

DOI: 10.33454/1728-1261-2022-2-24-29
УДК 616.155.291-053.2-07

Клинико-лабораторные аспекты реактивных тромбоцитозов у детей

Н. М. Климкович¹, Н. М. Александрова², О. П. Актанко³, Е. А. Мельницкая⁴, Е. В. Звонарева¹

¹Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия, zdravdv@ipkszh.khv.ru

²Перинатальный центр им. проф. Г. С. Постола, Хабаровск, Россия, perinatalcenter@rambler.ru

³Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. И. Сергеева, Хабаровск, Россия, alenaaktanko@mail.ru

⁴Детская городская клиническая больница им. В. М. Истомина, Хабаровск, Россия, istominkhv@mail.ru

Clinical and laboratory aspects of reactive thrombocytosis in children

N. M. Klimkovich¹, N. M. Aleksandrova², O. P. Aktanko³, E. A. Melnitskaya⁴, E. V. Zvonareva¹

¹Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia; zdravdv@ipkszh.khv.ru

²The Perinatal Center named after professor G.S. Postol, Khabarovsk, Russia, perinatalcenter@rambler.ru

³The Khabarovsk Krai Clinical Hospital No.1 named after professor S.I. Sergeev, Khabarovsk, Russia, kkb1@dvmc.khv.ru

⁴Children's City Clinical Hospital named after V. M. Istomin, Khabarovsk, Russia, istominkhv@mail.ru

Для установления причины тромбоцитоза в периферической крови проанализированы результаты лабораторных исследований детей в возрасте 8–15 лет в двух группах наблюдения: А – дети с клиническими проявлениями синусита после перенесенной ОРВИ (12 человек), Б – дети со сниженными показателями гемоглобина в периферической крови (20 человек). Были проведены унифицированные и автоматизированные гематологические и биохимические методы исследования.

Ключевые слова: реактивный тромбоцитоз, воспалительные заболевания, железодефицитная анемия.

To determine the cause of thrombocytosis in the peripheral blood, the results of laboratory studies of children aged 8–15 years in two observation groups were analyzed: a) children with clinical manifestations of sinusitis after acute respiratory viral infections (12 people) b) children with reduced hemoglobin levels in peripheral blood (20 people).

Unified and automated hematological and biochemical research methods were carried out.

Two main causes of thrombocytosis were established in the observation groups: the presence of a post-infectious inflammatory process, which was laboratory confirmed by an increase in acute-phase C-reactive protein in the blood serum; the presence of iron deficiency hypochromic anemia, which was laboratory confirmed by a decrease in serum iron and a decrease in hemoglobin in peripheral blood.

Keywords: reactive thrombocytosis, inflammatory diseases, iron deficiency anemia.

Установлены две основные причины тромбоцитоза в группах наблюдения: наличие постинфекционного воспалительного процесса, что лабораторно подтверждалось увеличением острофазного С-реактивного белка в сыворотке крови, наличие железодефицитной гипохромной анемии, что лабораторно подтверждалось снижением сывороточного железа и снижением показателя гемоглобина в периферической крови.

Тромбоцитоз часто отмечают у детей разного возраста. Обычно это временное явление, связанное в большинстве случаев с различными инфекционными и неинфекционными заболеваниями.

У детей младшего возраста чаще, чем в других возрастных группах, наблюдается

реактивный тромбоцитоз, что объясняется незрелостью иммунной системы в этом периоде, а также тем, что маленькие дети чаще болеют различными инфекционными заболеваниями как вирусной, так и бактериальной природы [3].

Реактивный тромбоцитоз отмечается у 6–15 % госпитализированных детей. У детей первого года жизни тромбоцитоз особенно легко развивается на фоне любой инфекции [5]. Кроме того, описано, что дефицит железа также очень часто ведет к тромбоцитозу, а железодефицитное состояние – одна из самых частых проблем детского возраста, которая может привести к тромбоцитозу, в связи с чем для выявления этиологической причины тромбоцитоза у ребенка необходимо обследовать

его на основные биохимические показатели, характеризующие обмен железа.

