

Гипертромбоцитоз при целиакии: клиническое наблюдение и обзор литературы

В.Г. Потапенко^{1,4}, О.Б. Шукина^{1,3}, А.В. Климович¹, Д.Р. Смирнов¹,
С.Л. Воробьев², И.А. Лисуков^{1,4}, Н.В. Медведева¹

Hyperthrombocytosis in a patient with celiac disease: Case report and literature review

V.G. Potapenko^{1,4}, O.B. Schukina^{1,3}, A.V. Klimovich¹,
D.R. Smirnov¹, S.L. Vorobyov², I.A. Lisukov^{1,4},
N.V. Medvedeva¹

SUMMARY

Secondary thrombocytosis is a nonspecific reaction to infectious, autoimmune, neoplastic and other conditions. Platelets' count elevation over $2000 \times 10^9/l$ is usually considered to be the sign of myeloproliferative disorder. Present case report demonstrates a patient with hyperthrombocytosis over $3000 \times 10^9/l$ with morphologically and serologically documented celiac disease. Initiating of gluten-free diet resulted in significantly decreasing platelets' number — to $500 \times 10^9/l$.

Keywords: thrombocytosis, celiac disease, essential thrombocytaemia.

¹City Clinical Hospital No. 31, St-Petersburg

²St-Petersburg Clinical Complex «Pirogov National Medical & Surgical Center», St-Petersburg

³North-West St-Petersburg State Medical University after I.I. Mechnikov, St-Petersburg

⁴Pavlov State Medical University of St-Petersburg, St-Petersburg

Контакты: clest@inbox.ru

Принято в печать: 5 мая 2012 г.

РЕФЕРАТ

Реактивный тромбоцитоз служит неспецифическим ответом организма на инфекционные, аутоиммунные, неопластические и иные процессы. Традиционно считается, что увеличение количества тромбоцитов более $2000 \times 10^9/l$ характерно только для миелопролиферативных процессов. В статье приведено описание реактивного гипертромбоцитоза более $3000 \times 10^9/l$ у пациента с морфологическими и серологическими признаками целиакии. В результате применения безглютеновой диеты достигнуты снижение и стабилизация количества тромбоцитов на уровне $500 \times 10^9/l$.

Ключевые слова:

тромбоцитоз, целиакия, эссенциальная тромбоцитемия.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоцитоз — повышение количества тромбоцитов в крови более $400 \times 10^9/l$. Реактивный тромбоцитоз может быть неспецифическим проявлением острых и хронических патологических состояний (табл. 1), в частности некоторых заболеваний крови [1, 3, 22, 23].

Эссенциальная тромбоцитемия — миелопролиферативное заболевание, развивающееся преимущественно у лиц зрелого возраста, характеризуется выраженным тромбоцитозом с высоким риском тромботических и геморрагических осложнений. Течение неосложненной эссенциальной тромбоцитемии обычно бессимптомное при средней продолжительности жизни больных около 10 лет. Поддержание количества тромбоцитов на безопасном уровне достигается, как правило, проведением цитостатической терапии. Для лечения молодых пациентов в ряде случаев применяется аллогенная трансплантация костного мозга. Наиболее часто используемые

критерии диагноза эссенциальной тромбоцитемии приведены в табл. 2 [3], однако соблюдение ряда из них в определенной степени зависит от субъективных факторов — уровня квалификации морфолога и настоятельности клинициста.

Пациенты с тромбоцитозом попадают к гематологу, когда очевидных причин для изменений в крови не выявлено. Скрытое течение провоцирующего заболевания и/или значительное повышение уровня тромбоцитов могут привести к ошибочному диагнозу миелопролиферативного заболевания и, как следствие, выбору неадекватной (иногда ошибочной) терапевтической тактики.

