

Реактивный тромбоцитоз

Обзор литературы

Колосков А.В.^{1,2}, Сапаркина М.В.², Филиппова О.И.¹, Столица А.А.²

¹ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко д. 2, т. (812) 415-18-72

avkoloskov@inbox.ru

²ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»

Федеральный специализированный перинатальный центр, Санкт-Петербург, Россия

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, т. (812) 702-68-54

sapamariya@yandex.ru

Резюме: Тромбоцитоз обычно является неожиданной лабораторной находкой при выполнении анализа периферической крови. Наиболее частой причиной повышения количества тромбоцитов в периферической крови является реактивный или вторичный процесс. На долю первичного тромбоцитоза, обусловленного клональной пролиферацией в костном мозге, приходится около 10 % случаев. Реактивный (вторичный) тромбоцитоз отмечается в ситуациях, которые могут вызывать острое и транзиторное увеличение количества тромбоцитов (травма, большое хирургическое вмешательство, острое кровотечение) или более устойчивый тромбоцитоз (дефицит железа, хроническая инфекция, хроническое воспалительное заболевание, неоплазия). В обзоре представлены результаты исследований, демонстрирующие роль ИЛ-6 в развитии тромбоцитоза у пациентов с инфекционными и воспалительными заболеваниями, а также при солидных опухолях. При железодефицитной анемии причиной тромбоцитоза могут являться: 1) превышение скорости созревания клеток предшественниц в мегакариоциты, над скоростью их разрушения; 2) уменьшение периода созревания мегакариоцитов; 3) шунтирование стволовых клеток в условиях угнетения эритропоэза в другие плюрипотентные клетки; 4) стимулирующий эффект трансферрина на мегакариопоэз; и 5) исключение возможного ингибирующего влияния железа на созревание мегакариоцитов. Механизмы развития реактивного тромбоцитоза у больных с железодефицитной анемией остаются малопонятными.

Ключевые слова: тромбоцитоз, мегакариопоэз, тромбоцитопоэз, тромбопоэтин, интерлейкин – 6

Reactive thrombocytosis

Koloskov A.V.^{1,2}, Saparkina M.B.², Philippova O.I.¹, Stolitsa A.A.²

¹City Hospital № 26, St.Petersburg, Russia

²Almazov federal heart, blood and endocrinology centre

Federal specialized perinatal center, St.Petersburg, Russia

Abstract: Thrombocytosis is usually unexpected laboratory findings in the analysis of peripheral blood. The most common reason for the increase in platelet count in peripheral blood is a reactive or secondary process. The share of primary thrombocytosis caused by clonal proliferation in the bone marrow, accounts for about 10% of cases. Reactive (secondary) thrombocytosis observed in situations that can cause acute and transient increase in the number of platelets (trauma, major surgery, severe bleeding) or a more sustained thrombocytosis (iron deficiency, chronic infection, chronic inflammatory disease, neoplasia). This review presents the results of studies demonstrating the role of IL-6 in the development of thrombocytosis in patients with infectious and inflammatory diseases, and solid tumors. In patients with iron deficiency anemia the causes of thrombocytosis may be: 1) increased rate of influx of precursor cells into the megakaryocyte compartment with an increased rate of efflux; 2) shortening of megakaryocyte maturation; 3) stem-cell shunt due to inhibition of erythropoiesis, resulting in increased production of other pluripotent cells (hemostatic compensatory mechanism); 4) stimulator effect of transferrin on megakaryopoiesis; and 5) inhibition of iron on megakaryocyte maturation. Mechanisms of reactive thrombocytosis in patients with iron deficiency anemia are unclear.

Keywords: thrombocytosis, megakaryocytopoiesis, thrombocytopoiesis, thrombopoietin, interleukin - 6

Тромбоцитоз обычно является неожиданной лабораторной находкой при выполнении анализа периферической крови. При выявлении повышенного количества тромбоцитов необходимо провести дифференциально-диагностические мероприятия, направленные на выяснения причины этого явления. Золотой стандарт забора образца крови (венозная или капиллярная) или подсчета тромбоцитов (автоматический анализатор, микроскопия) еще не определены. Если увеличение количества тромбоцитов

было выявлено анализатором, следует исследовать мазок для выявления нарушения морфологии тромбоцитов или других клеток крови, аномальной грануляции тромбоцитов или фрагментов эритроцитов [1].

