

**ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ КАК МАРКЕРЫ ИНТЕНСИВНОСТИ
ТРОМБОЦИТОГЕНЕЗА И АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ:
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАКТОВКА, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ,
ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (ОБЗОР)**

Л. И. Малинова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующая отделом атеросклероза и ХИБС, доктор медицинских наук; *Н. В. Фурман* — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующий отделом неотложной и инвазивной кардиологии, кандидат медицинских наук; *П. В. Долотовская* — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, научный сотрудник отдела неотложной и инвазивной кардиологии, кандидат медицинских наук; *Н. Ф. Пучиньян* — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, научный сотрудник отдела неотложной и инвазивной кардиологии, кандидат медицинских наук; *А. Р. Киселев* — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, доктор медицинских наук.

**PLATELET INDICES AS MARKERS OF PLATELET TURNOVER AND AGGREGATION:
PATHOPHYSIOLOGICAL INTERPRETATION, CLINICAL IMPACT,
PERSPECTIVES IN RESEARCH (REVIEW)**

L. I. Malinova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Head of Department of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease, Doctor of Medical Science; *N. V. Furman* — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Head of Department of Emergency and Interventional Cardiology, Candidate of Medical Science; *P. V. Dolotovskaya* — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Department of Emergency and Interventional Cardiology, Research Assistant, Candidate of Medical Science; *N. F. Puchinyan* — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Department of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease, Research Assistant, Candidate of Medical Science; *A. R. Kiselev* — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Department of New Cardiological Informational Technologies, Leading Research Assistant, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 6.09.2017 г.

Дата принятия в печать — 14.12.2017 г.

Малинова Л. И., Фурман Н. В., Долотовская П. В., Пучиньян Н. Ф., Киселев А. Р. Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (4): 813–820.

Цель систематизированного литературного обзора: характеризовать степень освещенности проблемы патофизиологического и клинического значения морфометрических тромбоцитарных индексов (ТИ) как маркера интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов в библиографических базах свободного доступа на примере eLibrary и PubMed в качестве методологической основы клинико-экспериментальных исследований. По модифицированному алгоритму PRISMA проведен информационный анализ русскоязычных и англоязычных оригинальных исследований, опубликованных за последние десять лет в рецензируемых журналах, индексируемых в eLibrary и PubMed. За последние десять лет опубликовано 96 оригинальных исследований, соответствующих критериям поиска. Основную долю (66,67%) составили публикации результатов исследований, свидетельствующие в пользу диагностической и прогностической значимости ТИ, из которых большинство доказывали значимость ТИ как прогностических индикаторов тромботических осложнений при кардиоваскулярной патологии. В 15,63% работ авторами установлены факты, противоречащие клинической значимости ТИ. Таким образом, морфометрические тромбоцитарные индексы могут рассматриваться как перспективные диагностические и прогностические маркеры тромботических осложнений при кардиоваскулярной патологии. Однако сохраняется потребность в дальнейших исследованиях для разрешения сложившихся противоречий.

Ключевые слова: тромбоцитарные индексы, средний объем тромбоцитов, тромбоцитогенез, сердечно-сосудистая патология, антиагрегантная терапия.

Malinova LI, Furman NV, Dolotovskaya PV, Puchinyan NF, Kiselev AR. Platelet indices as markers of platelet turnover and aggregation: pathophysiological interpretation, clinical impact, perspectives in research (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (4): 813–820.

The purpose of the review is to characterize existing in open access bibliographical databases such as eLibrary and PubMed evidence on clinical impact of morphometric platelet indices as markers of platelet aggregation ability and turnover as a methodology and theoretical framework of further investigation. Studies results were pooled from open access bibliographic databases (eLibrary, and PubMed) according to modified PRISMA algorithm. Relevant studies were identified by systematic searches of the original studies published during the last 10 years in the Russian and English languages. Results of 96 original studies in accordance with inclusion criteria were published during the last 10 years in scientific journals indexed in eLibrary, and PubMed. The majority of publications (64.58%) consist of evidence pro diagnostic and prognostic significance of platelet indices. Studies demonstrating the significance of platelet indices as possible risk markers of thrombotic events in cardiovascular patients were predominating among “pro” publications. In 15.63% published results contradict concept of platelet indices usefulness as diagnostic and prognostic markers in clinical practice. Morphometric platelet indices can be considered as useful diagnostic and prognostic markers of thrombotic events in cardiovascular patients. Existing gaps in evidence suggest the need of further investigations.

Key words: platelet indices, mean platelet volume, platelet turnover, cardiovascular pathology, antiplatelet therapy.

Тромбоциты играют ведущую роль в тромбообразовании. Совершенствование методических под-

ходов оценки их морфологического и функционального состояния постоянно расширяет возможности оценки риска первичных и повторных тромботических осложнений в клинической практике. Однако использование большинства методик в клинической практике ограничено ввиду их дороговизны и труд-

Ответственный автор — Малинова Лидия Игоревна
Тел.: +79053223534
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

нодоступности, в связи с чем особый интерес вызывают рутинно измеряемые в рамках стандартного гематологического анализа тромбоцитарные индексы [1, 2].

К стандартным тромбоцитарным индексам (ТИ) относят следующие:

MPV (mean platelet volume) — средний объем тромбоцита (фл), характеризует размеры кровяных пластинок;

PCT (plateletcrit) — тромбоцит, показывает отношение объема тромбоцитов в крови к общему объему крови, зависит от числа тромбоцитов и их размеров;

PDW (platelet size distribution width) — ширина распределения тромбоцитов по объему, отражает степень гетерогенности тромбоцитов по размеру;

P-LCR (platelets large cell ratio) — число крупных тромбоцитов (при этом пороговое значение размера тромбоцитов, разделяющее их популяцию на крупные и обычные, может в определенной степени устанавливаться произвольно).

Цель: характеризовать степень освещенности проблемы патофизиологического и клинического значения морфометрических тромбоцитарных индексов как маркера интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов в библиографических базах свободного доступа на примере eLibrary и PubMed в качестве методологической основы клинко-экспериментальных исследований.

