Intensive Care Med (2016) 42:583–586
DOI 10.1007/s00134-015-4012-x

UNDERSTANDING THE DISEASE

Luca Pigozzi
Jonathan Paul Aron
Jonathan Ball
Maurizio Cecconi

Understanding platelet dysfunction in sepsis

ПОНИМАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ.

Перевод выполнен клиническими ординаторами кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС ДВГМУ
О.С. Гороховской, И.С. Лихачевой

Введение

Сепсис определяется как системный реакция на инфекцию, и он связан со значительным уровнем смертности. Роль тромбоцитов при сепсисе остается не вполне понятной. При нормальных условиях, ежедневно образуется около 1×10^{11} тромбоцитов, однако во время стресса их количество может увеличиваться более, чем в 20 раз.

Провоспалительные цитокины активируют систему гемостаза. Такой ответ в сочетании с повреждением эндотелия, приводит к активации тромбоцитов.

Также, бактерия может вызывать активацию тромбоцитов как непосредственно путем высвобождения эндотоксинов, так и опосредованно через связь с белками плазмы, формируя комплексы, которые становятся лигандами для тромбоцитарных рецепторов.

Активированные тромбоциты усиливают мобилизацию лейкоцитов, а также взаимодействие между лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелием. Это повышает эффективность фагоцитоза и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), которые оказывают свое действие через активацию протеолитических ферментов и играют важную роль в уничтожении возбудителей инфекции в микроциркуляторном русле.

Сепсис может привести к гиперкоагуляции за счет депозиции фибрина и активации тромбоцитов, что приводит к формированию микротромбов, выступающих в качестве защитного механизма против патогенов. При этом тромбоциты играют решающую роль в этих тромбах.

Но в то же время микротромбоз и последующая мобилизация иммунных клеток в микроциркуляторное русло может стать причиной развития почечной, легочной и печеночной дисфункции, прогрессирующей до недостаточности. В критической ситуации это может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС) с выраженной тромбоцитопенией и нарушениями в системе гемостаза.

Дисфункция тромбоцитов при сепсисе коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, число, морфология и функция тромбоцитов может быть использована в качестве биомаркеров для стратификации риска больных с сепсисом.

Количество тромбоцитов

Тромбоцитопения, которая традиционно определяется как число тромбоцитов менее 150×10^9/л, является распространенным гематологическим нарушением при критическом состоянии.

У пациентов с сепсисом, тромбоцитопения связанна с более высокой потребностью в вазопрессорах и более низким респираторным индексом.

К тому же у пациентов ОРИТ с внебольничной пневмонией низкое число тромбоцитов связанно с более высокой частотой септического шока и повышением уровня смертности. Также важна и оценка изменения количества тромбоцитов в динамике. В действительности поздняя тромбоцитопения у септических пациентов в ОРИТ связанна с более высоким уровнем смертности, даже если она является неспецифическим ответов на стресс во время нахождения в ОРИТ.

Тромбоцитарные индексы

Тромбоцитарные индексы, такие как средний объем тромбоцитов (MPV -mean platelet volume) (нормальные значения 7,5-11,5 фл [фемтолитр – 10^{-15} литра]) и относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW - platelet distribution width) (нормальные значения 9-14 фл), измеряются рутинно гематологическими анализаторами. По данным исследований, при сепсисе повышенный средний объем эритроцитов может быть связан с более инвазивной инфекцией, либо с неэффективной антибактериальной терапией. Обзорное исследование, где оценивалась динамика среднего объема

тромбоцитов у пациентов, находящихся в ОРИТ, выжившие пациенты продемонстрировали снижение показателя, в то время как у пациентов с летальным исходом MPV был повышен. При неонатальном сепсисе более высокий средний объем тромбоцитов и большая относительная широта распределения также были связаны с увеличением летальности.

Фракция незрелых тромбоцитов (IPF - Immature platelet fraction)

Незрелые тромбоциты отличаются от зрелых большей формой и наличием большего количества РНК. Повышенное количество циркулирующих незрелых тромбоцитов напрямую коррелирует с повышенной активностью мегакариоцитов. Доля незрелых тромбоцитов повышается, когда образование тромбоцитов увеличивается, и, следовательно, является мерой скорости тромбопоэза.

Фракция незрелых тромбоцитов использовалась как прогностический индикатор при ДВС и ОКС. В недавно проведенных исследованиях оценивалось значение показателя фракции незрелых тромбоцитов у пациентов с бактериальной инфекцией и сепсисом. Одно исследование продемонстрировало, что IPF был значительно выше у взрослых пациентов с нейтрофилезом и положительными гемокультурами, чем в тех, где результаты микробиологического исследования были отрицательные. Другое исследование показало значительную разницу IPF у пациентов с сепсисом и без него. У больных, которые поступили в ОРИТ без инфекции, увеличение IPF опережало манифестацию сепсиса в среднем на два дня. Поэтому ежедневная оценка фракции незрелых тромбоцитов может быть использована для прогнозирования развития сепсиса и, следовательно, для как можно более раннего начала терапии.

Агрегация тромбоцитов.

Доля циркулирующих тромбоцитов, которые находятся в активированном состоянии может быть измерена методом агрегации тромбоцитов. В последнее время это возможно с помощью прикроватных тестов, таких как импедансная агрегометрия цельной крови. Литературные данные противоречивы, но в целом создается впечатление, что агрегация тромбоцитов снижается у пациентов с сепсисом. Это может быть связано с потреблением тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией, нарушениями в системе гемостаза или сочетанием факторов.