Что касается первичного тромбоцитоза, то у детей он встречается гораздо реже, чем у взрослых. Это связано с тем, что у детей реже встречаются определенные мутации, связанные с развитием этого редкого заболевания.

Так, основными мутациями, которые играют важную роль в развитии этой патологии, являются мутации в генах Jak2V617F и MPL [7,13]. Однако в ряде случаев природа некоторых форм эссенциальной тромбоцитемии у детей до сих пор остается неизученной.

Существует разница в клиническом течении эссенциальной тромбоцитемии в детском возрасте, по сравнению со взрослыми. У детей значительно ниже риск тромбозов, а также реже наблюдается трансформация заболевания в острый лейкоз или фиброз костного мозга. Поэтому до сих пор нет ясности подхода к терапии эссенциальной тромбоцитемии у детей: всем ли детям необходима профилактика аспирином, в каких дозах и кому можно назначать препараты гидроксимочевины [13].

Поскольку на практике у детей все-таки наиболее часто встречаются приобретенные вторичные тромбоцитозы на фоне любых инфекционно-воспалительных заболеваний, дифференциальную диагностику тромбоцитозов у них следует начинать с исключения заболеваний, которые могут привести к реактивному тромбоцитозу.

В первую очередь, необходимо исследовать у ребенка уровень белков острой фазы: если концентрация белков острой фазы повышена, повторное исследование числа тромбоцитов рекомендуется повторить не ранее, чем через 3–4 недели после завершения воспалительного процесса.

Вторая наиболее частая причина тромбоцитоза у детей – это дефицит железа, поэтому, прежде чем рассматривать возможность наличия клонального тромбоцитоза у ребенка, следует исключить нарушение обмена железа. Повторное исследование числа тромбоцитов проводится после полного восполнения дефицита железа. Очень важен анамнез больного ребенка, так как при анамнезе могут обнаружиться более редкие причины развития реактивного тромбоцитоза, например, удаление селезенки, гемолитическая анемия и др. [10, 15]. Измерение числа тромбоцитов необходимо проводить несколько раз, чтобы убедиться в стабильности увеличения количества тромбоцитов.

Если наиболее распространенные причины вторичного тромбоцитоза у ребенка исключены, то, возможно, имеет место опухолевый тромбоцитоз, и необходимо дополнительно

выполнить исследования пунктата костного мозга и трепанобиоптата для подтверждения диагноза [12, 13].

Что касается наследственного семейного тромбоцитоза, то вероятность этого заболевания среди детей крайне низка, так как по статистике частота встречаемости наследственных тромбоцитозов у детей очень незначительная (0,1 %), при достаточно высокой вероятности (85 %) реактивных тромбоцитозов от всего числа выявленных тромбоцитозов [7].

По статистике, реактивные тромбоцитозы могут быть обусловлены различными причинами: они встречаются на фоне бактериальных и вирусных инфекций и при оперативных вмешательствах, и при травмах, и кровопотерях, при злокачественных опухолях, дефиците железа и витамина Е, при гемолитических анемиях, аллергических реакциях, а также при приеме некоторых медикаментозных препаратов [1, 6].

Механизмы реактивного тромбоцитоза на фоне неспецифических воспалительных или инфекционных заболеваний объясняются увеличением продукции гормона тромбопоэтина (ТПО) – основного физиологического регулятора тромбопоэза [11], главным образом в печени, повышением уровня цитокина интерлейкина-6, концентрация которого растет при любом воспалительном процессе и ведет к повышению концентрации ТПО в плазме крови [5].