Информационный анализ проводился по модифицированному алгоритму PRISMA [3, 4]. Для анализа использовались литературные источники, индексированные в библиографических базах данных и информационных ресурсах с открытым доступом: eLibrary.ru (<http://elibrary.ru/defaultx.asp>) и PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Семантика поискового запроса включала в себя синонимы понятий «тромбоцитарные индексы», «средний объем тромбоцитов» (рус., англ.). Фильтры поиска в библиографической базе данных PubMed включали в себя оригинальные статьи, опубликованные за последние 10 лет, исследования с участием людей старше 19 лет, оригинальный язык — английский. Фильтры поиска в eLibrary включали статьи в журналах, опубликованные в 2007–2017 гг, раздел 76.29.30 «Кардиология и ангиология (клиническая медицина; медицина)». Анализировали источники, имеющие в свободном доступе резюме и/или полный текст статьи. Первичный поиск по базе PubMed выявил 4086 источников, eLibrary — 5. Дублирующих публикаций не было. Дополнительный поиск по спискам цитируемой литературы не проводился.

Логико-семантической обработке подвергнуты только источники базы PubMed: дополнительные критерии включали наличие в ключевых словах или резюме любого из следующих понятий: «тромбоз», «тромбообразование», «интенсивность тромбоцитопоза» («platelet turnover») или «сердечно-сосудистая патология». Применение дополнительных критериев позволило исключить 1281 публикацию. На этапе проверки релевантности источников исключена одна русскоязычная и 6 англоязычных работ.

Инфографика освещенности проблемы патофизиологического и клинического значения тромбоцитарных индексов как маркера интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов в библиографических базах свободного доступа. Для окончательного анализа использовались данные 96 исследова-

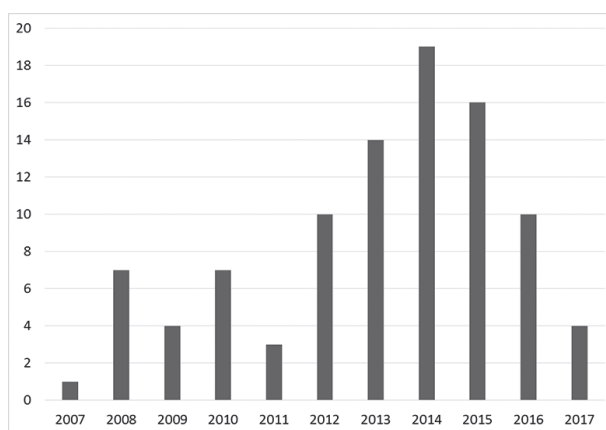


Рис. 1. Распределение анализируемых публикаций по годам

ний, чьи результаты опубликованы в период с 2007-го по 2017 г. как оригинальные статьи, индексированные в библиографических базах свободного доступа. Пять источников индексированы в базе данных eLibrary, 91 в PubMed.

За анализируемый промежуток времени сформировался и сохраняется устойчивый интерес к патофизиологическому значению ТИ и возможности их использования в реальной клинической практике (рис. 1).

Основную долю опубликованных исследований (64,67%) составили работы, в которых приводятся доказательства как диагностической, так и прогностической ценности ТИ (рис. 2 А). Наиболее многочисленны исследования, демонстрирующие правомерность использования ТИ и наиболее часто высокие значения MPV как индикатора повышенного риска тромбоцитарных осложнений, в том числе при кардиоваскулярной патологии (рис. 2 В).

На втором месте по частоте находятся публикации, посвященные физиологической и патофизиологической трактовке ТИ (рис. 2 А). При этом подавляющее в большинстве работ приводятся факты, доказывающие возможность оценивать интенсивность тромбоцитопоза и интегральную агрегационную активность тромбоцитов с использованием ТИ (рис. 2 Б).

Самой малочисленной, но тем не менее достаточно внушительной группой являются статьи, данные которых противоречат наиболее распространенной трактовке патофизиологического и клинического значений ТИ (рис. 2 А). Наиболее часто авторы не нашли статистически достоверных различий изученных ТИ у пациентов с классическими факторами риска артериальных тромбоцитов и сформированной контрольной группы (рис. 2 Г).

Клиническое и патофизиологическое значение ТИ при сердечно-сосудистых заболеваниях. Результаты исследований по проблематике обзора суммированы в таблице.

Наиболее часто значимые результаты получены относительно MPV. ТИ, и MPV в частности, в настоящее время рассматривается как маркер интенсивности тромбоцитопоза и как параметр, интегрально характеризующий агрегационную активность тромбоцитов (см. таблицу, раздел 1). Сравнительно устоявшейся точкой зрения является то, что крупные формы тромбоцитов более реакционноспособны, обладают большим протромботическим потенциалом и