Наиболее частой причиной повышения количества тромбоцитов в периферической крови является реактивный или вторичный процесс. На долю первичного тромбоцитоза, обусловленного клональной пролиферацией в костном мозге, приходится около 10 % случаев. Существуют фундаментальные отличия между первичным и вторичным тромбоцитозом в отношении этиологии, патогенеза и клинических проявлений, между тем бывает очень часто трудно отличить реактивный тромбоцитоз от клонального на основании клинических проявлений и лабораторных данных. Степень повышения количества тромбоцитов четко не разграничивает реактивный и клональный тромбоцитоз [2, 3].

У взрослого человека, находящегося в состоянии физиологического равновесия, за сутки продуцируется порядка 10^{11} тромбоцитов, при возникновении потребности в тромбоцитах уровень их производства может возрасти в 20 раз [4]. Первичным регулятором тромбоцитопоэза является тромбопоэтин (ТПО), который синтезируется главным образом в печени и отчасти в почках [5]. Рецептор для ТПО – с-Mpl экспрессируется на мембранах мегакариоцитов и тромбоцитов. Тромбопоэтин обеспечивает пролиферацию и созревание мегакариоцитов в костном мозге, при этом значимую роль играет взаимодействие ТПО с рецепторами с-Mpl на циркулирующих тромбоцитах. В литературе обсуждаются две не исключаящие друг друга модели участия ТПО в регуляции тромбоцитопоэза. Согласно первой модели при уменьшении количества циркулирующих тромбоцитов (и соответственно, уменьшении количества рецепторов с-Mpl, связывающих ТПО) большее количество ТПО доставляется к мегакариоцитам. Наоборот, при увеличении количества циркулирующих тромбоцитов, количество ТПО воздействующего на мегакариоциты уменьшается. При этом подразумевается, что продукция тромбопоэтина является постоянной величиной для данного индивидуума [3, 6]. Согласно второй модели выработка тромбопоэтина и, следовательно, его концентрация является регулируемым событием. Низкий уровень тромбоцитов может увеличивать в костном мозге экспрессию тромбопоэтин-специфической мРНК [7-9]. Исследователи ведут поиск сигнала или сигналов, которые могли бы быть ответственными за реализацию этого механизма выработки тромбопоэтина [4,10,11].

У взрослых количество тромбоцитов в периферической крови может колебаться при отсутствии видимой клинической причины. При исследовании 10 000 здоровых

волонтеров Ruggeri с соавторами выявили 99 случаев (0,99 %) повышения уровня тромбоцитов свыше $400 \times 10^9/\text{л}$. В 92 % данных наблюдений количество тромбоцитов вернулось к нормальному уровню в среднем за 8 месяцев. Интересно, что вероятность развития повторного эпизода тромбоцитоза была в 10 раз выше у лиц с первичным уровнем тромбоцитов более $600 \times 10^9/\text{л}$ [12].

У детей уровень тромбоцитов изменяется по определенной схеме: количество тромбоцитов более чем $500 \times 10^9/\text{л}$ отмечается у 13% новорожденных при рождении, в течение первого месяца жизни у 36 % детей родившихся с пониженным весом и у 13 % на протяжении 6 – 11 месяцев жизни; затем они постепенно уменьшаются до нормального уровня к 11 году жизни и старше.

Исходя из показателя количества тромбоцитов в периферической крови придерживаются следующей градации тромбоцитоза: мягкий тромбоцитоз (более $450 \times 10^9/\text{л}$ и менее $700 \times 10^9/\text{л}$) умеренный тромбоцитоз (более $700 \times 10^9/\text{л}$ и менее $900 \times 10^9/\text{л}$), тяжелый тромбоцитоз (более $900 \times 10^9/\text{л}$ и менее $1000 \times 10^9/\text{л}$), экстремальный тромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$) [1].

