



# **Thrombocytopenia in the ICU: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies— what intensivists need to know**

Jean-Louis Vincent<sup>1\*</sup>, Pedro Castro<sup>2</sup>, Beverley J. Hunt<sup>3</sup>, Achim Jörres<sup>4</sup>, Manuel Praga<sup>5</sup>, Jose Rojas-Suarez<sup>6</sup> and Eizo Watanabe<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.

<sup>2</sup> Medical Intensive Care Unit, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>3</sup> Thrombosis and Haemophilia Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK.

<sup>4</sup> Clinic for Nephrology, Transplantation Medicine and Intensive Care Medicine, University Witten/Herdecke Medical Centre, Cologne-Merheim, Germany.

<sup>5</sup> Division of Nephrology, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Complutense University of Madrid, Madrid, Spain.

<sup>6</sup> Intensive Care Unit, Obstetric Medicine and Internal Medicine, Gestion Salud IPS Clinic, University of Cartagena, Cartagena, Colombia.

<sup>7</sup> Department of Emergency and Critical Care Medicine, Eastern Chiba Medical Center, Togane City, Japan.

# **Тромбоцитопения в ОРИТ: ДВС и тромботические микроангиопатии — что необходимо знать intensivисту**

*Перевод А.А. Науменко*



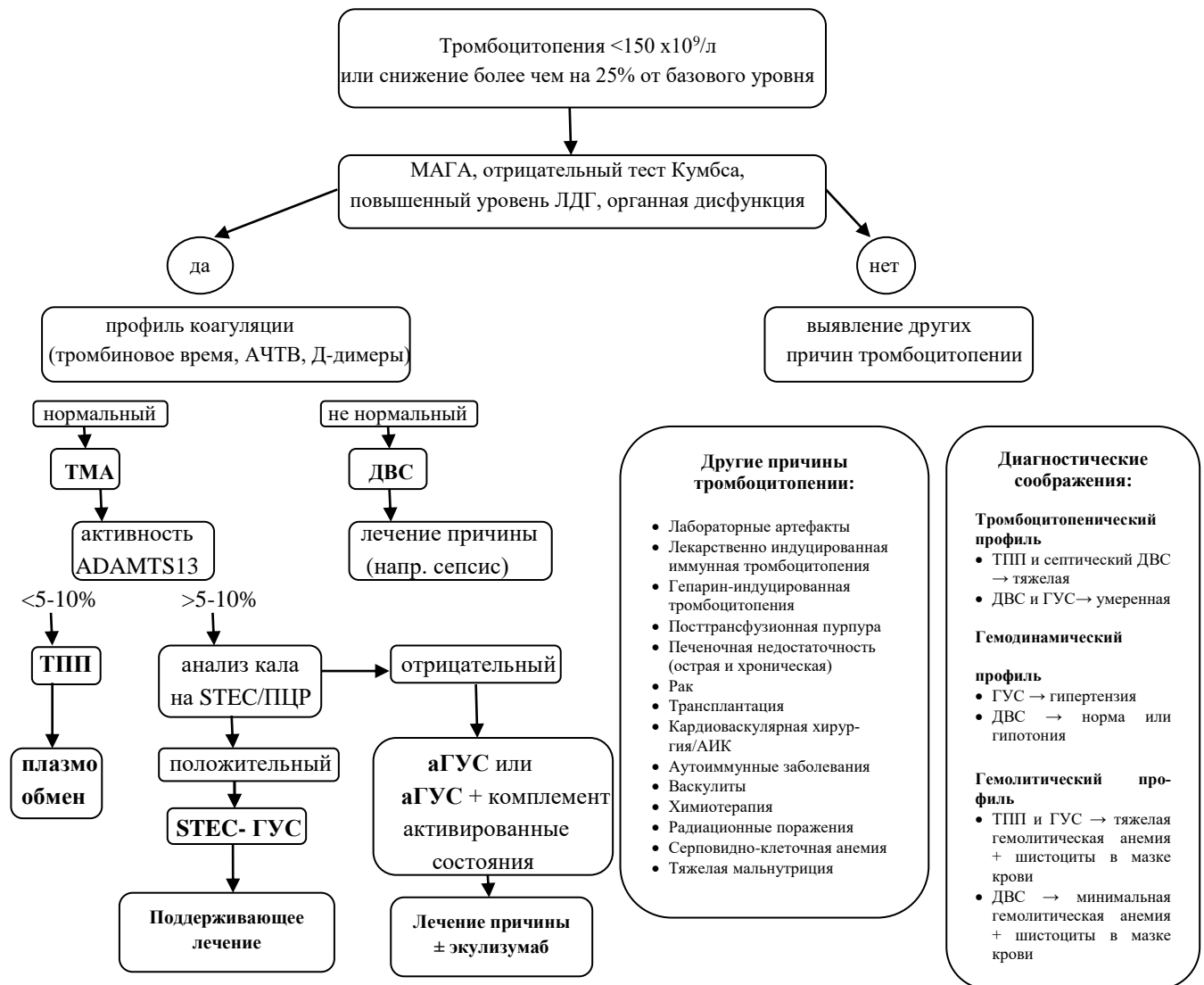
Тромбоцитопения выявляется у 25-55% пациентов ОРИТ [1]. Причины тромбоцитопении в ОРИТ многочисленны, включая, среди прочего, сепсис, лекарственные препараты и использование экстракорпоральных устройств (**рис.1**) [1]. У некоторых пациентов с тромбоцитопенией также имеется микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), сопровождаемая повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке крови и наличием шистоцитов в мазке крови [2, 3]. Эта комбинация тромбоцитопении и МАГА, при которой формирование тромбов происходит в микроциркуляторном русле и шистоцитах вследствие разрушения эритроцитов, когда они проходят через эти тромбы [2], встречается у пациентов с ДВС, а также и у пациентов с тромботической микроангиопатией (ТМА), включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитический уремический синдром (ГУС).