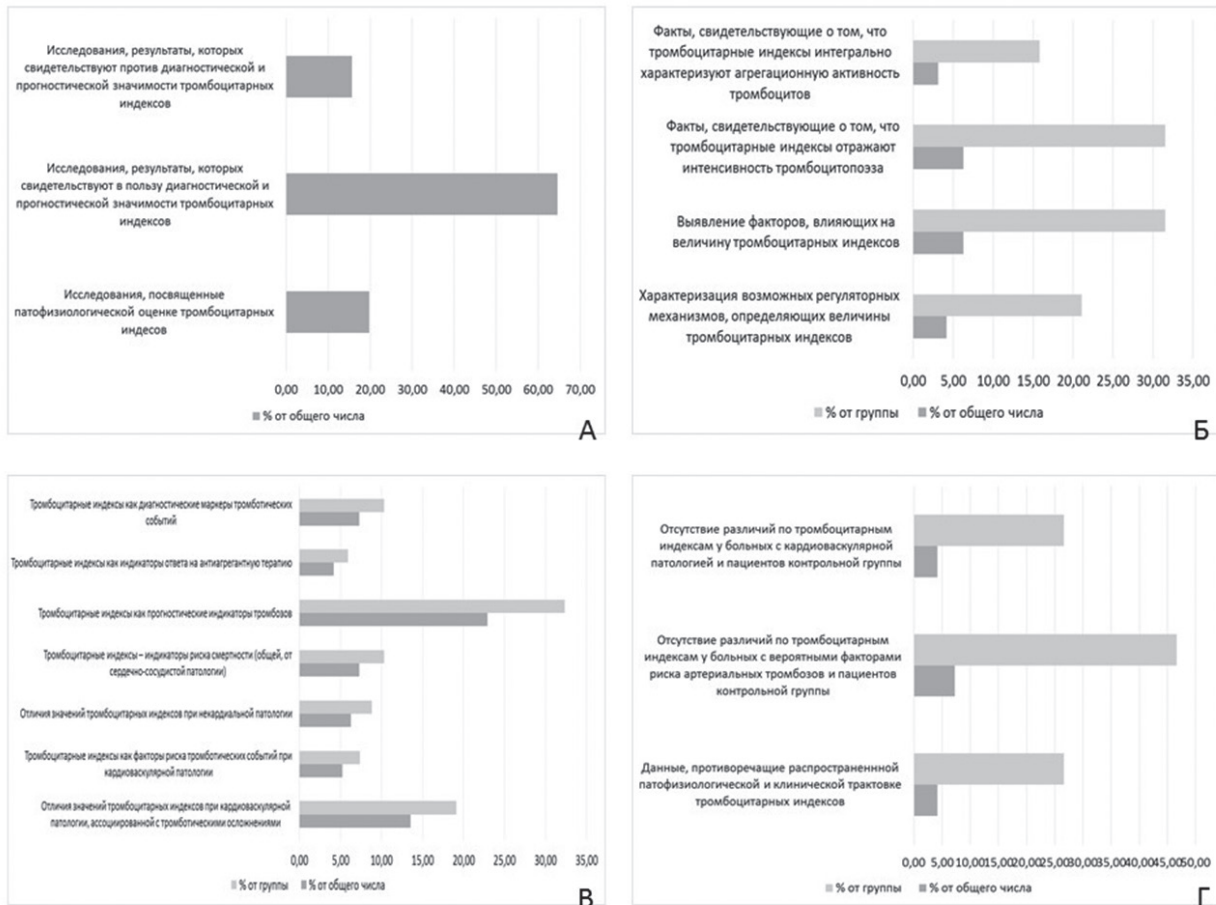


Рис. 2. Распределение публикаций по тематике: А — основные тематические подгруппы; Б — распределение по тематике публикаций, освещающих результаты исследований по патофизиологической оценке ТИ; В — распределение по тематике публикаций, освещающих результаты исследований, свидетельствующих в пользу диагностической и прогностической значимости ТИ; Г — распределение по тематике публикаций, освещающих результаты исследований, свидетельствующих против диагностической и прогностической значимости ТИ

Тромбоцитарные индексы как диагностические и прогностические маркеры: результаты оригинальных исследований с 2007-го по сентябрь 2017 г.

Характеристика полученных результатов	Обследуемая популяция	Ссылки
1. Патофизиологическая оценка		
1.1. Характеризация возможных регуляторных механизмов, определяющих величины тромбоцитарных индексов	ХИБС; вмешательства на коронарных артериях; практически здоровые добровольцы; популяционное исследование	[5, 28, 40, 43]
1.2. Выявление факторов, влияющих на величину тромбоцитарных индексов	Синдром медленного коронарного кровотока, кардиальный синдром Х; популяционное исследование; пациенты с ожирением; идиопатическая тромбофилия, практически здоровые	[44–49]
1.3. Факты, свидетельствующие о том, что тромбоцитарные индексы отражают интенсивность тромбоцитопоза	ОКС; тромбофилические состояния; ГЛПС; ВИЧ-инфицированные; практически здоровые добровольцы	[50–55]
1.4. Факты, свидетельствующие о том, что тромбоцитарные индексы интегрально характеризуют агрегационную активность тромбоцитов	ОКС; митральный стеноз; ВИЧ — инфицированные; гетерозиготная бета талассемия	[50, 51, 56]
2. Исследования, результаты, которых свидетельствуют в пользу диагностической и прогностической значимости тромбоцитарных индексов		
2.1. Отличия значений тромбоцитарных индексов при кардиоваскулярной патологии, ассоциированной с тромбоцитарными осложнениями	ХСН; ИМ с неизменными коронарными артериями; хроническая ревматическая болезнь сердца; легочная гипертензия; фибрилляция предсердий; кардиальный синдром Х	[11, 45, 51, 57–66];

Окончание таблицы

Характеристика полученных результатов	Обследуемая популяция	Ссылки
2.2. Тромбоцитарные индексы как факторы риска тромботических событий при сердечно-сосудистой патологии	Митральный стеноз; тромбоз искусственных клапанов сердца; ОКС; врожденная сердечно-сосудистая патология; хроническая ревматическая болезнь сердца; популяционные исследования	[62, 67–70]
2.3. Отличия значений тромбоцитарных индексов при некардиальной патологии	Псориаз; острый панкреатит; цирроз печени; ревматоидный артрит; ишемический приапизм	[71–76]
2.4. Тромбоцитарные индексы — индикаторы риска смертности (общей, от сердечно-сосудистой патологии)	ДВС; вмешательства на коронарных артериях; гемодиализ; популяционные исследования	[67, 69, 77–81]
2.5. Тромбоцитарные индексы как прогностические индикаторы тромбозов	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз нижней портальной вены; ранний климакс у женщин; субклинический гипотиреоз; артериальная гипертензия, ИМnST, ИМ передней стенки ЛЖ; болезнь Адамантиадиса — Бехчета, антифофолипидный синдром, ЧКВ; легочная гипертензия; ожирение; гепатит В; эссенциальная тромбоцитемия	[36, 37, 47, 79, 82–99]
2.6. Тромбоцитарные индексы как индикаторы ответа на антиагрегантную терапию	ОКС, тромбоз глубоких вен, болезнь Адамантиадиса — Бехчета*; сахарный диабет 2-го типа	[100–103]
2.7. Тромбоцитарные индексы как диагностические маркеры тромботических событий	Тромбоз глубоких вен, ишемический инсульт, ТЭЛА	[82, 84, 92, 101, 104–106]
3. Исследования, результаты которых свидетельствуют против диагностической и прогностической значимости тромбоцитарных индексов		
3.1. Данные, противоречащие наиболее распространенной патофизиологической и клинической трактовке тромбоцитарных индексов	ХСН; воздействие климато-географических факторов; новообразования; венозный тромбоз	[41, 42, 57, 107]
3.2. Отсутствие различий по тромбоцитарным индексам у больных с вероятными факторами риска артериальных тромбозов и пациентов контрольной группы	Жировой гепатоз, атеросклероз сонных артерий; выраженная гиподинамия; тромбоземболия при новообразованиях, болезнь Адамантиадиса — Бехчета, злокачественные новообразования поджелудочной железы; хронические миело-пролиферативные заболевания; хирургические вмешательства	[108–114]
3.3. Отсутствие различий по тромбоцитарным индексам у больных с сердечно-сосудистой патологией и пациентов контрольной группы	Фибрилляция предсердий с тромбозом ушка левого предсердия; ишемический инсульт; инфаркт миокарда (ранжирование по величине тропонина); сахарный диабет 2-го типа	[115–118]