Одной из причин реактивного тромбоцитоза может быть хроническое заболевание тонкой кишки — целиакия. Целиакия (глютеновая энтеропатия) — наследственное заболевание, характеризующееся аутоиммунным повреждением поверхностного эпителия и ворсин тонкой кишки вследствие непереносимости глютена. Заболевание обычно встре-

¹Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»

³Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Таблица 1. Причины реактивного тромбоцитоза

| Процессы | Причина |
|-------------|--|
| Острые | Острая кровопотеря |
| | Восстановление числа тромбоцитов после тромбоцитопении |
| | Инфекционное или асептическое воспаление |
| | Реакция на физическую нагрузку |
| | Реакции на различные экзогенные токсичные вещества |
| Хронические | Сидеропенический синдром |
| | Гемолитическая анемия |
| | Аспления |
| | Злокачественные опухоли |
| | Диффузные заболевания соединительной ткани |
| | Хронические воспалительные или инфекционные заболевания легких, кишечника и других органов |

чается у детей, но с развитием методов лабораторной диагностики все чаще к гастроэнтерологу попадают пациенты любого возраста. По некоторым данным [5–7], до 1 % людей могут в той или иной степени страдать целиакией, однако в связи с отсутствием настороженности клиницистов и достаточных диагностических возможностей заболевание часто остается нераспознанным.

При наличии мальабсорбции, диареи, потери массы тела выявить целиакию достаточно просто. Такая форма заболевания называется типичной. Для атипичной формы характерны скрытые клинические проявления без явных признаков нарушения всасывания и расстройства стула. Встречается и бессимптомное течение заболевания. Для постановки диагноза используют серологические тесты, направленные на обнаружение в крови антител против одного из составляющих глютена — глиадина, а также антител против аутоантигенов: трансглутаминазы эндомизия, ретикулина [2, 6, 8]. «Золотым стандартом» диагностики считается обнаружение атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки с внутриэпителиальной инфильтрацией лимфоидными клетками при гистологическом исследовании.

Гематологические изменения считаются вторичными и не входят в критерии диагностики целиакии, хотя

встречаются достаточно часто [3, 9, 12–16]. Описанные в литературе варианты изменения картины крови приведены в табл. 3 [2].

До 60 % случаев целиакии сопровождаются тромбоцитозом. После назначения безглютеновой диеты число тромбоцитов быстро снижается [2].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В июне 2010 г. больной, 20 лет, обратился к гастроэнтерологу с жалобами на умеренную боль в животе и недомогание. Были выполнены фиброгастроскопия и фиброколоноскопия с биопсией слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки. Воспалительные заболевания кишечника были исключены, диагностирован хронический гастродуоденит. В течение 9 нед. пациент получал терапию ингибиторами протонной помпы, однако улучшения самочувствия не наступило. При дообследовании в клиническом анализе крови был обнаружен тромбоцитоз с колебаниями числа тромбоцитов от $750 \times 10^9/\text{л}$ до $1300 \times 10^9/\text{л}$, что и послужило причиной направления пациента к гематологу.

При обследовании данных за хронический инфекционный, а также аутоиммунный процесс, злокачественное новообразование, нарушения обмена железа не получено. Тесты на наличие маркеров клональности (JAK2, MPL) были отрицательными. Анализ картины костного мозга позволил заподозрить эссенциальную тромбоцитемию.

В период обследования в связи с жалобами на редкие (1 день в месяц) эпизоды послабления стула (кашицеобразный 2–3 раза в сутки) был определен уровень фекального кальпротектина и обнаружено превышение нормальных значений в 8 раз (407 мкг/г при норме до 50 мкг/г). Выполненная гидро-МРТ тонкой кишки показала утолщение и нечеткость складок слизистой оболочки.