Частота развития ДВС составляет 9-19% всех пациентов в ОРИТ, который как правило, развивается в результате сепсиса [4], с заболеваемостью 18/100 000 в общей популяции [2, 5]. Напротив, ТТП и шига-токсин, продуцирующийся *Escherichia coli* (STEC) – ассоциированный с ГУС составляет 6 и 29 случаев на миллион, соответственно. Частота развития нетипичного ГУС (аГУС) составляет 0,2-0,4 случая на миллион [6, 7], что естественно намного реже, чем ДВС. Хотя ТТП описывается как пентада в виде лихорадки, тромбоцитопении, МАГА, почечной дисфункции и неврологических нарушений, зачастую некоторые из этих признаков могут отсутствовать [7]. Соответственно, ТТП можно ошибочно принять за ГУС, который чаще всего характеризуется триадой в виде тромбоцитопении, МАГА и почечной дисфункции [3]. Эти клинические сходства ДВС, ТТП и ГУС являются серьезной проблемой, так как они создают риск постановки неправильного диагноза, поскольку intensivists с большей вероятностью выставляют диагноз ДВС, чем ТТП или ГУС, задерживая, таким образом, потенциально спасающее лечение.

Было опубликовано несколько диагностических алгоритмов для ТМА. [3, 8-10]. Однако руководство, специфичное только для ОРИТ, было опубликовано совсем недавно в виде экспертных заключений *Azoulay and colleagues* [11]. Эта публикация является отличным руководством для дифференциальной диагностики ТМА, но только кратко упоминает ДВС. Сжатый диагностический алгоритм, адаптированный к условиям ОРИТ будет способствовать быстрой дифференциальной диагностике ТТП и ГУС от ДВС, что обеспечит раннее начало соответствующего лечения.

### **Новый алгоритм для быстрой дифференциальной диагностики ДВС, ТТП и ГУС в ОРИТ**

Учитывая важность дифференциации ДВС от ТТП и ГУС, мы предлагаем сжатый алгоритм, основанный на существующих рекомендациях [3, 9, 11] и наших собственных дискуссиях, которые позволяют intensivисту быстро различать эти состояния (**рис.1**). МАГА, отрицательный тест Кумбса, повышенный уровень ЛДГ и дисфункции органов с тромбоцитопенией являются общими для ДВС, ТТП, и аГУС [2, 3], хотя у пациентов с ТТП и септическим ДВС может быть и более тяжелая тромбоцитопения [2, 12]. Наиболее важным отличительным фактором между ДВС и ТМА является профиль коагуляции, поскольку пациенты с ДВС имеют измененную коагуляцию [2]. Однако артериальное давление также важно, поскольку ГУС часто начинается с тяжелой гипертензии, а ДВС с гипотонии [3, 7]. Объединенная оценка анализа крови и мазка крови, профиль гемолиза, профиль коагуляции и артериальное давление обычно являются достаточными для выявления ДВС или ТМА у пациентов ОРИТ.