более устойчивы к ингибированию аспирином и клопидогрелом.

MPV является достаточно вариабельной характеристикой. Получены данные о зависимости MPV от сосудистого бассейна, пола, количества эозинофилов, генотипа. В практическом плане важными являются результаты исследования С. Voos и соавторов (2008) о значимом изменении ТИ даже при двухчасовом хранении образцов венозной крови перед определением. Особый интерес вызвали исследования, продемонстрировавшие значимую динамику ТИ после проведения селективной ангиокардиографии и чрескожной пластики коронарных артерий [5].

Предполагается, что большие формы тромбоцитов менее «зрелые» и их число увеличивается при активации тромбоцитопоэза (таблица, раздел 1).

Можно считать установленным фактом взаимосвязь между MPV и сердечно-сосудистыми заболеваниями [6–8]. MPV возрастает у больных высокого риска, например у больных сахарным диабетом (СД), ожирением, метаболическим синдромом, после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и при рестенозе после коронарной ангиопластики [9]. В исследовании, включавшем более 200 000 человек с медианой периода наблюдения 4,6 года, MPV оказалось предиктором риска смерти вследствие ишемической болезни сердца [10].

MPV повышен у лиц с низким уровнем липопротеидов высокой плотности [11]. Увеличение MPV может

свидетельствовать о возрастании популяции «незрелых» тромбоцитов, имеющих большую чувствительность к факторам свертывания и меньший ответ на ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, по сравнению со зрелыми клетками [12]. Это особенно касается больных СД, для которых типичны повышение уровня ретикулярных тромбоцитов, повышение MPV и худший ответ на антиагрегантную терапию [12–16]. У больных ожирением также отмечается повышение MPV, которое снижается при потере веса [17]. Есть данные, что незрелые формы тромбоцитов могут по-разному взаимодействовать с различными блоками P2Y₁₂ [18].

MPV, PDW и P-LCR, определенные при поступлении в стационар больных ИМ, у которых была выполнена коронарная ангиопластика, оказались независимыми предикторами прогноза. Так, летальность больных с низким MPV (<11,7 fL) была достоверно ниже, чем больных с высоким MPV (≥11,7 fL) — (14,6% vs. 5,5%, p=0,0008) [19]. В исследовании, включавшем 398 пациентов ИМ с подъемом сегмента ST, у которых была выполнена первичная ангиопластика, MPV, определенный при поступлении больных в стационар, оказался сильным независимым предиктором неуспешности реперфузии и повышенного риска смерти в течение шести месяцев [20].

В проведенном S. G. Chu с соавторами метаанализе (2010) [7], включившем 100 клинических исследований, в которых определялись ТИ у больных

ИБС, показано, что у больных ИМ MPV был достоверно выше, чем у пациентов без ИМ; риск смерти повышался у пациентов с ИМ и относительно более крупными тромбоцитами; высокие значения MPV увеличивали риск рестеноза после чрескожной ангиопластики. В более позднем метаанализе N. Sansanayudh с соавторами (2014) сделан вывод, что MPV может быть полезным в качестве прогностического маркера при ИБС [8].

Тромбоциты являются важными медиаторами сосудистого гемостаза и тромбоза [2, 21], морфофункциональные параметры которых приобретают особое значение ввиду увеличения распространенности стенокардии или инфаркта миокарда при отсутствии гемодинамически значимых поражений коронарных артерий, т.н. неструктивной болезни коронарных артерий / неструктивной коронарной болезни сердца (nonobstructive Coronary Artery Disease). Механизмы, лежащие в ее основе, так же как и оптимальная антитромботическая терапия, неясны, однако высказано предположение, что в этих случаях артериальный тромбоз возникает без повреждения атеросклеротических бляшек [22–24].

Тромбообразование связано с секрецией белковых дисульфидных изомераз (protein disulfide isomerases (PDI)): ERp5, ERp57 тромбоцитами и активированными эндотелиальными клетками. PDI могут взаимодействовать с оксидом азота (NO) и активными радикалами кислорода, способствуя инициации тромбообразования [21, 25]. PDI способствуют образованию тромбов путем активации тканевого фактора и увеличения образования фибрина [25]. Кроме того, PDI необходимы для агрегации тромбоцитов [26] и регулируют быстрый рост продукции тромбина на поверхности активированных тромбоцитов [27]. С морфологической точки зрения активация тромбоцитов сопровождается увеличением их линейных размеров [21, 28]. Прямая оценка степени активации тромбоцитов в реальной клинической практике практически невозможна ввиду исключительной сложности методик и многофакторности процесса, что влечет за собой значительные экономические затраты. В связи с этим на фоне сплошного оснащения медицинских учреждений автоматическими гемоанализаторами стала представляться перспективной возможность интегральной оценки агрегационной активности тромбоцитов с использованием ТИ, определяемых рутинно в числе прочих гематологических параметров. Однако наличие объективных трудностей при подсчете и дифференциации отдельных популяций клеток крови поднимает вопрос стандартизации способов измерения и оценки ТИ, что подтверждается результатами настоящего исследования: более 10% опубликованных исследований последних десяти лет акцентированы на выявление факторов, оказывающих влияние на величину ТИ.

