КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ПРИ ОЦЕНКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**Хажиева Е.А.¹, Шарипова Э.В.¹, Даутова А.З.², Шамратова В.Г.³**¹ГБУЗ РБ Городская клиническая больница № 18, Уфа, e-mail: taxi-d@mail.ru;²ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет физической культуры», Башкирский институт физической культуры, Уфа, e-mail: dautova.az@mail.ru;³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России», Уфа, e-mail: shamratovav@mail.ru

Представлен сравнительный анализ индексов крови, определяемых автоматическим гематологическим анализатором Sysmex KX-21N (Япония), у здоровых лиц и людей, в анамнезе которых наблюдалась продолжительная ишемическая болезнь сердца (ИБС). Установлены связи с ИБС некоторых лейкоцитарных индексов: так, выявлены положительные корреляции с заболеванием относительного содержания молодых гранулоцитов (IG, %) ($r=+0,53$, $p=0,00005$), относительного (ЕО, %) и абсолютного (ЕО, $10^9/л$) числа эозинофилов ($r=+0,55$, $p=0,0001$ и $r=+0,54$, $p=0,0002$ соответственно), относительного (МО, %) и абсолютного (МО, $10^9/л$) числа моноцитов ($r=+0,30$, $p=0,04$ и $r=+0,32$, $p=0,03$ соответственно). Прямая линейная корреляция показана с числом тромбоцитов (PLT, $10^9/л$) ($r=+0,32$, $p=0,03$), обратная – с шириной распределения тромбоцитов по объему (PDW, %) ($r=-0,32$, $p=0,04$) и отношением объема крупных тромбоцитов ко всему объему тромбоцитов (P-LCR) ($r=-0,29$, $p=0,03$). Эритроцитарные индексы в группе больных ИБС и в группе сравнения статистически значимо не отличались, тогда как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), определяемая по Панченкову, была достоверно выше в группе больных ИБС ($r=0,69$, $p=0,0000001$). Таким образом, наиболее значимыми предикторами развития ИБС являются такие гематологические индексы, как IG, ЕО, МО, PLT, PDW, P-LCR и СОЭ, тогда как базовые параметры красной крови: число эритроцитов (RBC), концентрация гемоглобина (Hgb), гематокрит (Htc), корпускулярный объем эритроцитов (MCV), среднее содержание и концентрация гемоглобина в эритроците (MCH и MCHC) – статистически значимых различий в группе сравнения и группе больных ИБС не имели.

Ключевые слова: анализ крови, гематологические анализаторы, ишемическая болезнь сердца (ИБС), лейкоцитарные индексы, тромбоцитарные индексы.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HEMATOLOGICAL INDICES IN THE EVALUATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE**Khazhieva E.A.¹, Sharipova E.V. 1.¹, Dautova A.Z.², Shamratova V.G.³**¹ City Clinical Hospital № 18, Ufa, e-mail: maxi-d@mail.ru;²Ural State University of Physical Culture, Bashkir Institute of Physical Culture, Ufa, e-mail: dautova.az@mail.ru;³Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, e-mail: shamratovav@mail.ru

A comparative analysis of blood indices determined by the Sysmex KX-21N automatic hematology analyzer (Japan) is presented in healthy individuals and people with a history of prolonged coronary heart disease (CHD). Relations with CHD of some leukocyte indices were established: positive correlations with the disease revealed the relative content of immature granulocytes (IG,%) ($r=+0,53$, $p=0,00005$), relative (EO,%) and absolute (EO, $10^9/l$) the number of eosinophils count ($r=+0,55$, $p=0,0001$ and $r=+0,54$, $p=0,0002$, respectively), relative (MO,%) and absolute (MO, $10^9/l$) the number of monocytes ($r=+0,30$, $p=0,04$ and $r=+0,32$, $p=0,03$, respectively). A direct linear correlation is shown with the number of platelets (PLT, $10^9/l$) ($r=+0,32$, $p=0,03$), the inverse - with the platelet distribution width (PDW,%) ($r=-0,32$, $p=0,04$) and the platelet large cell ratio (P-LCR) ($r=-0,29$, $p=0,03$). The erythrocyte indices in the group of patients with coronary heart disease and in the comparison group did not statistically significantly differ, while the erythrocyte sedimentation rate (ESR), determined by Panchenkov, was significantly higher in the group of patients with coronary artery disease ($r=0,69$, $p=0,0000001$). Thus, the most significant predictors of the development of coronary heart disease are hematological indices such as IG, EO, MO, PLT, PDW, P-LCR and ESR, while the basic parameters of red blood: the number of red blood cells (RBC), hemoglobin concentration (Hgb), hematocrit (Htc), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin and concentration (MCH and MCHC) did not have statistically significant differences in the comparison group and CHD.