Клинико-лабораторные данные (эпизодическая дисфункция кишечника, повышение содержания фекального

Таблица 2. Критерии диагноза эссенциальной тромбоцитемии

| ВОЗ 2008 | БКСГ 2010 |
|--|--|
| Необходимо наличие всех четырех признаков | Необходимо наличие признаков A1–A3 или A1 + A3–A5 |
| A1: число тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ | A1: стойкое повышение числа тромбоцитов $> 450 \times 10^9/\text{л}$ |
| A2: избыток крупных мегакарицитов зрелой морфологии без явных признаков усиления гранулоцитопоза или эритропоза* | A2: наличие приобретенной патогенетической мутации (JAK2 или MPL) |
| A3: отсутствие диагностических критериев ИП, ХМЛ, МДС, ПМФ | A3: отсутствие другого миелопролиферативного заболевания (ИП, ХМЛ, МДС, ПМФ) |
| A4: обнаружение JAK2V617F или другого маркера клональности либо отсутствие очевидной причины реактивного тромбоцитоза | A4: отсутствие причины для реактивного тромбоцитоза и нормальные запасы железа |
| | A5: увеличение количества мегакарицитов с преобладанием крупных форм с сегментированными ядрами и обильной цитоплазмой по данным цитологического и гистологического исследований костного мозга |

* Ретикулиновый фиброз, обнаруженный при гистологическом исследовании костного мозга, исключает ЭТ.

БКСГ — Британский комитет по стандартизации в гематологии; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ИП — истинная полицитемия; МДС — миелодиспластический синдром; ПМФ — первичный миелофиброз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия.

Таблица 3. Гематологические нарушения при целиакии

| Проявления | Комментарий | |
|---------------------------------|--|-------|
| Анемия | Чаще железодефицитная, но может быть следствием дефицита других элементов, в т. ч. сочетанного характера | Часто |
| Тромбоцитоз | Вероятно, вторичен по отношению к дефициту железа, гипоспленизму, воспалению | |
| Лейкопения/нейтропения | Могут быть аутоиммунными или вторичными при нарушении всасывания витаминов (фолатов, цианокобаламина) или меди | |
| Тельца Жолли, Гейнца, эхиноциты | Возможны вследствие гипоспленизма | |
| Дефицит IgA | Повышается риск аллергических реакций | |
| Лимфома | Повышается риск Т-клеточных лимфом с поражением тонкой кишки | Редко |
| Тромботические осложнения | Причины неясны. Возможны на фоне повышения гомоцистеина или других прокоагулянтов | |
| Коагулопатия | Нарушается всасывание витамина К | |
| Тромбоцитопения | Может быть связана с другими аутоиммунными осложнениями, дефицитом витаминов | |

кальпротектина, макроскопические изменения в тощей кишке) были расценены как проявления болезни Крона [4]. Гастроэнтерологом рекомендован прием месалазина и буденофалька. Кроме того, в связи с высоким риском тромботических осложнений пациент принимал ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут однократно). В течение 12 нед. улучшения самочувствия не наступило. Число тромбоцитов увеличилось до $3000 \times 10^9/\text{л}$, что вновь заставило предположить наличие у пациента миелопролиферативного заболевания. С целью уточнить характер патологического процесса в тощей кишке и гистологически подтвердить диагноз была выполнена энтероскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В целях подготовки к исследованиям, для снижения уровня тромбоцитов и уменьшения риска геморрагических осложнений пациенту был проведен курс терапии гидроксимочевинной в дозе 1500 мг/сут в течение 14 дней. Уровень тромбоцитов снизился до $900 \times 10^9/\text{л}$. По результатам гистологического исследования материала, полученного при биопсии двенадцатиперстной кишки, была заподозрена целиакия. Серологически были обнаружены антитела класса IgA к эндомизию (превышение верхней границы нормы в 7 раз), α -глиадину (превышение верхней границы нормы в 8 раз), тканевой трансглутаминазе (превышение верхней границы нормы в 25 раз), ретикулину (превышение верхней границы нормы в 4 раза). Исследования на антитела класса IgG к тканевой трансглутаминазе (в норме отсутствуют), ретикулину (превышение верхней границы нормы в 3 раза) также дали положительный результат. Комплексное серологическое исследование вместе с данными гистологического анализа полностью подтвердили диагноз целиакии.