В норме эндотелиальные клетки (ЭК) препятствуют тромбообразованию за счет продукции NO и простациклинов. ЭК также экспрессируют CD39, фермент, который гидролизует АДФ до АМФ. Этот процесс элиминации АДФ предотвращает дальнейшую протромботическую активацию тромбоцитов. В дополнение к CD39 эндотелиальные клетки экспрессируют CD73, фермент, который превращает АМФ в аденозин. Аденозин, в свою очередь, ограничивает тромбоз, блокируя активацию тромбоцитов и выступая в качестве противовоспалительного медиатора через их рецепторы [29]. ЭК, расположенные вокруг атеросклеротических бляшек, утрачивают свою спо-

собность регулировать процесс нарастания тромбообразования из-за скомпрометированного высвобождения NO и простациклина [29, 30].

Таким образом, следующим дискуссионным моментом становятся межклеточные взаимодействия в потоке, определяющие в том числе морфологические параметры тромбоцитов. При анализе результатов исследований, опубликованных за последние 10 лет, обращает на себя внимание недостаточная освещенность этого вопроса, несмотря на то что выявленные достоверные изменения ТИ при иммуновоспалительных заболеваниях могут косвенно свидетельствовать о значимости таких взаимодействий.

«Классическими» факторами риска развития артериального тромбоза считаются артериальная гипертензия, высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL) и курение. Кроме того, к факторам риска можно отнести СД, беременность, возраст, химиотерапию, инфекционные заболевания, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и высокий уровень vWF в плазме. В выполненных за последнее время исследованиях рассматриваются дополнительные факторы риска, которые могут способствовать тромбозу. Низкая активность ADAMTS13 (фермента, который расщепляет vWF мультимеры) была связана с повышенным риском ишемического инсульта и улучшала точность прогнозирования риска ишемического инсульта вне традиционных факторов риска [31]. Случаи мертворождения и привычная потеря беременности увеличивают риск ишемического инсульта и в меньшей степени ИМ при соотносимых других факторах риска [32]. Большое ретроспективное когортное исследование показало связь между венозными тромбозами / антикоагулянтной терапией и риском артериального тромбоза (наблюдается примерно у 1,5% всех пациентов) [33].

Практически при всех нозологиях, ассоциированных с «классическими» факторами риска артериальных тромбозов, установлена прогностическая значимость ТИ как в плане риска общей и сердечно-сосудистой смертности, так и риска тромботических осложнений.

Системная красная волчанка (СКВ) в настоящее время является общепризнанным фактором риска тромбоза. Риск венозных тромбозов у пациентов с СКВ выше, чем артериальных, и по большому счету не зависит от проводимой антикоагулянтной терапии [34]. Частота артериальных (2,4%) и венозных (3,6%) тромбозов также повышена у детей с СКВ. Факторами, способствующими тромбозу в этой педиатрической популяции, являются васкулит, аваскулярный некроз или антифосфолипидные антитела [35].

Среди анализируемых публикаций два исследования посвящены клиническому значению ТИ при антифосфолипидном синдроме, и обе исследовательские группы независимо друг от друга продемонстрировали прогностическое значение ТИ у этой категории пациентов [36, 37].

Известно, что гормональная терапия ассоциируется с повышенным риском как артериальных, так и венозных тромбозов, особенно в первые годы терапии [38]. Недавнее перекрестное исследование 2787 женщин в постменопаузальном периоде, получающих терапию гормонами, свидетельствует о том, что повышенный уровень эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны, связан с повышенным уровнем С-реактивного белка (CRP) и более низким уровнем ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), оба из которых вносят вклад в протромботические

события у лиц, получающих гормональную терапию [39].

Перечисленные факты, а также результаты Gutenberg Health Study [40] еще раз доказывают необходимость унификации прогностических инструментов, использующих ТИ, с учетом в том числе пола обследуемых.

Несмотря на то, что к настоящему времени сформирована достаточно солидная доказательная база диагностической и прогностической значимости ТИ при широком спектре кардиальных и некардиальных заболеваний, более 15% публикаций за последние 10 лет свидетельствуют о противоположном. Более того, сама трактовка, например, высоких значений MPV как фактора риска тромботических осложнений оспаривается в ряде исследований, обнаруживших диаметрально противоположные результаты [41, 42].

Таким образом, последнее десятилетие принесло новые сведения, позволившие расширить представления о механизмах артериальных тромбозов и уточнить роль тромбоцитов в их развитии. Получены данные, позволившие по-новому взглянуть на рутинно определяемые показатели общего анализа крови — тромбоцитарные индексы.

ТИ могут рассматриваться как перспективные диагностические и прогностические маркеры тромботических осложнений. Малоосвещенными и дискуссионными остаются вопросы стандартизации методик определения ТИ, унификации прогностических инструментов с использованием ТИ, особенностей регуляторных механизмов тромбоцитогенеза при внутренней патологии и медикаментозной модификации агрегационной активности тромбоцитов, межклеточных взаимодействий с участием периферического пула тромбоцитов различных морфологических характеристик.

Конфликт интересов. Работа выполнена при грантовой поддержке РФФИ (проект №17-04-00070).

References (Литература)

- Murphy AJ, Tall AR. Disordered haematopoiesis and athero-thrombosis. *Eur Heart J* 2016; 37 (14): 1113–21.
- Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, et al. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J* 2017; 38 (11): 785–91.
- Moher D, Altman DG, Liberati A, et al. PRISMA statement. *Epidemiology* 2011; 22 (1): 128.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6 (7): e1000097.
- Jaumdally RJ, Varma C, Blann AD, et al. Platelet activation in coronary artery disease: intracardiac vs peripheral venous levels and the effects of angioplasty. *Chest* 2007; 132 (5): 1532–9.
- Berger JS, Eraso LH, Xie D, et al. Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Atherosclerosis* 2010; 213 (2): 586–91.
- Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (1): 148–56.
- Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, et al. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 175 (3): 433–40.
- Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (10): 1509–15.
- Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31 (5): 1215–8.
- Varol E, Icli A, Ozaydin M, et al. Mean platelet volume is elevated in patients with myocardial infarction with normal coronary arteries, as in patients with myocardial infarction with ob-

structive coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69 (5): 570–4.

12. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (9): 743–9.

13. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (3): 490–6.

14. Vaduganathan M, Alviar CL, Arian ME, et al. Platelet reactivity and response to aspirin in subjects with the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2008; 156 (5): 1002 e1–e7.

15. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004; 15 (8): 475–8.

16. Muscari A, De Pascalis S, Cenni A, et al. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost* 2008; 99 (6): 1079–84.

17. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, et al. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (8): 981–2.

18. Bernlochner I, Goedel A, Plischke C et al. Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2015;36 (45):3202–10.

19. Rechcinski T, Jasinska A, Forys J, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J* 2013; 20 (5): 491–8.

20. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (2): 284–90.

21. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359 (9): 938–49.

22. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014; 312 (17): 1754–63.

23. Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, et al. Nonobstructive Versus Obstructive Coronary Artery Disease in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5 (12).

24. Wang ZJ, Zhang LL, Elmariyah S, et al. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc* 2017; 92 (3): 329–46.

25. Reinhardt C, von Bruhl ML, Manukyan D, et al. Protein disulfide isomerase acts as an injury response signal that enhances fibrin generation via tissue factor activation. *J Clin Invest* 2008; 118 (3): 1110–22.

26. Essex DW, Li M. Protein disulphide isomerase mediates platelet aggregation and secretion. *Br J Haematol* 1999; 104 (3): 448–54.

27. Jurk K, Lahav J, H VANA, Brodde MF, Nofer JR, Kehrel BE. Extracellular protein disulfide isomerase regulates feedback activation of platelet thrombin generation via modulation of coagulation factor binding. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (11): 2278–90.

28. Puchinskaya MV, Pochtavtsev AYU. Clinical significance of platelet indices in cardiology. *Military medicine* 2011; 19 (2): 77–81. Russian (Пучинская М.В., Почтавец А.Ю. Клиническое значение тромбоцитарных индексов в кардиологии. *Военная медицина* 2011; 19 (2): 77–81).

29. Johnston-Cox HA, Koupenova M, Ravid K. A2 adenosine receptors and vascular pathologies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32 (4): 870–8.

30. Freedman JE, Ting B, Hankin B, et al. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98 (15): 1481–6.

31. Sonneveld MA, de Maat MP, Portegies ML, et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood* 2015; 126 (25): 2739–46.

32. Maino A, Siegerink B, Algra A, et al. Pregnancy loss and risk of ischaemic stroke and myocardial infarction. *Br J Haematol* 2016; 174 (2): 302–9.

33. Madridano O, del Toro J, Lorenzo A, et al. Subsequent arterial ischemic events in patients receiving anticoagulant ther-