Keywords: blood test, hematological analyzers, coronary heart disease (CHD), leukocyte indices, platelet indices.

В клинической практике определение гематологических показателей относится к числу наиболее распространенных лабораторных исследований в силу своей доступности, безопасности и информативности [1]. Современные гематологические анализаторы, использующие различные технологии подсчета и характеристики больших массивов клеток (лазерная цитофлюориметрия, кондуктометрия, VCS-технология, система лазерно-оптического многоуглового светорассеивания-MAPSS и др.), способны в автоматическом режиме с высокой скоростью давать исследователям дополнительные критерии для диагностики многих патологических состояний [2]. Так, гематологические анализаторы нового поколения позволяют оценивать наряду с традиционными параметрами лейкоцитов периферической крови дополнительные параметры, например незрелые гранулоциты (IG) [3]. Дополнительными гематологическими индексами, которые предположительно могут служить как диагностическими, так и прогностическими критериями в оценке заболеваний, являются такие показатели, как ширина распределения эритроцитов (RDW) и тромбоцитов (PDW), отношение объема крупных тромбоцитов (более 12 фл.) к общему объему тромбоцитов (P-LCR), средний объем тромбоцитов (MPV). Величины указанных индексов варьируют в зависимости от условий преаналитической подготовки (времени, прошедшего с момента забора пробы крови до ее анализа, примененного антикоагулянта и т.д.), что увеличивает их информативность [2, 4].

При заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССЗ) детальный анализ и сопоставление различных характеристик крови способствуют как выявлению патологического процесса, так и оценке эффективности проводимого лечения. Одним из распространенных заболеваний ССЗ является ишемическая болезнь сердца (ИБС). ИБС – поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока в коронарных артериях, сопровождающееся стенокардией, аритмией и в конечном итоге приводящее к инфаркту миокарда (ИМ), остановке сердца и летальному исходу. ИБС принадлежит ведущая роль в структуре смертности от ССЗ – 35% [5]. Известно, что при ИБС наблюдаются сдвиги многих показателей крови, при этом наибольший интерес исследователей вызывает изучение тромбоцитов и тромбоцитарных индексов (ТИ) крови [4, 6, 7]. В то же время существуют противоречивые данные по многим индексам, что может быть связано с расовыми, этническими и географическими особенностями людей [8].

Таким образом, в связи с новыми возможностями гематологических анализаторов и появлением дополнительных индексов крови встает вопрос о диагностической и прогностической роли этих параметров в оценке ИБС.

Целью исследования явилась сравнительная оценка гематологических индексов у здоровых лиц и женщин, в анамнезе которых наблюдалась продолжительная ИБС.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 48 женщин в возрасте от 60 до 70 лет. У 24 человек в анамнезе имеется продолжительная ишемическая болезнь сердца (ИБС), из них 14 человек с клиническими признаками II функционального класса стенокардии и 10 человек с перенесенным инфарктом миокарда. Контрольная группа (n=27) представлена практически здоровыми лицами, в текущий момент проходившими ежегодный медицинский осмотр, которые на момент забора крови не предъявляли активных жалоб на обострение хронических заболеваний. Критерием включения в исследование больных лиц явилось наличие клинических, лабораторных и инструментальных данных, позволяющих диагностировать ИБС.