Величина тромбоцитоза не является критерием для разграничения первичного и реактивности процессов, поскольку тромбоцитоз с уровнем $1000 \times 10^9/\text{л}$ и выше встречается у больных с солидными раками, особенно раком легкого, или при воспалительных заболеваниях толстой кишки. Наоборот, мутация JAK2V617F была обнаружена у пациентов, проходящих диагностические процедуры для исключения ЭТ, даже если уровень тромбоцитов был ниже $600 \times 10^9/\text{л}$ который установлен как диагностический порог группой по изучению полицитемии и всемирной организацией здравоохранения. Вместе с тем в исследовании 421 больного ЭТ, было выявлено 49 пациентов с уровнем тромбоцитов между $450 - 600 \times 10^9/\text{л}$; 27 из них (55 %) мутация JAK2V617F отсутствовала, а у 5 больных с уровнем тромбоцитов между $450 - 500 \times 10^9/\text{л}$ имела место мутация JAK2V617F. В 22 наблюдениях диагноз был установлен на основании рекомендуемых ВОЗ комбинации критериев, несмотря на уровень тромбоцитов менее $600 \times 10^9/\text{л}$; кстати, ни один из этих пациентов так и не проявил JAK2V617F мутацию за период наблюдения более чем в 2 года [13].

Реактивный (вторичный) тромбоцитоз отмечается в ситуациях, которые могут вызывать острое и транзиторное увеличение количества тромбоцитов (травма, большое хирургическое вмешательство, острое кровотечение) или более устойчивый тромбоцитоз (дефицит железа, хроническая инфекция, хроническое воспалительное заболевание, неоплазия). Реактивный характер тромбоцитоза большинством авторов рассматривается

как доброкачественное и хорошо поддающееся коррекции нарушение. Это утверждение базируется на том, что, несмотря на увеличение количества тромбоцитов, их морфология и функция не изменяются. Нередко нормальная агрегация тромбоцитов выступает в качестве важного дифференциального признака реактивной и первичной форм тромбоцитоза [14,15]. Устойчивое повышение тромбоцитов также может развиваться после выполнения спленэктомии. Реактивный тромбоцитоз обычно сопровождается признаками и симптомами основного заболевания, что позволяет их диагностировать [1,13].

У пациентов, которые выжили после полученной травмы, количество тромбоцитов демонстрирует бимодальное изменение со снижением этого показателя ниже базового уровня и последующим нарастанием выше нормально уровня после первой недели от момента получения травмы [16,17]. В ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что примерно у четверти больных с травмой развивается тромбоцитоз свыше $450 \cdot 10^9/\text{л}$ [17,18]. Однако на сегодняшний день мы имеем недостаточное представление об этиологии и клиническом значении тромбоцитоза у больных с травмой [2].

Изучив результаты лечения 176 больных, Valade и соавторы обнаружили, что у 36 больных (20,4%) с травмой, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии, развивался тромбоцитоз свыше $600 \times 10^9/\text{л}$. Авторы исследования сделали вывод о том, что хотя последствия травмы могут отчасти играть роль при развитии тромбоцитоза, большинство случаев развития тромбоцитоза были обусловлены инфекционными процессами, как это было продемонстрировано и в других исследованиях [19,20] где в качестве основного инфекционного осложнения выступала пневмония [20]. При выполнении бактериологического исследования было установлено, что в 53 из 70 случаев нозокомиальной инфекции (75,7%) выделена *Enterobacteria*, в 27 случаях (38,6%) *Staphylococcus aureus*, неферментирующие грам – отрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Stenotrophomonas maltophilia*) в 24 случаях (34,3%), в 19 случаях (27,1%) - *Haemophilus influenzae*, и другие кокки - в 13 случаях (18,6%). Только в одном наблюдении зарегистрирована инфекция мочевыводящих путей, вызванная *Candida albicans*. Полимикробная инфекция имела место в 32 наблюдениях (45,7%). По характеру встречающейся флоры не было статистически значимой разницы между больными с тромбоцитозом и без тромбоцитоза [21].

Повышение количества тромбоцитов при инфекционных и воспалительных заболеваниях отмечено многими исследователями [22-24]. Как известно, роль тромбоцитов не ограничивается участием в гемостазе, они также активно проявляют себя

в антимикробной защите организма, индукции воспаления и восстановлении тканей. Тромбоциты могут захватывать и нейтрализовать патогены, продуцировать бактерицидные вещества, способные уничтожить некоторые виды бактерий и грибов. Интегрируя межклеточные взаимодействия с эндотелиальными клетками и лейкоцитами, тромбоциты помогают последним осуществлять миграцию к очагу воспаления. Стимулированные бактериями или тромбином тромбоциты синтезируют альфа - гранулы, которые содержат в себе целый арсенал активных пептидов, таких как хемокины, факторы роста эндотелиальных, гладкомышечных клеток и фибробластов [25].