В литературе описана положительная корреляция между уровнями интерлейкина-6, ТПО в плазме крови и С-реактивного белка [5, 14]. Наиболее частыми причинами (75 %) реактивного тромбоцитоза у детей являются инфекционные заболевания и дефицит железа [5]. Дефицит железа – одна из самых частых причин реактивного тромбоцитоза у детей, патофизиология которого до сих пор еще до конца не изучена. Основным цитокином, повышение уровня которого отмечают у пациентов с дефицитом железа, – это эритропоэтин. Описано, что гомология между рецептором к эритропоэтину лежит в основе повышения числа тромбоцитов при железодефицитной анемии [11]. Однако риск тромботических осложнений при реактивных тромбоцитозах у детей довольно низкий и составляет всего 1,6 % [5]. Одной из общих морфологических особенностей реактивного тромбоцитоза во всех возрастных группах – это сохранение нормальной морфологии тромбоцитов при исследовании мазков периферической крови. При клональных тромбоцитозах, как правило, всегда отмечаются выраженные морфологические изменения тромбоцитов: изменение их размеров, формы [9].

Цель. Дифференцировать причинный характер тромбоцитоза у детей, выявленного при исследовании общего клинического анализа крови: исследовать лабораторные показатели С-реактивного белка, концентрации сывороточного железа. Методом Фолио изучить морфологию тромбоцитов при реактивном тромбоцитозе у детей.

Материалы и методы. Определение количества тромбоцитов при исследовании периферической крови проводилось приборными методами с использованием 5-Diff гематологического анализатора, работающего на апертурно-импедансной технологии, согласно которой клетка, взвешенная в растворе, не проводит электрический ток и приводит к изменению электрического сопротивления постоянного тока при прохождении клеток через отверстие – аперттуру. При прохождении клеток крови через аперттуру происходит генерация электрических импульсов разной амплитуды, пропорциональной их объему. В анализаторе имеются дискриминаторы, разделяющие импульсы по величине амплитуды и формирующие гистограммы разделения клеток по объему: импульсы, соответствующие клеткам размером от 1,8–30 фл, относятся к тромбоцитам. В гематологических анализаторах эта технология усовершенствована путем гидродинамического фокусирования, при котором клетки выстраиваются друг за другом в строгом порядке и проходят по одной через аперттуру, что обеспечивает анализ только одной клетки в текущий момент времени.

Пробы периферической крови для выполнения общего клинического анализа крови забирались из вены в одноразовые пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой (К2ЭДТА). Объем забранной крови соответствовал указанной отметке на пробирке. Сразу после заполнения пробирок кровью до указанного объема пробы перемешивались плавным переворачиванием в течение 2 мин. Оптимальное время исследования пробы крови после забора составляло 1 час.

Для изучения морфологии тромбоцитов использовался метод Фолио: оценивалось количество тромбоцитов на 1 000 эритроцитов в единице объема крови. Для получения данных количества эритроцитов проводилось исследование пробы на гематологическом анализаторе. Принцип метода Фолио заключается в подсчете количества тромбоцитов на 1 000 эритроцитов в окрашенных мазках крови и перерасчет их числа на 1 мкл в соответствии с количеством эритроцитов в этом объеме крови. В пробирку с ЭДТА забиралась кровь, содержимое пробирки перемешивалось, затем готовились тонкие

мазки крови. Мазки фиксировались и окрашивались по Романовскому – Гимзе в течение 30 минут. Микроскопия препаратов проводилась с иммерсионным объективом, тромбоциты подсчитывались в тонких местах препарата. В мазках крови тромбоциты окрашивались в розовато-фиолетовый цвет, имели округлую форму с размерами 2–4 мкм, в центре тромбоцитов определялась зернистость, а периферическая часть тромбоцита имела более светлую окраску. В каждом поле зрения микроскопа читалось число количества тромбоцитов на 1 000 эритроцитов. Количество тромбоцитов на 1 000 эритроцитов рассчитывалось по формуле:

$$a \times b / 1\,000,$$

где

a – количество тромбоцитов, подсчитанных в мазке крови, на 1 000 эритроцитов;

b – количество эритроцитов в 1 мкл (1 л) крови;

1 000 – количество эритроцитов, подсчитанных в мазке крови.