Было обнаружено, что снижение агрегационных характеристик тромбоцитов характерно для пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи и ОРИТ с тяжелым сепсисом или септическим шоком, в сравнении с теми, у кого был изолированный ССВО или неосложненный сепсис. Дальнейший анализ показал, что сохраненная функция тромбоцитов была связана со смертностью 10%, в то время как нарушение функции тромбоцитов сопровождалось увеличением летальности до 40%.

Тромбопоэтин

Тромбопоэтин - это гуморальный фактор роста, стимулирующий мегакариоцитарную пролиферацию и дифференцировку. При воспалении образование тромбопоэтина увеличивается за счет воздействия цитокина интерлейкина - 6. У взрослых пациентов с септическим шоком, находящихся в ОРИТ, уровень тромбопоэтина был значительно выше, чем у пациентов с более легким течением сепсиса. В отделении неотложной помощи плазменная концентрация тромбопоэтина была значительно выше у пациентов с инфекционным ССВО в сравнении с пациентами, у которых диагностирован ССВО не инфекционного генеза. Аналогично, у пациентов с ожоговой травмой, осложненной сепсисом, плазменный уровень тромбопоэтина был

выше, чем у пациентов без сепсиса. Исследования показали, что присутствие более высоких плазменных концентраций тромбопоэтина может способствовать выявлению тяжелых форм сепсиса и дифференциации воспаления, вызванного инфекцией и неинфекционными причинами.

Заключение.

Тромбоциты активно вовлечены в патогенез сепсиса, принимая участие в иммунном ответе. Патологические изменения тромбоцитов чаще наблюдаются при критических состояниях, особенно среди пациентов с сепсисом и связанно с неблагоприятными исходами.

В клинической практике значение последовательных измерений числа тромбоцитов, объемных тромбоцитарных индексов и фракции незрелых форм являются недооцененными и поэтому недостаточно используется. Ключевая роль тромбоцитов в сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности требует дальнейшего изучения и может привести к новым терапевтическим стратегиям.

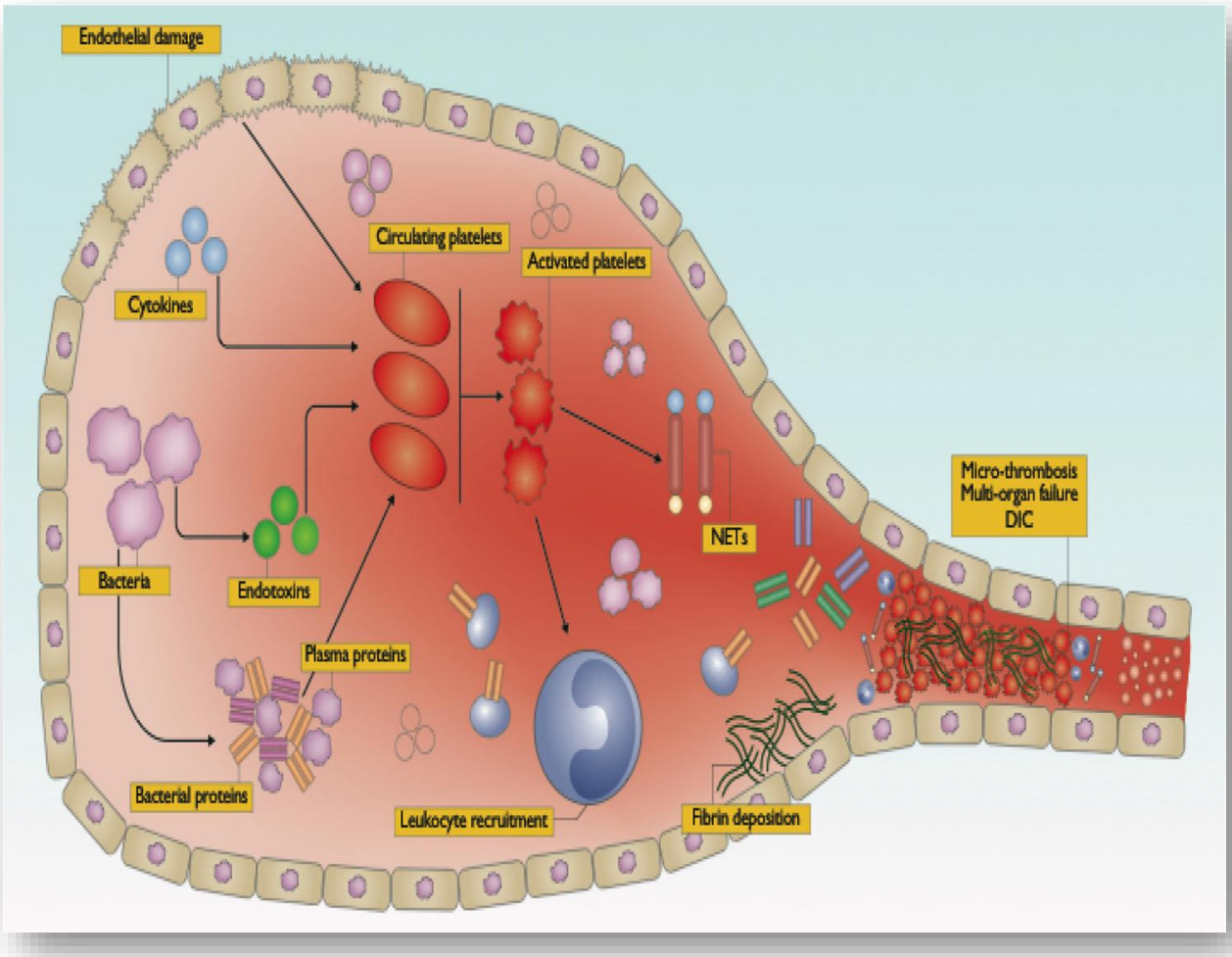

Рисунок 1. Роль тромбоцитов при сепсисе