Известно, что ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе воспалительных и неопластических заболеваниях [26-28]. Соответственно у мышей с дефицитом ИЛ-6 отмечается нарушение острофазовых воспалительных реакций [29]. В работе Kaser и соавторов было продемонстрировано, что введение экзогенного ИЛ-6 приводит у лабораторных мышей к увеличению уровня мРНК ТПО в печени, что сопровождается также и увеличением уровня ТПО в плазме. Кроме того, результатом применения ИЛ-6 является увеличение количества тромбоцитов. Нейтрализация ТПО путем инъекции анти-ТПО антител ликвидирует подъем тромбоцитов у мышей, получавших ИЛ-6, что позволяет предположить, что способность ИЛ-6 повышать количество тромбоцитов реализуется через ТПО [14].

Тромбоцитоз также имеет место в ряде случаев хронических аутоиммунных заболеваний (ювенильный хронический артрит, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, ревматоидный артрит, ревматизм, системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, болезнью Крона, синдромом Бехчета, гранулематоз Вегенера) [15]. Показано, что причина тромбоцитоза при системном воспалении заключается в гиперпродукции провоспалительных, иммуномодуляторных цитокинов, С-реактивного белка и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, которые активизируют продукцию тромбоцитов. При ревматоидном артрите концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови больного коррелирует со степенью тромбоцитоза [30].

У больных солидными опухолями нередко отмечается развитие реактивного тромбоцитоза, при этом механизм данного явления длительное время оставался не вполне понятным [2,13] [1, 13]. Недавно для проверки гипотезы о том, что цитокины, синтезируемые опухолевыми клетками и/или тканями организма хозяина, могут стимулировать мегакариопоэз и приводить к развитию неопластического тромбоцитоза, Stone и соавторами выполнено изящное исследование [31].

Авторы изучали мегакариоциты в костном мозге и в селезенке у мышей с неоплазией (опухоль яичника). Среднее количество тромбоцитов строго соответствовало среднему количеству костномозговых и селезеночных мегакариоцитов. По сравнению с контрольной группой, количество мегакариоцитов в костном мозге и селезенки у мышей с опухолью, было увеличено от 2 до 3 и от 7 до 13 раз соответственно. Подобную аналогию удалось установить и у пациенток с эпителиальной опухолью яичника.

Далее авторами была изучена роль гуморальных факторов, известных своим участием в регуляции мегакариопоэза и тромбоцитобразования. В когортном исследовании, включающем 150 пациенток с недавно диагностированным раком яичников (31% из них имели тромбоцитоз), выполнена оценка количественные показатели 10 ключевых тромбоцитопоэтических факторов. Количество тромбоцитов достоверно коррелировало с концентрацией в плазме ИЛ-6 и тромбопоэтина. У пациенток с тромбоцитозом уровень этих факторов в плазме был повышенным.

Плазменные уровни ИЛ-6 оказался повышенным у всех лабораторных мышей с эпителиальной опухолью яичника. Тромбопоэтин синтезируется, в основном в печени, в фиксированном количестве, и в настоящее время недостаточно известно о влиянии неоплазий на продукцию тромбопоэтина в печени [32]. У мышей с опухолью уровень печеночной мРНК тромбопоэтина был на 34 – 64 % выше, чем у контрольной группы мышей без опухоли.

Основываясь на имеющихся данных, позволяющих предположить, что ИЛ-6 стимулирует синтез тромбопоэтина в печени [33,34], авторы исследования изучили количество тромбоцитов и уровень тромбопоэтина в плазме у мышей, которые не имели на гепатоцитах функциональных рецепторов к ИЛ-6. У этих мышей не наблюдался тромбоцитоз. Кроме того, средний уровень тромбопоэтина плазмы был на 33% ниже у опухолевых мышей без функциональных рецепторов к ИЛ-6, чем у опухолевых мышей с работающими рецепторами к ИЛ-6. Полученные результаты свидетельствуют, что основным механизмом повышенного синтеза тромбопоэтина в печени является повышение концентрации опухолевого ИЛ-6.