- apy for venous thromboembolism. *Journal of vascular surgery Venous and lymphatic disorders* 2015; 3 (2): 135–41 e1.
34. Hinojosa-Azaola A, Romero-Diaz J, Vargas-Ruiz AG, et al. Venous and Arterial Thrombotic Events in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2016; 43 (3): 576–86.
35. Driest KD, Sturm MS, O'Brien SH, et al. Factors associated with thrombosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25 (7): 749–53.
36. Korkmaz S, Uslu AU, Sahin S, et al. Is there a link between mean platelet volume and thrombotic events in antiphospholipid syndrome? *Platelets* 2014; 25 (5): 343–7.
37. Rupa-Matysek J, Gil L, Wojtasinska E, et al. The relationship between mean platelet volume and thrombosis recurrence in patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* 2014; 34 (11): 1599–605.
38. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (3): 321–33.
39. Williams MS, Cushman M, Ouyang P, et al. Association of Serum Sex Hormones with Hemostatic Factors in Women On and Off Hormone Therapy: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25 (2): 166–72.
40. Panova-Noeva M, Schulz A, Hermanns MI, et al. Sex-specific differences in genetic and nongenetic determinants of mean platelet volume: results from the Gutenberg Health Study. *Blood* 2016; 127 (2): 251–9. Epub 2015/11/01.
41. Riedl J, Kaider A, Reitter EM, et al. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer. Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Haemost* 2014; 111 (4): 670–8.
42. Lippi G, Buonocore R, Cervellini G. The Mean Platelet Volume Is Decreased in Patients Diagnosed with Venous Thromboembolism in the Emergency Department. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42 (6): 632–5.
43. Boos CJ, Balakrishnan B, Lip GY. The effects of coronary artery disease severity on time-dependent changes in platelet activation indices in stored whole blood. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25 (2): 135–40.
44. Demir M, Cosar S, Melek M. Evaluation of plasma eosinophil count and mean platelet volume in patients with coronary slow flow. *Clinics* 2014; 69 (5): 323–6.
45. Demir M, Senturk M, Kuzeytemiz M. The relationship between eosinophil and cardiac syndrome X. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21 (4): 325–8.
46. Lippi G, Danese E, Montagnana M, et al. Mean platelet volume is significantly associated with serum levels of thyroid-stimulating hormone in a cohort of older euthyroid subjects. *Endocr Res* 2015; 40 (4): 227–30.
47. Csongradi E, Kaplar M, Nagy B, Jr, et al. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: Associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27 (6): 571–80.
48. Pujol-Moix N, Vazquez-Santiago M, Morera A, et al. Genetic determinants of platelet large-cell ratio, immature platelet fraction, and other platelet-related phenotypes. *Thromb Res* 2015; 136 (2): 361–6.
49. Xiang Q, Ji SD, Zhang Z, et al. Identification of ITGA2B and ITGB3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Their Influences on the Platelet Function 2016; 2016: 5675084.
50. Cesari F, Marcucci R, Caporale R, et al. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost*, 2008; 99 (5): 930–5.
51. Tekbas E, Akdemir I, Soydisc S, et al. Mean platelet volume in functional and thrombotic prosthetic mitral valve. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23 (1): 91–3.
52. Kissova J, Bulikova A, Ovesna P Increased mean platelet volume and immature platelet fraction as potential predictors of thrombotic complications in BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol* 2014; 100 (5): 429–36.
53. Connolly-Andersen AM, Sundberg E, Ahlm C, et al. Increased Thrombopoiesis and Platelet Activation in Hantavirus-Infected Patients. *J Infect Dis* 2015; 212 (7): 1061–9.
54. Nkambule BB, Davison GM, Ipp H. The evaluation of platelet indices and markers of inflammation, coagulation and disease progression in treatment-naive, asymptomatic HIV-infected individuals. *Int J Lab Hematol* 2015; 37 (4): 450–8.
55. Moraes D, Munhoz TP, Pinheiro da Costa BE et al. Immature platelet fraction in hypertensive pregnancy. *Platelets* 2016; 27 (4): 333–7.
56. Cikrikcioglu MA, Celik K, Ekinli I, et al. Mean Platelet Volume in Heterozygous Beta Thalassaemia. *Acta Haematol* 2017; 137 (2): 100–5.
57. Chung I, Choudhury A, Patel J, et al. Soluble CD40L, platelet surface CD40L and total platelet CD40L in congestive heart failure: relationship to platelet volume, mass and granularity. *J Intern Med* 2008; 263 (3): 313–21.
58. Chung I, Goyal D, Macfadyen RJ, et al. The effects of maximal treadmill graded exercise testing on haemorrhological, haemodynamic and flow cytometry platelet markers in patients with systolic or diastolic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 (3): 150–8.
59. Yavuz B, Ertugrul DT, Yalcin AA, et al. Increased mean platelet volume in rheumatic mitral stenosis: a possible factor for thromboembolic events. *J Cardiol* 2009; 53 (2): 204–7.
60. Can MM, Tanboga IH, Demircan HC, et al. Enhanced hemostatic indices in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational study. *Thromb Res* 2010; 126 (4): 280–2.
61. Jurcut C, Jurcut R, Caraiola S, et al. Platelet histogram indices and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Rom J Intern Med* 2010; 48 (1): 51–5.
62. Akpek M, Kaya MG, Yarlioglu M, et al. Relationship between platelet indices and spontaneous echo contrast in patients with mitral stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12 (11): 865–70.
63. Varol E, Uysal BA, Ozaydin M. Platelet indices in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17 (6): E171–4.
64. Kecoglu S, Demir M, Uyan U, et al. The effects of eosinophil on the left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20 (3): 285–9.
65. Ulu SM, Ozkececi G, Akci O, Ahsen A, et al. Mean platelet volume, in predicting severity of mitral regurgitation and left atrial appendage thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25 (2): 119–24.
66. Petrova OV, Shashin SA, Tarasov DG. The importance of thrombocytic indices in patients operated for chronic rheumatic heart disease. *Clin Med* 2014; 92 (8): 20–6. Russian (Петрова О.В., Шашин С. А., Тарасов Д.Г. Значение тромбоцитарных индексов у больных, оперированных по поводу хронической ревматической болезни сердца. Клиническая медицина 2014; 92 (8): 20–6).
67. Biino G, Portas L, Murgia F, et al. A population-based study of an Italian genetic isolate reveals that mean platelet volume is not a risk factor for thrombosis. *Thromb Res* 2012; 129 (4): e8–13.
68. Aydin E, Yapici F. A retrospective analysis of factors influencing re-operation in patients undergoing mechanical valve replacement. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24 (7): 251–4.
69. Choi SW, Choi DH, Kim HW, et al. Clinical outcome prediction from mean platelet volume in patients undergoing percutaneous coronary intervention in Korean cohort: Implications of more simple and useful test than platelet function testing. *Platelets* 2014; 25 (5): 322–7.
70. Martinez-Quintana E, Rodriguez-Gonzalez F. Thrombocytopenia in congenital heart disease patients. *Platelets* 2015; 26 (5): 432–6.
71. Karabudak O, Ulusoy RE, Erikci AA, et al. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Derm Venereol* 2008; 88 (4): 337–40.
72. Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, Suvak B, Yesil Y, Purnak T, et al. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2012; 36 (2): 162–8.
73. Akbal E, Demirci S, Kocak E, et al. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24 (3): 243–6.
74. Girleanu I, Trifan A, Cojocariu C, et al. Platelet indices in patients with de novo portal vein thrombosis and liver cirrhosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2013; 117 (3): 641–7.
75. Karatoprak C, Uyar S, Abanonu GB, et al. The levels of beta-thromboglobulin in female rheumatoid arthritis patients as activation criteria. *Rheumatol Int* 2013; 33 (5): 1229–32.
76. Ufuk Y, Hasan Y, Murat U, et al. Does platelet activity play a role in the pathogenesis of idiopathic ischemic priapism? *Int Braz J Urol* 2016; 42 (1): 118–22.