Определение С-реактивного белка и сывороточного железа в крови проводилось на автоматическом анализаторе Mindray BS-480. В анализаторе Mindray BS-480 используется технология Light-Spot-Flatting, которая позволяет минимизировать объем исследуемых проб и реакционных смесей, обеспечивает передовое программное обеспечение и отслеживание статуса исследуемых проб в режиме реального времени. Концентрация С-реактивного белка определялась путем измерения светового поглощения иммунного комплекса антител к С-реактивному белку турбидиметрическим методом: оптическая плотность раствора повышается прямо пропорционально концентрации С-реактивного белка.

При проведении исследований на С-реактивный белок (СРБ) использовались калибраторы Specific Protein (Liquid) и 9 % г/л NaCl для калибровки по нескольким точкам. Для каждой партии проб анализировались два уровня контрольных материалов, для контроля качества использовались контрольные сыворотки Liquid Control. При проведении исследований анализатор автоматически вычислял концентрацию С-реактивного белка в каждой пробе по калибровочной кривой. Коэффициент перевода в показатели С-реактивного белка вычислялся по формуле:

$$\text{мг/дл} \times 0,1 = \text{мг/л},$$

где

C пробы = (DA пробы / DA калибровки) × C калибровки,

где

DA – оптическая плотность – поглощение света, проходящего через раствор; за рефе-

Таблица 1

Средние значения количества тромбоцитов в периферической крови при первичном исследовании детей на гематологическом анализаторе в двух группах наблюдения

Показатели уровней тромбоцитоза (норма $150-400 \times 10^9/\text{л}$)	Средние значения количества тромбоцитов крови у детей в группах наблюдения	
	1 группа Перенесенная ОРВИ в анамнезе, затяжной риносинусит n=12	2 группа Дети с показателями Hb в ОАК $<120 \text{ г/л}$ n= 20
$450-700 \times 10^9/\text{л}$ слабовыраженный тромбоцитоз	$560 \times 10^9/\text{л}$	$420 \times 10^9/\text{л}$

ренсные значения С-реактивного белка в единицах измерения СИ принимались показатели, соответствующие $5,0 \text{ мг/л}$.

Сывороточное железо определялось биохимическим колориметрическим феррозиновым методом. Принцип метода основан на том, что ионы железа Fe^{3+} в слабокислой среде высвобождаются из переносящего железо белка трансферрина. Высвободившиеся ионы Fe^{3+} восстанавливаются в двухвалентную форму Fe^{2+} с помощью аскорбиновой кислоты. Ионы Fe^{2+} в реакции с феррозином образуют окрашенный комплекс. Фотометрическое измерение основано на наличии максимума поглощения света при длине волны 562 нм молекулами окрашенного комплекса. Увеличение оптической плотности реакционной смеси при длине волны (нм) пропорционально содержанию сывороточного железа в пробе. Набор для определения сывороточного железа содержит два реагента Р1, Р2 и раствор калибратора. Набор обеспечивает определение содержания железа в диапазоне 1 мкмоль/л ($5,6 \text{ мг/100 мл}$)

до 180 мкмоль/л (100 мкг/100 мл). Чувствительность метода составляет до 1 мкмоль/л ($5,6 \text{ мкг/100 мл}$), коэффициент вариации – не более 5 %. Нормальные показатели сывороточного железа у детей в зависимости от возраста варьируют: в возрасте от 1 года до 14 лет с $9,0 \text{ мкмоль/л}$ до $21,5 \text{ мкмоль/л}$; у девочек старше 14 лет с $9,0 \text{ мкмоль/л}$ до $30,4 \text{ мкмоль/л}$, у мальчиков старше 14 лет с $11,6 \text{ мкмоль/л}$ до $31,3 \text{ мкмоль/л}$.