Начатое лечение оказалось эффективным. Это позволило отменить дезагреганты и гидроксимочевину. Соблюдение безглютеновой диеты (с мая 2011 г.) оказалось достаточным для улучшения общего самочувствия больного, прекращения диареи и боли в животе. Кроме того, наблюдалось стойкое снижение числа тромбоцитов до уровня $500 \times 10^9/\text{л}$.

Гистологическая картина

Гистологическое исследование в данном наблюдении было проведено на материале повторных биопсий костного мозга и слизистой оболочки тонкой кишки.

При первичном исследовании трепанобиоптата костного мозга было заподозрено хроническое миелопролиферативное заболевание: отмечалось диффузное и кластерное расположение мегакариоцитов с характерными чертами ядер и цитоплазмы (рис. 1 и 2).

При исследовании биоптата слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки, выполненном при первом эндоскопическом обследовании больного, признаки воспалительных заболеваний кишечника, в т. ч. болезни Крона, отсутствовали (рис. 3). Прицельно взятый материал в месте видимых на гидро-МРТ изменений из зоны предполагаемого поражения проксимальных отделов тонкой кишки позволил выявить признаки, типичные для целиакии. При морфоиммуногистохимическом исследовании биоптата обнаружена атрофия ворсин, гиперплазия эпителия крипт, внутриэпителиальная инфильтрация Т-лимфоцитами CD3⁺ (рис. 4–7).

Таким образом, морфологические признаки, которые трактовались в пользу эссенциальной тромбоцитемии, обнаруженные при гистологическом исследовании костного мозга, оказались реактивными, а повторные биопсии слизистой оболочки тонкой кишки позволили поставить точный диагноз целиакии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование трепанобиоптатов костного мозга служит методом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику в группе хронических миелопролиферативных заболеваний, вторичных реактивных изменений кроветворной ткани, а также помогает мониторировать ответ на противоопухолевую терапию и оценить прогноз.

При хронических миелопролиферативных заболеваниях возможно как рассеянное, так и групповое (кластерное) расположение мегакариоцитов. Следует отметить, что для эссенциальной тромбоцитемии более характерно равномерное распределение мегакариоцитов. Клетки крупные, гигантские, а ядра отличаются избыточной дольчатостью, что придает им сходство с рогами оленя (staghorn-like). Как правило, реакции эритроидного и миелоидного ростков, а также ретикулярный фиброз отсутствуют [24–27].

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки — необходимый метод в диагностике хронических заболеваний кишечника, в т. ч. целиакии. Морфологически целиакия характеризуется клеточно-опосредованным воспалением в виде внутриэпителиального лимфоцитоза, плазматизации собственной пластинки слизистой оболочки, усиленного апоптоза энтероцитов, гиперплазии, а затем атрофии эпителия. Исходом становится сегментарная и тотальная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки.

Внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки тонкой кишки представлены гетерогенной популяцией Т-лимфоцитов. У здоровых лиц это преимущественно Т-лимфоциты CD3⁺CD8⁺, имеющие рецепторы TCR- $\alpha\beta$ ⁺, в то время как популяция CD4⁺ незначительна. Напротив, у пациентов с нелеченной целиакией увеличено количество клеток CD3⁺CD8⁻, экспрессирующих TCR- $\gamma\delta$ ⁺ [28].