Чтобы определить, возможна ли реализация описанного механизма в организме человека, авторы исследования провели количественное определение ИЛ-6 в плазме 46 пациенток с впервые диагностированным раком яичника, используя методы РТ-ПЦР и ИФА. Выявлена выраженная взаимосвязь между опухолью и уровнем ИЛ-6. Кроме того, средняя концентрация ИЛ-6 была выше пациенток с тромбоцитозом, нежели без него. Уровень ИЛ-6 также коррелировал с уровнем тромбопоэтина в плазме. Авторы также

исследовали методом количественной РТ-ПЦР 10 образцов печени, полученных у пациенток, страдающих опухолью яичника, во время выполнения циторедуктивной операции. Экспрессия тромбopoэтина в печени коррелировала с количеством тромбоцитов.

Таким образом, выполненное исследование демонстрирует, что увеличение продукции тканями хозяина и опухолью тромбоцитopoэтических цитокинов является одной из основных причин опухолевого тромбоцитоза. В частности это процесс опосредует синтез тромбopoэтина печенью, который увеличивается в ответ на чрезмерную продукцию опухолью ИЛ-6, увеличивая тем самым количество тромбоцитов, которые в свою очередь способствуют росту опухоли [31].

Железодефицитная анемия (ЖДА) является причиной умеренно выраженного тромбоцитоза. В одном из исследований было обнаружено, что у пациентов с железодефицитной анемией показатель среднего количества тромбоцитов составил $499 \times 10^9/\text{л}$ или в два раза выше, чем в контрольной группе. Экстремальный тромбоцитоз не характерен для пациентов с железодефицитной анемией, однако в одном из исследований среди 100 пациентов с ЖДА тромбоцитоз свыше $1000 \times 10^9/\text{л}$ был отмечен в 7 % наблюдений [35].

Продолжительность и степень ЖДА могут оказывать влияние на механизм продукции тромбоцитов. При умеренной ЖДА причиной тромбоцитоза могут являться: 1) превышение скорости созревания клеток предшественниц в мегакариоциты, над скоростью их разрушения; 2) уменьшение периода созревания мегакариоцитов; 3) шунтирование стволовых клеток в условиях угнетения эритропоэза в другие плюрипотентные клетки; 4) стимулирующий эффект трансферрина на мегакариопоэз; и 5) исключение возможного ингибирующего влияния железа на созревание мегакариоцитов [36].

Механизмы развития реактивного тромбоцитоза у больных с железодефицитной анемией остаются малопонятными. Имеются сообщения, объясняющие развития тромбоцитоза с точки зрения влияния тромбоцитopoэтических цитокинов. Была предпринята попытка выявить роль тромбopoэтина, эритропоэтина, лейкозного ингибиторного фактора, ИЛ-6 и ИЛ-11, но проведенные исследования показали, что ни один из этих цитокинов не принимал участие в развитие реактивного тромбоцитоза при железодефицитной анемии [37]. Высказано предположение, что гомологичные аминокислотные последовательности тромбopoэтина и эритропоэтина могут быть причиной развития реактивного тромбоцитоза у детей с железодефицитной анемией [38].

Наоборот, по мнению других исследователей не находит подтверждения роль эритропоэтина в развитии тромбоцитоза [39,40]. Также было отмечено, что повышение уровня эндогенного эритропоэтина стимулирует мегакариопоэз при умеренной ЖДА, в то время как высокий уровень выработки ЭПО может являться причиной тромбоцитопении при тяжелой ЖДА [39,41,42]. Хотя при введении экзогенного ЭПО изначально увеличивается количество тромбоцитов, высокие дозы ЭПО вызывают тромбоцитопению у пациентов с хронической почечной недостаточностью [41,42].

В исследовании, выполненном Kadikoylu с соавторами, количество тромбоцитов было выше нормы у пациентов со сниженными показателями сывороточного железа, ферритина, среднего объема тромбоцитов и повышенной ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки. Имела место обратная зависимость между показателями количества тромбоцитов и ненасыщенная железосвязывающей способности сыворотки, но взаимосвязь между количеством тромбоцитов и другими параметрами обмена железа не была обнаружена. Кроме того, отсутствовала зависимость между некоторыми показателями обмена железа (железо сыворотки, ненасыщенная железосвязывающая способность, ферритин) и такими параметрами тромбоцитов, как тромбоцитокрит, средний объем тромбоцита и распределение тромбоцитов по ширине.