Результаты и обсуждение. Обследовано 32 ребенка в возрасте с 8 до 15 лет, у которых при первичном гематологическом скрининге был выявлен тромбоцитоз, мальчиков – 17, девочек – 15. Первичное определение тромбоцитов в периферической крови проводилось автоматически апертурно-импедансным методом. У 12 детей с выявленным тромбоцитозом отмечались клинические проявления затяжного риносинусита, в анамнезе – перенесенная ОРВИ; у 20 детей было выявлено снижение концентрации гемоглобина $<120 \text{ г/л}$ при первичном исследовании пе-

Таблица 2

**Показатели С-реактивного белка (метод иммунотурбидиметрии)
у детей с тромбоцитозом с клиническими проявлениями риносинусита**

n=12	Показатели СРБ у детей с клиникой риносинусита с тромбоцитозом периферической крови (метод иммунотурбидиметрии), мг/л	Средний показатель СРБ $\pm t$	Референсные значения СРБ мг/л
1	10 мг/л	9, $2 \pm 0,76$	0–5 мг/л
2	8 мг/л		
3	12 мг/л		
4	9 мг/л		
5	11 мг/мл		
6	7 мг/л		
7	13 мг/л		
8	14 мг/л		
9	9 мг/л		
10	5 мг/г		
11	12 мг/л		
12	$<5 \text{ мг/мл}$		

Таблица 3

Результаты лабораторного обследования детей с тромбоцитозом при снижении концентрации гемоглобина (Hb) в периферической крови

Возрастные группы детей с тромбоцитозом при снижении Hb в ОАК n= 20	Средние показатели содержания сывороточного железа, (ммоль/л)	Референсные интервалы количества сывороточного железа, ммоль/л
Дети в возрасте 1 год–14 лет n=8	8,5	9,0–21,5
Мальчики в возрасте 14 лет и старше n=7	10,2	11,6–31,3
Девочки в возрасте 14 лет и старше n= 5	7,9	9,0–30,4

Таблица 4

Результаты исследования морфологии тромбоцитов у детей в двух группах наблюдения после проведения исследования тромбоцитов методом Фонио

Группы наблюдения детей с тромбоцитозом в ОАК n=32	Морфология тромбоцитов	
	Анизоцитоз (изменение размеров)	Пойкилоцитоз (изменение формы)
1 группа: «дети с тромбоцитозом + увеличение СРБ в крови» n=12	не выявлено	не выявлено
2 группа: «дети с тромбоцитозом + снижение железа в сыворотке крови» n=20	не выявлено	не выявлено

риферической крови. Снижение показателя гемоглобина (Hb) в общем анализе крови (ОАК) было предварительно интерпретировано как наличие одного из лабораторных маркеров анемии. Таким образом, определились две основные группы наблюдения: группа 1 – это дети с перенесенной ОРВИ (из анамнеза), с клиникой затяжного риносинусита; группа 2 – это дети, у которых было выявлено снижение количества Hb в ОАК.

Во всех группах детей показатели тромбоцитов укладывались в интервале референсных значений – $620 \times 10^9/\text{л}$ [4], что соответствует слабо выраженной степени тромбоцитоза. Средние значения показателей тромбоцитов в разных группах варьировали от 560×10^9 и 420×10^9 соответственно (табл. 1).

Заслуживает внимания анализ показателей СРБ у детей с клиникой затяжного риносинусита (в анамнезе перенесенная ОРВИ): из 12 детей у 10 (83 %) зарегистрировано увеличение показателей СРБ выше референсных значений, что по статистическим данным является одним из наиболее частых лабораторных показателей, сопровождающих реактивный тромбоцитоз у детей (табл. 2).

Таким образом, средние значения СРБ при тромбоцитозе у детей с риносинуситом после перенесенной ОРВИ составили $9,2 \pm 0,76$ (это в 1,8 раза выше референсных значений), что

позволяет ориентироваться на этот лабораторный маркер, как на одну из причин развития реактивного тромбоцитоза у детей.