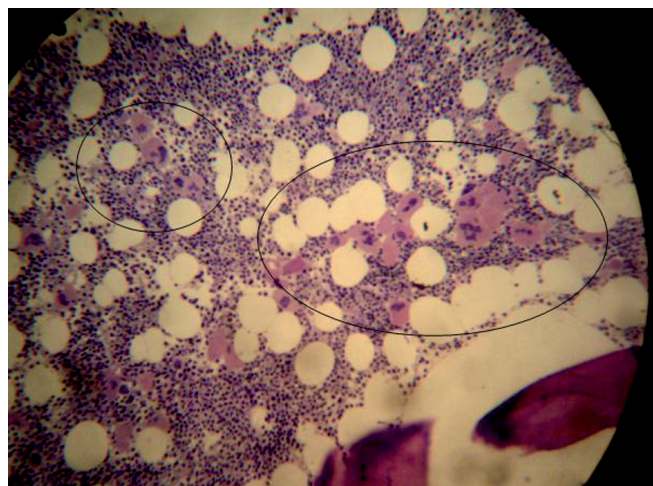


Рис. 1. Костный мозг. Межтрабекулярные скопления мегакариоцитов разного размера с наличием крупных форм без признаков ядерной атипии. Окраска гематоксилином и эозином по Романовскому—Гимзе в модификации Ю.А. Криволапова, $\times 200$

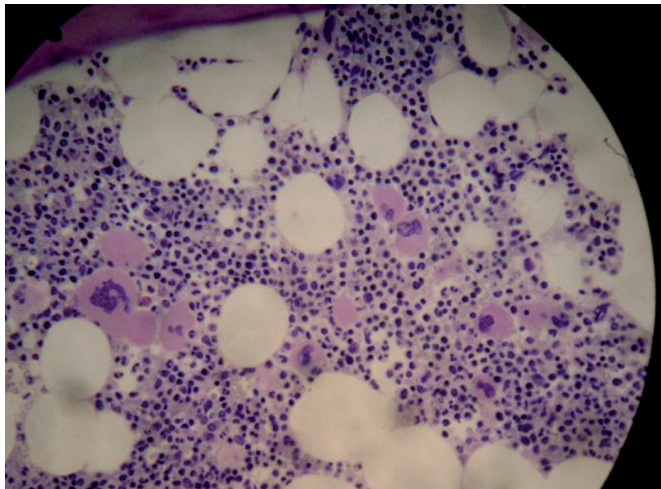


Рис. 2. Костный мозг. Число мегакариоцитов умеренно увеличено. Мегакариоциты разного размера с присутствием крупных форм с признаками ядерного плеоморфизма без атипии. Окраска гематоксилином и эозином по Романовскому—Гимзе в модификации Ю.А. Криволапова, $\times 400$

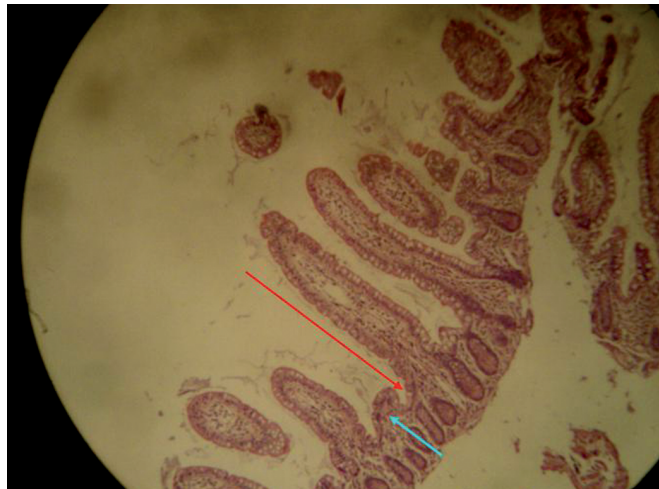


Рис. 3. Подвздошная кишка (биоптат слизистой оболочки). Соотношение ворсинка/крипта нормальное (4–5:1). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

