компанией-производителем реагентов компании Siemens

Параметр	Референсные интервалы, полученные в исследовании	Референсные интервалы, рекомендуемые компанией-производителем реагентов Siemens
МНО	0,84–1,08	Нет данных
ПИ (%)	76,74–137,52	70–130
ТВ (с)	19,29–23,73	14–21
АЧТВ (с)	23,59–35,69	26–36
Фб (г/л)	1,67–3,59	1,80–3,50
АТ (%)	67,65–114,89	79–112
F II, ac (%)	67,56–141,17	70–120
F V, ac (%)	63,30–140,79	70–120
F VII, ac (%)	54,37–168,27	70–120
F X, ac (%)	54,06–144,90	70–120
F VIII, ac (%)	57,41–137,17	70–150
F IX, ac (%)	50,20–142,55	70–120
F XI, ac (%)	55,59–165,34	70–120
F XII, ac (%)	59,15–146,86	70–150

представлены результаты по РИ, полученные в настоящем исследовании, и опубликованные данные других авторов, использующих в своей работе анализаторы фирмы Sysmex.

Как видно из таблицы, данные, полученные в настоящем исследовании по РИ для АЧТВ и Фб по Клауссу, оказались приближены к данным, полученным при проведении исследований на анализаторах Sysmex серий CA-660 и CA-1500 [30, 33] с аналогичными реагентами. Наибольшие различия наблюдаются для антитромбина, особенно для нижней границы РИ. Полученные различия в этом случае связаны, вероятнее всего, с разными критериями отбора, численностью и характеристиками референсной группы, а также с используемыми анализаторами – I. M. Appel и соавт. [33] использовали в своей работе анализатор Sysmex CA-1500. В литературе отсутствуют данные по РИ для таких параметров, как ПИ, МНО, тромбиновое время и факторы

свертывания II, V, VII, X, VIII, IX, XI и XII, полученных при исследовании на коагулометрах фирмы Sysmex с аналогичными наборами реагентов.

В таблице 4 приведены РИ исследуемых параметров коагуляции, полученные в работе, и РИ, рекомендуемые фирмой-производителем реагентов Siemens Healthcare (Германия).

Во всех инструкциях, сопровождающих каждый используемый для диагностики гемостаза реагент компании Siemens, присутствуют рекомендуемые РИ. Исключение составляет МНО, которое в каждом конкретном случае зависит от МИЧ (международного индекса чувствительности) тромбопластина. Как видно из таблицы 4, полученные результаты согласуются с рекомендациями компании-производителя. Исключения составляют активности F VII, F X, F IX и F XI, для которых РИ оказались значительно шире. Полученные результаты доказывают необходимость локальной валидации или получения собственных РИ для коагулологических параметров.

Выводы

Определены РИ для взрослой популяции на рутинные и специфические параметры системы гемостаза для анализатора Sysmex CS-2000i и конкретно определенного набора реагентов производства Siemens Healthcare (Германия). Выведенные результаты нормальных значений параметров системы гемостаза имеют решающее значения для точной диагностики при нарушениях свертываемости крови. И как показал анализ полученных данных, РИ могут значительно различаться в зависимости от используемых аналитических систем и наборов реагентов, что подтверждает необходимость локального выведения или валидацию РИ для каждой аналитической системы в каждой конкретной лаборатории.

Список литературы / References

1. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Формат, 2006, с. 208. ISBN: 5-98147-010-0. ID: 19050155
2. Momot A. P. Pathology of hemostasis. Principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics. St. Petersburg: Format, 2006, p. 208. ISBN: 5-98147-010-0. ID: 19050155
3. Castellone DD. Establishing reference intervals in the coagulation laboratory. Int J Lab Hematol. 2017 May; 39. Suppl 1: 121–127. DOI: 10.1111/ijlh.12661.