Для исследования была взята венозная кровь в пробирку, содержащую антикоагулянт К ЭДТА. Взятие крови производилось утром, до приема пищи. Для сбора анализа использовались пробирки «Vacutainer». Все исследования проводились на гематологическом анализаторе «SYSMEX KX-21N» (Япония) с использованием реактивов, контрольных и калибровочных реагентов, производимых фирмами «Sysmex europe GMBH» и «Avantor». На гематологическом анализаторе определялись следующие эритроцитарные индексы: RBC ($10^{12}/л$) – количество эритроцитов, Hgb (г/л) – гемоглобин, HCT (%) – гематокрит, MCV (фл) – средний объем эритроцита, MCH (пг) и MCHC (г/дл) – среднее содержание и концентрация гемоглобина в эритроците, RDW-SD – ширина распределения эритроцитов (стандартная девиация), RDW-CV – ширина распределения эритроцитов по объему (коэффициент вариации); лейкоцитарные индексы: WBC ($10^9/л$) – количество лейкоцитов, NEU (%) и NEU ($10^9/л$) – относительное и абсолютное число нейтрофилов, IG (%) и IG ($10^9/л$) – относительное и абсолютное число незрелых гранулоцитов, LYM (%) и LYM ($10^9/л$) – относительное и абсолютное число лимфоцитов, MON (%) и MON ($10^9/л$) – относительное и абсолютное число моноцитов; эозинофилов (EO, % и $10^9/л$) и базофилов (BA, % и $10^9/л$); тромбоцитарные индексы: PLT ($10^9/л$) – количество тромбоцитов (импедансный метод), PDW (%) – ширина распределения тромбоцитов по объему, MPV (фл) – средний объем тромбоцитов, P-LCR – отношение объема крупных тромбоцитов (более 12 фл.) к общему объему тромбоцитов, PCT (%) – тромбокрит. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) определяли по методу Панченкова.

Математическую обработку данных проводили с использованием стандартных прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Для оценки достоверности показателей использовали непараметрические критерии: при сравнении двух независимых выборок применяли U-критерий Манна-Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы значений (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей (25%; 75%).

Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении основных эритроцитарных индексов крови (RBC, Hgb, MCV, MCHC, MCH) у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и группой контроля статистически значимых различий обнаружено не было, тогда как СОЭ при ИБС достоверно повышалась по сравнению с данными группы контроля ($p=0,0001$) (табл. 1). Повышение СОЭ у лиц с ИБС вероятнее всего обусловлено негативными явлениями болезни, проявляющимися на клеточном уровне в изменениях свойств и функций клеточных мембран эритроцитов.

Таблица 1
Эритроцитарные индексы в контрольной группе и у лиц с ИБС, *Me* (25%; 75%)

	Контроль (n=27)	Стенокардия (n=14)	Инфаркт миокарда (n=10)
RBC, $10^{12}/л$	4,85 (4,6; 5,3)	4,72 (4,5; 5,1)	4,56 (4,2; 4,8)
Hgb, г/л	13,35 (12,7; 15,4)	13,85 (13,4; 14,7)	13,1 (11,9; 13,8)
Hct, %	40,8 (39,6; 46,3)	43 (39,9; 45,2)	41 (36,4; 42,3)
MCV, фл	86,7 (85,9; 87,3)	89,6 (85,4; 93,6)	88,1 (86,5; 90,2)
MCHC, г/дл	28,55 (27,3; 29,5)	29,2 (27,9; 30,2)	29,1 (28,1; 29,6)
MCH, пг	32,7 (32,0; 33,3)	32,3 (31,9; 33,3)	32,6 (31,6; 33,3)
RDW-SD	40,3 (38,5; 43,1)	42,9 (42,2; 44,7)	41,3 (40,7; 44,7)
RDW-CV	12,6 (12,1; 13,4)	13,3 (12,5; 14,1)	12,95 (12,5; 13,8)
СОЭ, мм/ч	6 (4; 9)* ▲	16 (13; 22)*	26,5 (15; 39) ▲

Примечание: * – статистически значимое различие показателей между контрольной группой и больными стенокардией; ▲ – статистически значимое различие между контрольной группой и пациентами с ИМ, $p<0,001$.

Изучение лейкоцитарных индексов продемонстрировало некоторые различия показателей у обследованных в зависимости от их заболевания. Так, относительная сумма молодых клеток (IG, %) была статистически значимо выше у лиц с ИМ по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$), у больных со стенокардией IG был также достоверно выше, чем в контроле ($p=0,004$). Незрелые гранулоциты включают промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты. У здоровых лиц содержание молодых гранулоцитов в периферической крови обычно незначительно либо они совсем отсутствуют, их количество увеличивается при бактериальных инфекциях, метастазах рака в костный мозг, остром воспалении, некрозе тканей. По данным О.В. Петровой с соавторами (2014), количество IG в периферической крови кардиохирургических больных более 2% может указывать на риск развития инфекционно-воспалительного процесса. В таком случае необходимо реализовать принцип «инфекционной настороженности», который предусматривает тщательный клинико-микробиологический мониторинг состояния пациентов [3].