Взаимосвязь между количеством тромбоцитов и средним объемом тромбоцитов у пациентов с ЖДА с интересом обсуждается в специальной литературе. В ряде исследований, установлена обратная зависимость между количеством и средним объемом тромбоцита, а также линейная зависимость между количеством тромбоцитов и тромбоцитокритом [36].

Состояние мегакариопоэза в костном мозге оценивается исследователями неоднозначно. Так в большинстве исследований не отмечалось изменения количества мегакариоцитов в костном мозге при ЖДА. С другой стороны, ряд авторов обнаружили, что количество мегакариоцитов в костном мозге было увеличено и сделали предположение, что причиной тромбоцитоза, могла являться связанная с увеличением количества мегакариоцитов повышенная продукция тромбоцитов [35]. В тоже время имеются сообщения о том, что при тяжелой ЖДА количество мегакариоцитов снижается, но размер этих клеток увеличивается. Авторы исследований высказывают предположение, что это может быть обусловлено укорочением времени созревания мегакариоцитов и уменьшением притока предшественников [36].

У экспериментальных животных (крысы) с умеренной ЖДА, при использовании радиоактивной метки было обнаружено увеличение плоидности мегакариоцитов. Однако

не было отмечено изменения количества мегакариоцитов или их размера. Также как и размер мегакариоцитов, их плоидность, количество и митотический индекс снижались при тяжелой ЖДА. Это позволяет предположить, что высокая плоидность мегакариоцитов и продукция ими большего количества тромбоцитов приводит к увеличению массы циркулирующих тромбоцитов [36,43].

Литература.

1. Dame C., Sutor A.H. Primary and secondary thrombocytosis in childhood // Br. J. Haemol. - 2005. - Vol. 129. - P. 165 – 177.
2. Schafer A.I. Thrombocytosis // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1211-1219.
3. Kaushansky K. On the molecular origins of the chronic myeloproliferative disorders: it all makes sense // Blood. – 2005. – Vol. 105. – P. 4187-4190.
4. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 981-986.
5. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 3339 - 3347.
6. Kuter D.J., Rosenberg R.D. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit // Blood. – 1995. – Vol. 85. – P. 2720 - 2730.
7. McCarty J.M., Sprugel K.H., Fox N.E. et al. Murine thrombopoietin mRNA levels are modulated by platelet count // Blood. – 1995. – Vol. 86. – P. 3668 - 3675.
8. Sungaran R., Markovic B., Chong B.H. Localization and regulation of thrombopoietin mRNA expression in human kidney, liver, bone marrow, and spleen using in situ hybridization // Blood. – 1997. – Vol. 89. – P. 101 - 107.
9. Guerriero A., Worford L., Holland H.K. et al. Thrombopoietin is synthesized by bone marrow stromal cells // Blood. – 1997. - Vol. 90. – P. 3444 - 3455.
10. Solanilla A., Dechanet J., Andaloussi A., et al. CD40-ligand stimulates myelopoiesis by regulating flt3-ligand and thrombopoietin production in bone marrow stromal cells // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 3758 - 3764.
11. Sungaran R., Chisholm O.T., Markovic B. The role of platelet alpha-granular proteins in the regulation of thrombopoietin messenger RNA expression in human bone marrow stromal cells // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 3094 - 3101.
12. Ruggeri M., Tosetto A., Frezzato M., Rodeghiero F. The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocythemia in patients with erythrocytosis or thrombocytosis // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139. – P. 470 - 475.