77. Kim HK, Kim JE, Ham CK, et al. Prognostic value of platelet indices as determined by ADVIA 120 in patients suspected of having disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol* 2008; 30 (2): 117–23.
78. Ki YJ, Park S, Ha SI, et al. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in Korean cohort: a comparable and additive predictive value to high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide. *Platelets* 2014; 25 (6): 427–32.
79. Lai HM, Xu R, Yang YN, et al. 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; 85 Suppl 1: 724–33.
80. Seo HJ, Ki YJ, Han MA. Brachial-ankle pulse wave velocity and mean platelet volume as predictive values after percutaneous coronary intervention for long-term clinical outcomes in Korea: A comparable and additive study. *Platelets* 2015; 26 (7): 665–71.
81. Kim S, Molnar MZ, Fonarow GC, et al. Mean platelet volume and mortality risk in a national incident hemodialysis cohort. *Int J Cardiol* 2016; 220: 862–70.
82. Cil H, Yavuz C, Islamoglu Y, et al. Platelet count and mean platelet volume in patients with in-hospital deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18 (6): 650–3.
83. Aliosmanoglu I, Gul M, Oguz A, Basol O, et al. Can mean platelet volume be a new risk factor in portal venous thrombosis? *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19 (4): 433–6.
84. Han JS, Park TS, Cho SY, et al. Increased mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in Korean patients with deep vein thrombosis. *Platelets* 2013; 24 (8): 590–3.
85. Kebapcilar AG, Kulaksizoglu M, Ipekci SH, et al. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288 (1): 207–12.
86. Kim JH, Park JH, Kim SY, et al. The mean platelet volume is positively correlated with serum thyrotropin concentrations in a population of healthy subjects and subjects with unsuspected subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2013; 23 (1): 31–7.
87. Onder HI, Kilic AC, Kaya M, et al. Relation between platelet indices and branch retinal vein occlusion in hypertensive patients. *Indian journal of ophthalmology* 2013; 61 (4): 160–2.
88. Sarli B, Baktir AO, Saglam H et al. Mean platelet volume is associated with poor postinterventional myocardial blush grade in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2013; 24 (4): 285–9.
89. Acar Z, Ziyrek M, Korkmaz L, et al. Mean platelet volume at admission is a determinant of left ventricular thrombus formation after primary percutaneous coronary intervention for first anterior wall myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2014; 69 (6): 603–9.
90. Balta I, Balta S, Koryurek OM, et al. Mean platelet volume is associated with aortic arterial stiffness in patients with Behcet's disease without significant cardiovascular involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 (10): 1388–93.
91. Celik T, Kaya MG, Akpek M, et al. Predictive value of admission platelet volume indices for in-hospital major adverse cardiovascular events in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2015; 66 (2): 155–62.
92. Icli A, Aksoy F, Turker Y, et al. Relationship Between Mean Platelet Volume and Pulmonary Embolism in Patients With Deep Vein Thrombosis. *Heart Lung Circ* 2015; 24 (11): 1081–6.
93. Usluogullari B, Kaygusuz I, Simavli S, et al. Effects of cesarean section on mean platelet volume. *Platelets* 2015; 26 (7): 657–60.
94. Bohacekova M, Kaldararova M, Valkovicova T, et al. Risk factors detection in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a tool for risk quantification? *Bratisl Lek Listy* 2016; 117 (10): 577–82.
95. Moon AR, Choi DH, Jahng SY, et al. High-sensitivity C-reactive protein and mean platelet volume as predictive values after percutaneous coronary intervention for long-term clinical outcomes: a comparable and additive study. *Biomed Res Int* 2016; 27 (1): 70–6.
96. Shin DH, Rhee SY, Jeon HJ, et al. An Increase in Mean Platelet Volume / Platelet Count Ratio Is Associated with Vascular Access Failure in Hemodialysis Patients. *PLoS One* 2017; 12 (1): e0170357.
97. Acikgoz N, Karıncaoglu Y, Ermis N, et al. Increased mean platelet volume in Behcet's disease with thrombotic tendency. *Tohoku J Exp Med* 2010; 221 (2): 119–23.
98. Turhan O, Coban E, Inan D, et al. Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease. *Med Sci Monit* 2010; 16 (4): Cr202–5.
99. Prajs I, Kuliczowski K. Predictive factors of thrombosis for patients with essential thrombocythaemia: A single center study. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University* 2017; 26 (1): 115–21.
100. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study. *Thromb Res* 2010; 125 (5): 406–12.
101. Cay N, Ipek A, Gumus M, et al. Platelet activity indices in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18 (2): 206–10.
102. Atas H, Cemil BC, Canpolat F, et al. The Effect of Colchicine on Mean Platelet Volume in Behcet's Disease. *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45 (5): 545–9.
103. Gurbel PA, Bliden KP, Chaudhary R, et al. Antiplatelet Effect Durability of a Novel, 24-Hour, Extended-Release Prescription Formulation of Acetylsalicylic Acid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2016; 118 (12): 1941–7.
104. Canan A, Halicioğlu SS, Gurel S. Mean platelet volume and D-dimer in patients with suspected deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34 (2): 283–7.
105. Gulcan M, Varol E, Etili M, et al. Mean platelet volume is increased in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18 (4): 427–30.
106. Li B, Liu X, Cao ZG, et al. Elevated mean platelet volume is associated with silent cerebral infarction. *Intern Med J* 2014; 44 (7): 653–7.
107. Vij AG. Effect of prolonged stay at high altitude on platelet aggregation and fibrinogen levels. *Platelets* 2009; 20 (6): 421–7.
108. Kilciler G, Genc H, Tapan S, et al. Mean platelet volume and its relationship with carotid atherosclerosis in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Uppsala journal of medical sciences* 2010; 115 (4): 253–9.
109. Howard BJ, Fraser SF, Sethi P, et al. Impact on hemostatic parameters of interrupting sitting with intermittent activity. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45 (7): 1285–91.
110. Mutlu H, Artis TA, Erden A, et al. Alteration in mean platelet volume and platelet values in patients with cancer that developed thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19 (3): 331–3.
111. Ricart JM, Espana F, Navarro S, et al. Mean platelet volume does not seem to relate to thrombosis or posterior uveitis in Behcet's disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013; 54 (1): 51–7.
112. Afsar CU, Gunaldi M, Kum P, et al. Pancreatic carcinoma, thrombosis and mean platelet volume: single center experience from the southeast region of Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (21): 9143–6.
113. Hacibekiroglu T, Akinci S, Basturk A, et al. Evaluation of Inflammation Parameters in Philadelphia Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasia Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16 (13): 5159–62.
114. Eser C, Eser S, Gencil E, et al. Is the preoperative MPV value related to early thrombus formation in microvascular anastomosis? *Journal of plastic surgery and hand surgery* 2016; 50 (5): 298–301.
115. Yuce M, Cakici M, Davutoglu V, et al. Relationship between mean platelet volume and atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21 (8): 722–5.
116. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. *Journal of clinical laboratory analysis* 2014; 28 (1): 27–31.
117. Jiang P, Wang DZ, Ren YL, et al. Significance of eosinophil accumulation in the thrombus and decrease in peripheral blood in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2015; 26 (2): 101–6.
118. Shlomain G, Haran-Appel T, Sella T, et al. High-risk type-2 diabetes mellitus patients, without prior ischemic events, have normal blood platelet functionality profiles: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 80.