3. Long B, Long D.A, Koyfman A. Emergency medicine misconceptions: Utility of routine coagulation panels in the emergency department setting. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(6): 1226–1232. doi: 10.1016/j.ajem.2020.01.057.
4. Hayward C.P.M., Moffat K.A., Liu Y. Laboratory Investigations for Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 742–752. DOI: 10.1055/s-0032-1326780.
5. Lippi G., Favaloro E.J., Franchini M. Dangers in the Practice of Defensive Medicine in Hemostasis Testing for Investigation of Bleeding or Thrombosis: Part I – Routine Coagulation Testing. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40: 812–824. DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1394108.
6. Макарова П.М., Галстян Г.М. Протокол лечения септического шока. В книге: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 томах. Москва, 2018. С. 1191–1201. ID: 32828517
Makarova P.M., Galstyan G.M. Protocol for the treatment of septic shock. In: *Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system.* In 2 v. Moscow, 2018. 1191–1201. ID: 32828517
7. Pène F., Percheron S., Lemiale V., Viallon V., Claessens Y.-E., Marqué S., Charpentier J., Angus D.C., Cariou A., Chiche J.-D., Mira J.-P. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008; 36 (3): 690–6. DOI: 10.1097/CCM.0B013E318165314B.
8. Zuber B., Tran T.-C., Aegerter P., Gimaldi D., Charpentier J., Guidet B., Mira J.-P., Pène F., CUB-REt Network. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med.* 2012; 40 (1): 55–62. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822d74ba.
9. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Сампиев М.С., Бирюкова Л.С., Модел С.В., Гордизе Л.А., Савченко В.Г. Тромботические осложнения у больных гемофилией. *Терапевт.* 2017; 89 (07): 76–84. DOI: 10.17116/terarkh201789776–84.
Galstyan G.M., Polevodova O.A., Gavriash A.Yu., Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu., Sampiev M.S., Biryukova L.S., Model S.V., Gorgidze L.A., Savchenko V.G. Thrombotic complications in patients with hemophilia. *Therapeutic archive.* 2017; 89 (07): 76–84. DOI: 10.17116/terarkh201789776–84.
10. Яковлева Е.В., Коняшина Н.И., Гордизе Л.А., Сурин В.Л., Пшенничникова О.С., Полеводова О.А., Спирин М.В., Галстян Г.М., Зозуля Н.И. Наследственный дефицит фактора свертывания крови V: клинические наблюдения. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64 (4): 489–503. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-489-503.
Yakovleva E.V., Konyashina N.I., Gorgidze L.A., Surin V.L., Pshenichnikova O.S., Polevodova O.A., Spirin M.V., Galstyan G.M., Zozulya N.I. Hereditary deficiency of blood clotting factor V: clinical observations. *Hematology and transfusiology.* 2019; 64 (4): 489–503. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-489-503.
11. Яковлева Е.В., Сурин В.Л., Севианова Д.С., Сергеева А.М., Гончарова М.В., Демидова Е.Ю., Соболева Н.П., Махкина С.А., Деженкова А.В., Лихачева Е.А., Зозуля Н.И. Наследственная афибриногенемия: обзор литературы и клинические наблюдения. *Тер Архив.* 2016; 88 (12): 120–125. DOI: 10.17116/terarkh20168812120–125.
Yakovleva E.V., Surin V.L., Sevilanova D.S., Sergeeva A.M., Goncharova M.V., Demidova E.Yu., Soboleva N.P., Makhinya S.A., Dezhenkova A.V., Likhacheva E.A., Zozulya N.I. Hereditary afibrinogenemia: literature review and clinical observations. *Therapeutic archive.* 2016; 88 (12): 120–125. DOI: 10.17116/terarkh20168812120–125.
12. Яковлева Е.В., Ефимов И.В., Костин А.И., Гасанов А.М., Азимова М.Х., Орел Е.Б., Лаврова П.С., Коняшина Н.И., Сурин В.Л., Пшенничникова О.С., Сац Н.В., Зозуля Н.И. Диагностика и выбор тактики гемостатической терапии при хирургических вмешательствах у больной с сочетанным дефицитом факторов свертывания крови V и VIII. *Гематология и трансфузиология.* 2021; 66 (1): 79–87. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-79-87.
Yakovleva E.V., Efimov I.V., Kostin A.I., Gasanov A.M., Azimova M.Kh., Orel E.B., Lavrova P.S., Konyashina N.I., Surin V.L., Pshenichnikova O.S., Sats N.V., Zozulya N.I. Diagnosis and choice of hemostatic therapy tactics during surgical interventions in a patient with a combined deficiency of blood clotting factors V and VIII. *Hematology and transfusiology.* 2021; 66 (1): 79–87. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-79-87.
13. Колосова И.В., Галстян Г.М., Орел Е.Б., Васильев С.А., Рыжко В.В., Варламова Е.Ю., Городецкая В.М. Терапия геморрагического синдрома, вызванного дефицитом витаминов к-зависимых факторов свертывания крови (анализ клинической практики). *Гематол. и трансфузиол.* 2012; 57 (2): 22–30. ID: 18043462.
Kolossova I.V., Galstyan G.M., Orel E.B., Vasiliev S.A., Ryzhko V.V., Varlamova E.Yu., Gorodetskii V.M. Therapy of hemorrhagic syndrome caused by deficiency of vitamin k-dependent blood clotting factors (analysis of clinical practice). *Hematology and transfusiology.* 2012; 57 (2): 22–30. ID: 18043462.
14. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Садыкова Н.В., Галстян Г.М., Карпов Е.Е., Сампиев М.С., Мишин Г.В., Голобоков А.В., Костина И.Э., Кудлай Д.А. Случай хирургического лечения гигантских псевдоопухолей множественной локализации у пациента с ингибиторной формой гемофилии А. *Гематология и трансфузиология.* 2018; Т. 63. № 3. 258–265. DOI: 10.25837/hat.2019.15.30.005.