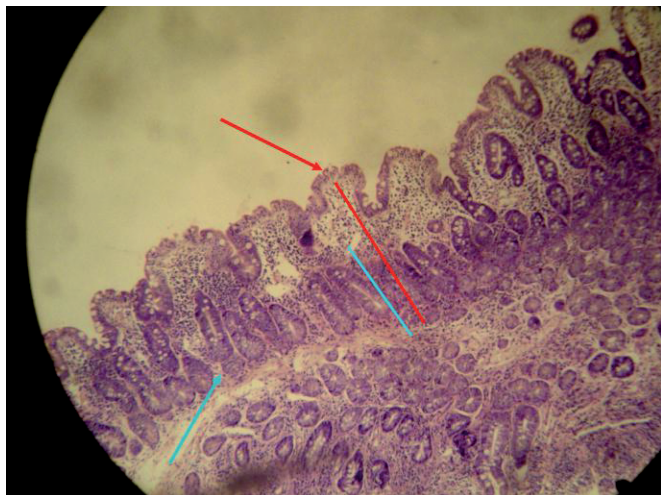


Рис. 4. Двенадцатиперстная кишка (биоптат слизистой оболочки). Выраженная атрофия ворсин, гиперплазия эпителия крипт. Внутриэпителиальная инфильтрация из мелких лимфоидных клеток; инфильтрация стромы ворсинок плазматическими клетками. Красная стрелка — атрофичная ворсина, синяя стрелка — крипта. Соотношение ворсина/крипта приблизительно 1:1, в то время как в норме 3–4:1. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 100$

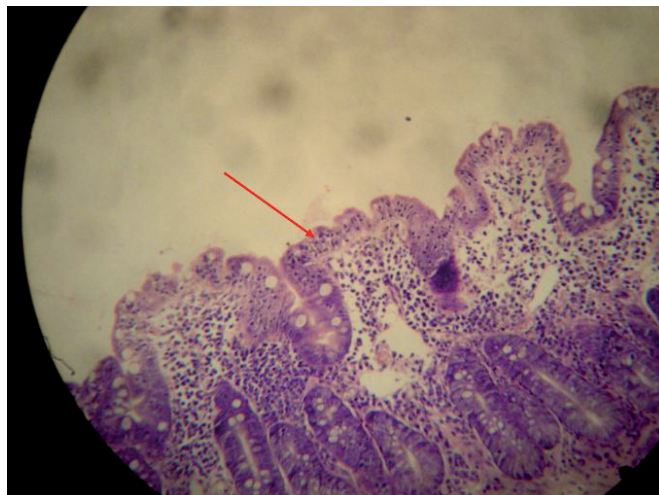


Рис. 5. Двенадцатиперстная кишка (биоптат слизистой оболочки). Внутриэпителиальная инфильтрация из мелких лимфоидных клеток; инфильтрация стромы ворсинок плазматическими клетками; атрофия ворсин по March III. Стрелка указывает на поверхностный эпителий, инфильтрированный лимфоцитами. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 200$



Рис. 6. Двенадцатиперстная кишка (биоптат слизистой оболочки). Увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов (> 40 на 100 эпителиальных клеток), атрофия ворсин по March III. Стрелка указывает на скопления лимфоидных клеток в поверхностном эпителии. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 400$

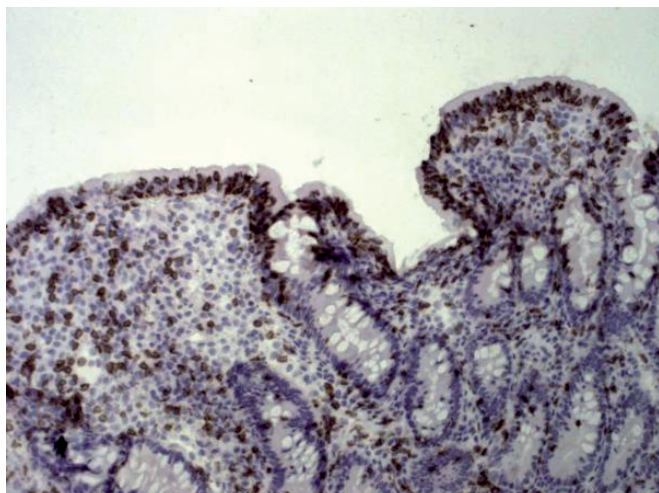


Рис. 7. Двенадцатиперстная кишка (биоптат слизистой оболочки). Увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов (> 40 на 100 эпителиальных клеток). Иммуногистохимическая реакция с антителами к антигену CD3, $\times 200$