В группе детей с тромбоцитозом, со сниженными значениями Hb в ОАК были дополнительно проведены исследования на содержание железа в сыворотке крови для установления возможной этиологической причины снижения Hb в периферической крови – дефицита железа.

Исследование сывороточного железа проводилось колориметрическим феррозиновым методом. При анализе полученных лабораторных показателей на концентрацию сывороточного железа установлено, что у всех 20 детей с тромбоцитозом при снижении концентрации гемоглобина (Hb) показатели сывороточного железа были ниже допустимых референсных интервалов (табл. 3).

Таким образом, в наших наблюдениях подтвердилось, что при дефиците железа тромбоцитоз в периферической крови у детей является довольно частой находкой и также, как и при увеличении СРБ в крови, носит реактивный характер.

Для изучения морфологии тромбоцитов использовалась технология подсчета тромбоцитов методом Фонио. Исследование тромбоцитов по методу Фонио позволило повторно продублировать и подтвердить увеличение количества тромбоцитов в периферической

крови в группах наблюдения при первичном обследовании, а также изучить морфологические особенности тромбоцитов детей при реактивном тромбоцитозе.

Во всех группах наблюдаемых нами детей с тромбоцитозом, выявленном при первичном обследовании, при изучении этих клеток методом Фонио тромбоцитоз подтвердился, и ни в одном случае не было зарегистрировано каких-либо отклонений морфологии клеток (размеров и формы) от нормы (табл. 4).

Нормальная морфология тромбоцита представлена безъядерной сферической клеткой диаметром до 2–4 мкм, средним объемом до 7,5 мкм³. В центре морфологически зрелой клетки содержится обильная азурофильная зернистость, клетки имеют округлую или овальную

форму с ровными контурами, с хорошо выраженной зернистостью, с величиной до 2–4 мкм.

Все вышеописанные морфологические особенности тромбоцитов были выявлены методом Фонио у детей с тромбоцитозами, у которых было лабораторно обнаружено увеличение показателей СРБ или сывороточного железа.

Выводы. Тромбоцитозы при воспалительных реакциях в организме после перенесенных вирусно-бактериальных инфекций, а также состояния, связанные с дефицитом железа, являются нередкой находкой у детей и, как правило, носят реактивный характер.

Для подтверждения реактивного характера тромбоцитоза у детей лабораторными тестами первого уровня являются исследования на С-реактивный белок и сывороточное железо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лабораторная гематология / С. А. Луговская, В. Т. Морозова, М. Е. Почтарь, В. В. Долгов. – М.; Тверь: Триада, 2006. – 224 с.
2. Руководство по гематологии : в 3 т. Т. 3 / под ред. А. И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и допол. – М.: Ньюдиамед, 2002. – 280 с.
3. Шитикова, А. С. Тромбоцитарный гемостаз. – СПб.: СПб ГМУ, 2000. – 227 с.
4. Энциклопедия лабораторных тестов / под ред. Н. У. Тица; пер. с англ. под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
5. Bleeker, J. S. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies / J. S. Bleeker, W. J. Hogan. – DOI 10.1155/2011/536062 // *Thrombotic*. – 2011. – № 536062.
6. Bunting, R. W. Extreme thrombocytosis after orthopaedic surgery / R. W. Bunting, S. H. Doppelt, L. S. Lavine // *The J. of Bone and Joint Surgery*. – 1991. – Vol. 73, № 4. – P. 687–688.
7. Dame, C. Primary and secondary thrombocytosis in childhood / C. Dame, A. H. Sutor // *Brit. J. of Haematology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 165–177.
8. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin / J. Ding, H. Komatsu, A. Wakita et al. // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 4198–4200.
9. Guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms / C. W. Choi, S.-M. Bang, S. Jang et al. // *The Korean J. of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 30. – P. 771–788.
10. Katiyar, R. Post electric shock reactive thrombocytosis / R. Katiyar, S. C. U. Patne, P. Pankaj // *J. of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – Vol. 9. – P. 10–11.
11. Kaushansky, K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – P. 981–986.
12. Lin, R. J. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion / R. J. Lin, V. Afshar-Kharghan, A. I. Schafer // *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – P. 184–187.
13. Primary thrombocytosis in children / N. Kucine, K. M. Chastain, M. D. Mahler, J. D. Bussel // *Haematologica*. – 2014. – Vol. 99. – P. 620–628.
14. Reactive thrombocytosis following coronary artery bypass surgery: a possible link to a lipid dysfunction / J. T. Christenson, P. A. Gras, A. Grosclaude et al. // *The J. of Cardiothoracic Surgery*. – 1996. – Vol. 37. – P. 491–498.
15. Thrombocytosis after hip and knee surgery in the rehabilitation setting; is it an occasional phenomenon. Relationship with deep venous thrombosis and functional outcome / D. Intiso, F. di Rienzo, A. Larossi et al. // *BMC Musculoskeletal disorders*. – 2015. – Vol. 16. – P. 2–8.