Zorenko V. Yu., Polyanskaya T. Yu., Sadykova N.V., Galstyan G.M., Karpov E.E., Sampiev M.S., Mishin G.V., Golobokov A.V., Kostina I.E., Kudlay D.A. A case of surgical treatment of giant pseudotumors of multiple localization in patients with an inhibitory form of hemophilia A. *Hematology and transfusiology.* 2018; 63 (3): 258–265. DOI: 10.25837/hat.2019.15.30.005.
15. Галстян Г.М., Васильев С.А., Галузак В.С., Лихачева Е.А., Плющ О.П., Рудакова В.Е., Рязанова И.Б., Сахибов Я.Д., Тогонидзе Д.К., Хоробрых Л.С. Тромбоз эмболии легочной артерии при болезни Виллебранда. *Тер Архив.* 2005; 77 (12): 33–39. PMID: 16514817.
Galstyan G.M., Vasiliev S.A., Galuzak V.S., Likhacheva Ye.A., Plyushch O.P., Rudakova V. Ye., Ryzanov I.B., Sakhibov Ya.D., Tognonidze D.K., Khorobrykh L.S. Pulmonary embolism in Willebrand's disease. *Therapeutic archive.* 2005; 77 (12): 33–39. PMID: 16514817.
16. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М., Сампиев М.С., Северова Т.В., Коняшина Н.И., Орел Е.Б., Грибкова И.В., Алексанян М.Ж. Опыт применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2011; 10 (3): 35–40. ID: 16971218.
Zorenko V. Yu., Polyanskaya T. Yu., Galstyan G.M., Sampiev M.S., Severova T.V., Konyashina N.I., Orel E.B., Gribova I.V., Aleksanyan M. Zh. Experience of using the drug Coagil-VII in orthopedic operations in patients with inhibitory hemophilia A. 2011; 10 (3): 35–40. ID: 16971218.
17. Meaghan E Colling and Yogendra Kanthi. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020; 25 (5): 471–478. DOI: 10.1177/1358863X20932640.
18. Gao Y., Li T., Han M., Xiuyang Li, Wu D., Xu Y., Zhu Y., Yan Liu, Wang X., Wang L. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 791–796. DOI: 10.1002/jmv.25770.
19. Яковлева Е.В., Димитриева О.С., Зозуля Н.И. Коронавирусная инфекция у больных с наследственными коагулопатиями. В сборнике: Российский форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. Сборник материалов. Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу. 2020; С. 131.
Yakovleva E.V., Dimitrieva O.S., Zozulya N.I. Coronavirus infection in patients with hereditary coagulopathies. In the collection: *The Russian Forum on Thrombosis and Hemostasis together with the 10th (anniversary) Conference on Clinical Hemostatology and Hemoreology. Collection of materials.* National Association for Thrombosis and Hemostasis. 2020; 131.
20. Галстян Г.М. Коагулопатия при Covid-19. *Пульмонология.* 2020. Т. 30. № 5. С. 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
Galstyan G.M. Coagulopathy in Covid-19. *Pulmonology.* 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
21. ГОСТ Р 53022–3–2008. Технологии лабораторные и клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. Правила оценки клинической эффективности лабораторных тестов. М., 2008.
GOST R 53022–3–2008. Laboratory and clinical technologies. Requirements for the quality of laboratory tests. Rules for evaluating the clinical effectiveness of laboratory tests. М., 2008.
22. Block B. J., Dolan C. T., Miller G. C., Fitter W. F., Harstell B. D., Crowson A. N., Sheehan W. W., Williams J. D. The data warehouse as a foundation for population-based reference intervals. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003; 120: 662–670. DOI: 10.1309/W8J8-5AG4-WD66-JGJ9.
23. Jones G. R.D, Berker A., Tate J., Lim C. F., Robertson K. The case for common reference intervals. *Clin. Biochem. Rev.* 2004; 25: 99–104. PMID: PMC1904413.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. Approved Guideline. 3rd ed. CLSI document. 2008: 28–33.
25. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008; 28 (3). Document C28-A3.
26. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. *Official J. Eur. Commun.* 1998; L331: 1–37.
27. Qari M.H. High throughput coagulation analyzers review. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2005; 8 (4): 353–60. DOI: 10.2174/1386207054020796.
28. Malati T. Whether western normative laboratory values used for clinical diagnosis are applicable to Indian population? An overview on reference interval. *Indian J Clin Biochem.* 2009; 24 (2): 111–22. DOI: 10.1007/s12291-009-0022-1.
29. Hom P.S, Feng L, Li Y., Pesce A.J. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clinical Chemistry.* 2001; 47: 2137–2145. PMID: 11719478.
30. Brnić A, Margetić S, Coen D., Milčić M., Krešić B, Blijak V.R., Križić J.L. Reporting of activated partial thromboplastin time (aPTT): Could we achieve better comparability of the results? *Biochem. Med.* 2021; 31 (2): 020708. doi.org/10.11613/BM.2021.020708
31. Martin-Toutain I, Jobic L, Mancic T., Anki A. Evaluation of the automated coagulation analyzer Sysmex® CS-2100i (Siemens). *Ann Biol Clin.* 2011; 69 (6): 699–704. DOI: 10.1684/abc.2011.0624.
32. Martin-Toutain I, Jobic L, Mancic T., Brissard A., Anki A. Evaluation of the automated coagulation analyzer Sysmex® CS-S100 (Siemens). *Ann Biol Clin.* 2015; 73 (4): 413–9. DOI: 10.1684/abc.2015.1054.
33. Appel I.M., Grimminck B., Geerts J., Stigter R., Cnossen M.H., Beishuizen A. 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.