Абсолютное и относительное количество эозинофилов (ЕО, % и ЕО, $10^9/\text{л}$) было достоверно выше в группе женщин с ИМ по сравнению с больными, страдающими стенокардией ($p<0,05$), и представителями контрольной группы ($p<0,0001$), при этом показатели находились в пределах референтных значений. Относительное содержание нейтрофилов статистически значимо выше в контрольной группе по сравнению с группой женщин со стенокардией ($p=0,017$).

Таблица 2

Лейкоцитарные индексы в контрольной группе и у лиц с ИБС, Me (25%; 75%)

Показатели	Контроль (n=18)	Стенокардия (n=14)	Инфаркт (n=10)
WBC, $10^9/\text{л}$	6,83 (5,9; 8,4)	6,38 (5,4; 7,2)	6,9 (5,7; 7,9)
IG, %	0,2 (0,01; 0,3)* ▲	0,3 (0,2; 0,3)*	0,35 (0,2; 0,7) ▲
IG, $10^9/\text{л}$	0,02 (0,01; 0,2)	0,02 (0,01; 0,03)	0,03 (0,02; 0,04)
ЕО, $10^9/\text{л}$	0,1 (0,07; 0,18) ▲	0,17 (0,12; 0,18)^	0,28 (0,2; 0,38) ▲ ^
ЕО, %	1,45 (1,1; 2,3)* ▲	2,7 (2,3; 3,1)* ^	4,2 (2,7; 6,0) ▲ ^
BA, $10^9/\text{л}$	0,035 (0,03; 0,06)	0,03 (0,02; 0,05)	0,04 (0,03; 0,06)
BA, %	0,55 (0,5; 0,7)	0,4 (0,4; 0,6)	0,7 (0,4; 1,1)
LYM, %	31,7 (25,5; 34,1)	38,9 (24; 44,2)	31,4 (19,9; 37,8)
LYM, $10^9/\text{л}$	2,03 (1,7; 2,2)	2,5 (1,34; 3,17)	2,16 (1,53; 2,49)
NEUT, %	58,7 (54,3; 64,1)*	46,8 (41,4; 56,2)*	54,6 (46,2; 62,5)
NEUT, $10^9/\text{л}$	3,96 (3,63; 5,27)	3,13 (2,52; 4,30)	3,74 (2,76; 4,4)
MON, %	7,65 (6,9; 9,6)	8,8 (6,9; 10,4)	10,9 (6,4; 13,9)
MON, $10^9/\text{л}$	0,51 (0,48; 0,58) ▲	0,56 (0,49; 0,7)	0,73 (0,62; 0,83) ▲

Примечание: * – статистически значимое различие показателей между контрольной группой и больными стенокардией; ▲ – статистически значимое различие между контрольной группой и ИМ; ^ – статистически значимое различие между больными стенокардией и ИМ.

Наиболее информативными при диагностике и прогнозировании ССЗ являются тромбоцитарные индексы (ТИ). ТИ – это расчетные параметры, отражающие морфологические характеристики PLT и позволяющие оценить состояние тромбоцитопоза [9], PLT периферической крови, они отличаются размерами, метаболизмом и функциональной активностью. Считается, что с увеличением размеров клеток возрастают их реактивность и продукция тромбогенных факторов.

По результатам данного исследования установлено статистически значимое повышение числа PLT у лиц с ИМ по сравнению с контрольной группой ($p=0,025$) (табл. 3).