Таблица 4. Модифицированная система по March (2010)

| Степень | Соотношение внутриэпителиальных лимфоцитов и лимфоцитов поверхностного эпителия | | |
|---------|--|-------------|--------------------|
| | Крипты | Ворсинки | |
| 0 | < 30–40 | Норма | Норма |
| I | > 40 | Норма | Норма |
| II | > 40 | Гиперплазия | Норма |
| IIIA | > 40 | Гиперплазия | Легкая атрофия |
| IIIB | > 40 | Гиперплазия | Выраженная атрофия |
| IIIC | > 40 | Гиперплазия | Отсутствуют |
| IV | > 40 | Атрофия | Отсутствуют |

Наиболее важным критерием микроскопической диагностики целиакии служит оценка степени атрофии собственной пластинки слизистой оболочки по системе March с подсчетом количества внутриэпителиальных лимфоцитов на 100 энтероцитов (табл. 4) [29–32].

Тромбоцитоз в крови — обычное проявление целиакии и расценивается чаще как вторичный по отношению к дефициту железа на фоне мальабсорбции. Описаний клинических наблюдений с выраженным тромбоцитозом и нормальным обменом железа (как и в представленном клиническом наблюдении) практически не встречается.

Прогностическое значение повышения уровня тромбоцитов при целиакии в настоящее время не определено, хотя в некоторых публикациях показана отчетливая прямая зависимость между содержанием тромбоцитов и активностью болезни [10, 11]. В исследовании J.L. Dupond (1993) при наблюдении за группой из 23 больных с тромбоцитозом на фоне целиакии, протекавшей без признаков нарушения обмена железа и системной воспалительной реакции, высказано предположение о большей предрасположенности пациентов к аутоиммунным осложнениям [10].

Для целиакии повышение фекального кальпротектина нехарактерно. В то же время повышение уровня кальпротектина в кале как воспалительного маркера повреждения тонкой кишки хорошо описано на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств [17–21]. В представленном наблюдении высокий уровень фекального кальпротектина, очевидно, стал следствием приема ацетилсалициловой кислоты, которую пациент получал для профилактики тромбоцитических осложнений. При повторном исследовании на фоне отмены дезагрегантов уровень кальпротектина нормализовался (41 мкг/г).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, реактивный тромбоцитоз может быть единственным проявлением глютеновой непереносимости (целиакии) даже при отсутствии отчетливых клинических симптомов.

Несмотря на устоявшееся мнение, что реактивный тромбоцитоз при целиакии обычно не превышает уровня $2000 \times 10^9/\text{л}$, наше наблюдение показывает, что число тромбоцитов может варьировать в широких пределах и достигать очень высоких значений. Реактивный гипертромбоцитоз может способствовать ошибочному суждению о наличии у пациента гемобластоза, однако, как следует из представленного клинического наблюдения, степень повышения числа тромбоцитов не имеет решающего значения при постановке диагноза и не влияет на динамику и глубину достижения лечебного эффекта.

Благодарности

Мы выражаем глубокую признательность коллегам лабораторий патологической анатомии Санкт-Петербургской городской клинической больницы № 31, Санкт-Петербургского клинического комплекса ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Российского научного центра радиологии и хирургических технологий и лично Е.Е. Леенман.