13. Vannucchi A., Barbui T. Thrombocytosis and thrombosis // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2007. – P. 363 - 370.
14. Kaser A., Brandacher G., Steurer W. et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis // *Blood.* – 2001. – Vol. 98. – P. 2720 – 2725.
15. Wiwanitkit V. Extreme thrombocytosis: what are the etiologies? // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2006. – Vol. 12. – P. 85 – 87.
16. Nijsten M., ten Duis H-J, Zijlstra J.G., et al. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome // *Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 3843 – 3846.
17. Akca S., Haji-Michael P., de Mendonca A. et al. Time course of platelet counts in critically ill patients // *Crit. Care. Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 753 – 756.
18. Gurung A.M., Carr B., Smith I. Thrombocytosis in intensive care // *Br. J. Anaesth.* – 2001. – Vol. 87. – P. 926 – 928.
19. Buss D.H., Cashell A.W., O'Connor M.L., Richards F. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases // *Am. J. Med.* – 1994. – Vol. 96. – P. 247 – 253.
20. Griesshammer M., Bangerter M., Sauer T. et al. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count // *J. Int. Med.* – 1999. – Vol. 245. – P. 295 – 300.
21. Valade N., Decailliot F., Rebufat Y. et al. Thrombocytosis after trauma: incidence, aetiology, and clinical significance // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 94. – P. 18 – 23.
22. Collins C.E., Rampton D.S. Review article: platelets in inflammatory bowel disease - pathogenetic role and therapeutic implications // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11. – P. 237 – 247.
23. Ertenli I., Kiraz S., Oztürk M.A. et al. Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* – 2003. – Vol. 23. – P. 49 – 60.
24. Unsal E., Aksaray S., Köksal D., Sipit T. Potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis // *Postgrad. Med. J.* – 2005. – Vol. 81. – P. 604 – 607.
25. Klinger M.H., Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2002. – Vol. 22. – P. 913 – 922.
26. Akira S., Taga T., Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine // *Adv. Immunol.* – 1993. – Vol. 54. – P. 1 – 78.

27. Tilg H., Trehu E., Atkins M.B. et al. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55 // *Blood*. – 1994. – Vol. 83. – P. 113 – 118.
28. Jordan M., Otterness I.G., Ng R. et al. Neutralization of endogenous IL-6 suppresses induction of IL-1 receptor antagonist // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154. – P. 4081 – 4090.
29. Kopf M., Baumann H., Freer G. et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6 - deficient mice // *Nature*. - 1994. – Vol. 368. – P. 339 – 342.
30. Krishnan V., Araneda M., Hall K. Reactive and clonal thrombocytosis: proinflammatory and hematopoietic cytokines and acute phase proteins // *South. Med. J.* – 2007. – Vol. 144. – P. 417 – 420.
31. Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A. et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 610 – 618.
32. Akl E.A., van Doornaal F.F., Barba M. et al. Parenteral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer who have no other indication for anticoagulation // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007; - 3:CD006652
33. Chan A.T., Ogino S., Fuchs C.S. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer // *JAMA*. – 2009; - Vol. 302. – P. 649 – 658.
34. Rothwell P.M., Wilson M., Eiwin C.E. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of randomized trials // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1741 – 1750.
35. Kazuo D. Thrombocytosis in iron deficiency anemia // *Intern. Med.* – 2005. – Vol.44. – P. 1025 – 1026.
36. Kadikoylu G., Yavasoglu I., Bolaman Z., Senturk T. Platelet parameters in women with iron deficiency anemia // *J. Natl.Med. Assoc.* – 2006. – Vol.98. – P. 398 – 402.
37. Akan H., Guven N., Aydogdu I. et al. // Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis // *Acta Haematol.* – 2000. – Vol. 103. – P. 152-156.
38. Bilic E., Bilic E Amino acid sequence homology of thrombopoietin and erythropoietin may explain thrombocytosis in children with iron deficiency anemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2003. – Vol. 25. – P. 919 – 920.
39. Racke F. EPO and TPO sequences do not explain thrombocytosis in iron deficiency anemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2003. – Vol. 25. – P. 920.
40. Balçık O.S., Öztürk M., Dağlı M. et al. Increased erythropoietin levels in reactive thrombocytosis // *Haematologia*. – 2002. – Vol.32. – P. 59 – 65.

41. Beguin Y. Erythropoietin and platelet production // Haematologica – 1999. – V.84. – P.541 – 547.
42. Loo M., Beguin Y. The effect of recombinant human erythropoietin on platelet counts is strongly modulated by adequacy of iron supply // Blood. – 1999. - Vol. 93. – P. 3286 – 3293.
43. Kellar K.L., Bridges N.B., Monroe M.C. et al. Maintenance of normal platelets mass in anemic Belgrade rats and their response to iron // Exp. Hematol. – 1990. – Vol. 18. – P. 979 – 984.