Таблица 3

Тромбоцитарные индексы в контрольной группе и у лиц с ИБС, Me (25%; 75%)

Показатели	Контроль (n=18)	Стенокардия (n=14)	Инфаркт (n=10)
PLT, $10^9/\text{л}$	206 (181; 253) ▲	228 (191; 273)	259 (214; 342) ▲
PDW, %	13,6 (12,5; 15,3) ▲	13,2 (11,7; 14,3)	11,7 (11,5; 12,5) ▲
MPV, фл	11,1 (10,7; 11,7)	11,0 (10,4; 11,9)	10,5 (10,3; 10,7)
P-LCR	33,4 (30,3; 37,7) ▲	31,8 (26,3; 37,9)	28,4 (26,9; 30,8) ▲
PCT, %	0,24 (0,22; 0,27)	0,24 (0,21; 0,30)	0,25 (0,22; 0,33)

Примечание: см. таблицу 2.

Параметры PDW и P-LCR были достоверно выше в контрольной группе по сравнению с больными с ИМ ($p=0,03$ и $p=0,019$ соответственно), но при этом показатели находились в границах референтных значений. По данным литературы, лица с нестабильной ИБС и острым ИМ характеризуются повышенными значениями PDW по сравнению с лицами со стабильной ИБС [10], тогда как при аневризме аорты наблюдается снижение PDW [11].

MPV определяет размер PLT и реагирует на стимуляцию тромбоцитов или изменение скорости их образования [12]. По мнению некоторых авторов, референтные границы MPV варьируют и не имеют одного интервала нормальных значений. У здоровых людей между объемом и количеством тромбоцитов установлена обратная нелинейная зависимость [13]. По данным литературы, показатель MPV может рассматриваться как фактор риска ИМ и смерти у лиц с коронарной болезнью. Некоторые исследования показали, что значение показателя MPV увеличивается при остром ИМ, хотя корреляция между параметром и исходом ИМ является предметом обсуждений [6]. По данным G. Endler и соавт., наибольшему риску развития ИМ подвержены лица со стабильной ИБС, но при этом имеющие показатель MPV более 11,6 фл. [14]. Было показано, что у больных с ССЗ повышение MPV положительно коррелирует с уровнем глюкозы натощак, степенью агрегации тромбоцитов и увеличением числа незрелых тромбоцитов, что указывает на высокую скорость обновления популяции PLT.

В здоровом организме PCT стремится остаться стабильным; так, при уменьшении PLT усиливается тромбоцитопоз, в циркулирующую кровь попадают молодые макротромбоциты, что ведет к увеличению среднего объема тромбоцитов, тогда как при повышении числа циркулирующих PLT уменьшается их продукция в костном мозге, что ведет к снижению процента макротромбоцитов в крови и уменьшению MPV. Однако при нарушении тромбоцитопоэза происходит или уменьшение PCT, сопровождающееся патологией первичного гемостаза и приводящее к риску возникновения кровотечений, или повышение PCT, что увеличивает риск тромбозов.

В нашем исследовании уменьшение числа PLT также сопровождается усиленным тромбоцитопозом и увеличением числа более крупных тромбоцитов (более 12 фл.) в общем объеме тромбоцитов (P-LCR) в контрольной группе женщин, тогда как у пациентов с ИМ наблюдается обратная картина. В то же время такие параметры крови, как MPV и PCT, статистически значимых различий в контрольной группе и у больных ИБС не имели, что свидетельствует о стабильном тромбоцитопозе у данных пациентов и лиц контрольной группы.

Результаты сравнительного анализа подтверждаются обнаруженной прямой корреляционной связью между наличием ИБС в анамнезе и PLT ($r=0,32$, $p=0,03$) и обратной

– с тромбоцитарными индексами PDW ($r=-0,32$, $p=0,04$), P-LCR ($r=-0,29$, $p=0,03$). Кроме того, у женщин с развитием заболевания коррелируют лейкоцитарные индексы: IG ($r=+0,53$, $p=0,00005$), абсолютное и относительное количество ЕО ($r=+0,54$, $p=0,0002$ и $r=+0,55$, $p=0,0001$ соответственно), абсолютное и относительное число МО ($r=+0,32$, $p=0,03$ и $r=+0,30$, $p=0,04$ соответственно). Взаимосвязи эритроцитарных индексов с ИБС не выявлялись. Наблюдалась положительная корреляция СОЭ с ИБС ($r=0,69$, $p=0,0000001$) (рис.).

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между ИБС и гематологическими индексами

Заключение. По результатам данного исследования установлено, что у лиц с ИБС наблюдается повышение числа незрелых гранулоцитов, эозинофилов и моноцитов при неизменном уровне нейтрофилов по сравнению с группой контроля. При этом наиболее значимые различия обнаружены у женщин с ИМ.