REFERENCES

1. Laboratory hematology / S. A. Lugovskaya, V. T. Morozova, M. E. Pochtar, V. V. Dolgov. – M.; Tver: Triada, 2006. – 224 p.
2. Guide to hematology: in 3 volumes. V. 3 / edited by A. I. Vorobiev. – 3rd edition, revised - M.: Nyudiamed, 2002. – 280 p.
3. Shitikova, A. S. Platelet hemostasis. – St. Petersburg.: St. Petersburg State Medical University, 2000. – 227 p.
4. Encyclopedia of laboratory tests / edited by N. W. Titz; translated from English, edited by V. V. Menshikov. – M.: Labinform, 1997. – 960 p.
5. Bleeker, J. S. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies / J. S. Bleeker, W. J. Hogan. – DOI 10.1155/2011/536062 // *Thrombotic*. – 2011. – № 536062.
6. Bunting, R. W. Extreme thrombocytosis after orthopaedic surgery / R. W. Bunting, S. H. Doppelt, L. S. Lavine // *The J. of Bone and Joint Surgery*. – 1991. – Vol. 73, № 4. – P. 687–688.
7. Dame, C. Primary and secondary thrombocytosis in childhood / C. Dame, A. H. Sutor // *Brit. J. of Haematology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 165–177.
8. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin / J. Ding, H. Komatsu, A. Wakita et al. // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 4198–4200.
9. Guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms / C. W. Choi, S.-M. Bang, S. Jang et al. // *The Korean J. of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 30. – P. 771–788.
10. Katiyar, R. Post electric shock reactive thrombocytosis / R. Katiyar, S. C. U. Patne, P. Pankaj // *J. of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – Vol. 9. – P. 10–11.
11. Kaushansky, K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – P. 981–986.
12. Lin, R. J. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion / R. J. Lin, V. Afshar-Kharghan, A. I. Schafer // *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – P. 184–187.
13. Primary thrombocytosis in children / N. Kucine, K. M. Chastain, M. D. Mahler, J. D. Bussel // *Haematologica*. – 2014. – Vol. 99. – P. 620–628.
14. Reactive thrombocytosis following coronary artery bypass surgery: a possible link to a lipid dysfunction / J. T. Christenson, P. A. Gras, A. Grosclaude et al. // *The J. of Cardiothoracic Surgery*. – 1996. – Vol. 37. – P. 491–498.
15. Thrombocytosis after hip and knee surgery in the rehabilitation setting; is it an occasional phenomenon. Relationship with deep venous thrombosis and functional outcome / D. Intiso, F. di Rienzo, A. Larossi et al. // *BMC Musculoskeletal disorders*. – 2015. – Vol. 16. – P. 2–8.