Статья поступила / Received 28.02.23
 Получена после рецензирования / Revised 28.02.23
 Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Гордизе Лана Анзоровна, к.б.н., с.н.с. отдела реанимации и интенсивной терапии¹. E-mail: lana380@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5235-2356
Мамлеева Светлана Юрьевна, врач КЛД, зав. экспресс-лабораторией¹. E-mail: E-mail: maml.s.yur@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1492-1735
Пименов Максим Сергеевич, руководитель направления «Гемостаз»². E-mail: pimenov.maxim@sysmex-europe.com
Смирнова Александра Валерьевна, специалист по продукции по направлению «Гемостаз»². E-mail: smirnova.alexandra@sysmex-europe.com
Булгаков Артур Викторович, врач-трансфузиолог зав. отделением переливания крови¹. E-mail: bulgakov.a@blood.ru. Author ID: 716841
Галстян Геннадий Мартинович, д.м.н., врач – анестезиолог-реаниматолог, зав. отделом реанимации и интенсивной терапии¹. E-mail: gengalst@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8818-8949

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва
²ООО «Sysmex Rus», Москва

Автор для переписки: Гордизе Лана Анзоровна. E-mail: lana380@mail.ru

Для цитирования: Гордизе Л.А., Мамлеева С.Ю., Пименов М.С., Смирнова А.В., Булгаков А.В., Галстян Г.М. Референсные интервалы для активированного частичного тромбопластинного времени, протромбина по Квику, МНО, тромбина во времени, афибриногена, антифibrинина и II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII факторов свертывания, определяемых на автоматическом анализаторе гемостаза Sysmex CS-2000i. *Медицинский алфавит.* 2023; (4): 13–17. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-13-17.

About authors

Gorgidze Lana A., PhD Bio, senior researcher at Dept of Intensive and Critical care¹. E-mail: lana380@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5235-2356
Mamleeva Svetlana Yu., doctor of clinical and laboratory diagnostics, head of express-laboratory¹. E-mail: E-mail: maml.s.yur@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1492-1735
Pimenov Maksim S., business unit manager of haemostasis². E-mail: pimenov.maxim@sysmex-europe.com
Smirnova Alexandra V., hemostasis product specialist². E-mail: smirnova.alexandra@sysmex-europe.com
Bulgakov Artur V., transfusionist, head of Blood Transfusion Dept¹. E-mail: bulgakov.a@blood.ru. Author ID: 716841
Galstyan Gennadiy M., DM Sci, anesthesiologist-resuscitator, head of Dept of Intensive and Critical Care¹. E-mail: gengaist@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8818-8949

¹National Medical Research Centre for Hematology, Moscow, Russia

²Sysmex Rus Co., Moscow, Russia

Corresponding author: Gorgidze Lana A. E-mail: lana380@mail.ru

For citation: Gorgidze L.A., Mamleeva S. Yu., Pimenov M.S., Smirnova A.V., Bulgakov A.V., Galstyan G.M. Reference values of activated partial thromboplastin time, Quick's value, INR, thrombin time, fibrinogen, antifibrinogen and II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII coagulation factors determined with automated Sysmex CS-2000i analyzer. *Medical alphabet.* 2023; (4): 13–17. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-13-17.