У женщин с ИМ отмечалось повышение числа тромбоцитов (PLT), но при этом ширина распределения тромбоцитов (PDW) и отношение объема крупных тромбоцитов (P-LCR) были в пределах референтных значений. В связи с отсутствием статистически значимых различий РСТ можно говорить о стабильном тромбоцитопозе у данных пациентов и благоприятном прогнозе течения заболевания. Эритроцитарные индексы достоверных отличий в группе сравнения и у больных ИБС не имели.

Таким образом, наиболее значимыми гематологическими критериями при диагностике больных ИБС явились такие индексы, как число незрелых гранулоцитов, эозинофилов, моноцитов, тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов, отношение объема крупных тромбоцитов к общему объему и скорость оседания эритроцитов, тогда как «общепринятые» индексы (RBC, Hgb, Htc, MCV, MCH, MCHC) меняются в меньшей степени. Учитывая это, мы полагаем, что использование новых индексов, предлагаемых

современными гематологическими анализаторами, может существенно увеличить информативность и эффективность лабораторных исследований.

Список литературы

1. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови. М.-Тверь: Триада, 2007. 112 с.
2. Погорелов В.М, Иванова Л.А., Козинец Г.И. Эффективность и информативность гематологических анализаторов // Гематология и трансфузиология. 2012. Т.57.№3. С.30-37.
3. Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г. Значение незрелых гранулоцитов в диагностике инфекционно-воспалительных процессов у кардиохирургических больных // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т.59. №5. С.25-40.
4. Мининкова А.И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (Обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. №3. С. 27-34.
5. Бунин В. А., Линькова Н. С., Кожевникова Е. О., Карпасова Е. А., Пальцева Е. М., Кветной И. М. Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда: от патогенеза к молекулярным маркерам диагностики // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51. № 1. С. 33–45.
6. Batista T.R., Figueiredo R.C., Rios D.R.A. Platelets volume indexes and cardiovascular risk factors. Rev. Assoc. Med. Bras. 2018. vol. 64. no. 6. P.554-559. DOI: 10.1590/1806-9282.64.06.554.
7. Lai H.M, Xu R, Yang Y.N, Ma Y.T, Li X.M, Zhao Q, Chen Q.J, Zhai H, Liu F, Chen B.D. Association of mean platelet volume with angiographic thrombus burden and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv. 2015. vol. 85. P.724-33. DOI: 10.1002/ccd.25860.
8. Henry E., Christensen R. D. Reference Intervals in Neonatal Hematology. Clinics in Perinatology. 2015. vol. 42. no. 3. P. 483–497.
9. Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г., Шабанова Г.Р., Мурыгина О.И., Панова Е.В., Левина Н.Н., Кчибеков Э.А., Зурнаджянц В.А. Референтные интервалы количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области на автоматическом гематологическом анализаторе «SYSMEX XT 2000i» // Астраханский медицинский журнал. 2017. С.96-103.
10. Khandekar M. M., Khurana A. S., Deshmukh S. D., Kakrani A.L, Katdare A.D, Inamdar A.K. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial

infarction: an Indian scenario. *J. Clin.Pathol.* 2006. vol. 59. no. 2. P. 146–149. DOI:10.1136/jcp.2004.025387.

11. Ihara A., Matsumoto K., Kawamoto T., Shouno S., Kawamoto J., Katayama A., Yoshitatsu M., Izutani H. Evaluation of Platelet Indexes in Patients with Aortic Aneurysm. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2005. vol. 34. no. 6. P. 269–273. DOI: 10.1159/000093106.

12. Noris P, Melazzini F, Balduini C.L. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets.* 2016. vol.27. no.7. P.607-612. DOI: 10.1080/09537104.2016.1224828

13. Pyo J.S, Cho W.J. Mean platelet volume, platelet distribution Width, and platelet count in varicocele: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2016. vol.38. no.6. P. 2239-2246. DOI: 10.1159/000445579.

14. Endler G., Klimesch A., Sunder-Plassmann H., Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br. J. Haematol.* 2002. vol. 117. P. 399–404. DOI:10.1046/j.1365-2141.2002.03441.x.