ЛИТЕРАТУРА

- Schafer A.J. Thrombocytosis. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1211–9.
- Halfdanarson T.R., Litzow M.R., Murray J.A. Hematologic manifestations of celiac disease. Blood 2007; 109: 412–21.
- Beer P.A. How I treat essential thrombocythemia. Blood 2011; 117(5): 1472–82.
- Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut 2006; 55(Suppl. 1): i1–i15.
- Rubio-Tapia A., Murray J. Celiac Disease. Curr. Opin. Gastroenterol. 2010; 26(2): 116–22.
- Elson C. et al. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consensus State Sci. Statements 2004; 21(1): 1–23 [PubMed: 17308551].
- Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T. et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch. Intern. Med. 2003; 163: 286–92.
- Moore J.K., West S.R., Robins G. Advances in celiac disease. Curr. Opin. Gastroenterol. 2011; 27(2): 112–8 [Abstract].
- Voigt W., Jordan K., Sippel C. et al. Severe thrombocytosis and anemia associated with celiac disease in a young female patient: a case report. J. Med. Case Rep. 2008; 2: 96.
- Dupond J.L., de Wazieres B., Flausse-Parrot F. et al. Thrombocytosis of celiac disease in adults: a diagnostic and prognostic marker? Presse Med. 1993; 22(29): 1344–6 [Abstract].
- Nelson E.W., Ertan A., Brooks F.P., Cerda J.J. Thrombocytosis in patients with celiac sprue. Gastroenterology 1976; 70(6): 1042–4 [Abstract].
- Green P.H. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. Gastroenterology 2005; 128(4 Suppl. 1): S74–S8.
- Carroccio A., Giannitrapani L., Di Prima L. et al. Extreme thrombocytosis as a sign of coeliac disease in the elderly: case report. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002; 14(8): 897–900.
- Croese J., Harris O., Bain B. Coeliac disease. Haematological features, and delay in diagnosis. Med. J. Aust. 1979; 2(7): 335–8 [Abstract].
- Fasano A. Celiac Disease — How to Handle a Clinical Chameleon. N. Engl. J. Med. 2003; 348(25): 2568–70.
- Bottaro G., Cataldo F., Rotolo N. et al. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. Am. J. Gastroenterol. 1999; 94: 691–6.
- Carroccio A., Iacono G., Cottone M. et al. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin Assay in Distinguishing Organic Causes of Chronic Diarrhea from Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Study in Adults and Children. Clin. Chem. 2003; 49: 861–7.
- Tibble J.A., Sigthorsson G., Foster R. et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. Gut 1999; 45: 362–6.
- Tachei I., Kopacova M., Rejchrt S., Bures J. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced injury to the small intestine. Acta Medica (Hradec Kralove) 2010; 53(1): 3–11.
- Higuchi K., Umegaki E., Watanabe T. et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. J. Gastroenterol. 2009; 44(9): 879–88 [Abstract].
- Smecul E., Pinto Sanchez M.I., Suarez A. et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 7(5): 524–9 [Abstract].
- Vannucchi A. Thrombocytosis and Thrombosis. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2007: 363–70.
- Harrison C.N., Bareford D., Butt N. et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. Br. J. Haematol. 2010; 149(3): 352–75.
- Kvasnicka H.M. BM Histopathology in the Diagnosis of the Early Stage of MPD. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2006; 19(3): 413–37.
- Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica 2005; 90: 1128–32.
- Thiele J., Kvasnicka H.M. Clinicopathological criteria for differential diagnosis of thrombocythemias in various myeloproliferative disorders. Semin. Thromb. Hemost. 2006; 32: 219–30.
- Thiele J., Kvasnicka H.M., Vardiman J. Bone marrow histopathology in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders: A forgotten pearl. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2006; 19: 413–37.

28. Fenoglio-Preiser C.M., Noffsinger A.Y., Stemmermann G.N. et al. Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text. Gastrointestinal pathology: an atlas and text, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 12–84.

29. Brown I., Mino-Kenudson M., Deshpande V., Lauwers Y.G. Intraepithelial Lymphocytosis in Architecturally Preserved Proximal Small Intestinal Mucosa An Increasing Diagnostic Problem With a Wide Differential Diagnosis. Arch. Pathol. Lab. Med. 2006; 130.

30. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 11: 1185–94.

31. Verress B., Franzen L., Bodin L., Borch K. Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. Scand. J. Gastroenterol. 2004: 138–44.

32. Hayat M., Cairns A., Dixon M.F., O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? J. Clin. Pathol. 2002; 55: 393–5.