**Рисунок 1.** Алгоритм быстрой дифференциальной диагностики ДВС, ТПП и ГУС в ОРИТ.

Тромбоцитопения с МАГА, отрицательный тест Кумбса, повышенный уровень ЛДГ и дисфункция органов являются общими для ДВС, ТПП и ГУС. Аномальные профили коагуляции, включая протромбиновое время, АЧТВ, концентрацию фибриногена, ПДФ, D-димеры и уровень антитромбина, необходимы для дифференциации ДВС от ТМА. Кроме того, необходимо учитывать АД, поскольку ГУС обычно сопровождается гипертензией. После того, как ДВС исключен, должна быть идентифицирована первопричина ТМА. ТПП диагностируется на основе идентификации низкой активности ADAMTS13 (<math>< 5-10\%</math>) (*определение уровня протеазы, расщепляющей фактор Виллебранда методом иммунофлуоресцентного анализа*)\*. В данной ситуации необходимо скорейшее проведение плазмообмена; ГУС ассоциируется с нормальной активностью ADAMTS13 (> 5-10%) и типа ГУС, выявленного путем обнаружения шига-токсина, продуцируемого *Escherichia coli* (STEC) или анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительный STEC предполагает наличие STEC-ГУС; отрицательный STEC предполагает наличие аГУС, с или без связанного с ним активацией комплемента (например, инфекция, злокачественная гипертензия, послеродовой период, трансплантация почки, наркотическая зависимость или онкология). Быстрое выявление любого состояния, связанного с активацией комплемента предполагает рассмотрение вопроса о назначении экулизумаба [3].

**МАГА** – микроангиопатическая гемолитическая анемия, **ТПП** – тромбоцитопеническая пурпура, **ГУС** – гемолитический уремический синдром, **ТМА** – тромботическая микроангиопатия, **STEC** – шига-токсин, продуцируемый *Escherichia coli*, **STEC-ГУС** - гемолитический уремический синдром, ассоциированный с шига-токсином, продуцируемым *Escherichia coli*, **аГУС** – атипичный гемолитический уремический синдром.



\*примечание переводчика

После исключения ДВС, первостепенное значение для выбора надлежащей тактики лечения имеет подтверждение первопричины ТМА. Двумя наиболее важными причинами ТМА являются ТПП и ГУС. ТПП вызвана дефицитом дезинтегриноподобной металлопротеиназы с тромбоспондином типа 1 номер 13 (ADAMTS13) и сопровождается летальностью до 90% без проведения плазмообмена [7]. ГУС вызван либо шига-токсином (STEC-ГУС) или дисрегуляцией комплемента как результата генетической предрасположенности или образования аутоантител (аГУС) [3, 6, 7, 11]. Активность ADAMTS13 <5-10% достаточна для подтверждения ТПП [3, 9]. Положительный шига-токсин в анализе кала или анализ ПЦР подтверждает STEC-ГУС [3, 9]. При отсутствии низких уровней ADAMTS13 и шига-токсина, весьма вероятно наличие аГУС - редкой, но разрушительной формы ТМА [6]. Подобно ДВС, аГУС характеризуется быстрым началом и неспецифическими проявлениями [2, 3]. аГУС часто ассоциируется с другими комплемент - активирующими состояниями, такими как, инфекция, злокачественная гипертензия, послеродовой период, трансплантация почки, некоторые лекарственные препараты или злокачественные опухоли [3]. Может быть существенное совпадение при развитии этих состояний и они могут сосуществовать с комплемент - опосредованными аГУС, что затрудняет выявление причины [3]. Следует также помнить, что аГУС может проявляться злокачественной гипертензией, которая сама по себе может вызвать ТМА [6, 9]. Быстрая диагностика и лечение необходимы для предотвращения необратимых органических повреждений и смерти [13].

Как в случае любых прагматических рекомендаций, мы решили сосредоточиться на наиболее распространенном изложении, в котором мы увидели большое преимущество. Для всестороннего изучения по диагностике и лечению ТМА, мы отсылаем читателя на другие работы, такие как *Scully et al.* [7], *Campistol et al.* [3], *Laurence et al.* [9], и *Azoulay et al.* [11]. В то время как предложенный алгоритм применяется к большинству случаев тромбоцитопении, следует отметить, что клиническое суждение и сотрудничество с экспертами имеет важное значение, поскольку встречаются исключительные клинические проявления [14, 15].

Следует также отметить, что некоторые из проведенных тестов дифференциальной диагностики (например, активность ADAMTS13) не доступны во всех учреждениях. Если проведение быстрого теста ADAMTS13 невозможно, оценка с использованием семикомпонентной прогностической шкалы PLASMIC (таблицы 1-2)\*, может точно и надежно предсказать вероятность серьезного дефицита ADAMTS13 [10]. Кроме того, наш алгоритм не включает генетическое тестирование для выявления абнормального комплемента при аГУС; хотя оно может подтвердить уже подозреваемый диагноз aHUS, интервал времени между постановкой диагноза и началом терапии в настоящее время является значительным в связи с чем, не следует полагаться на результаты генетических тестов в условиях ОРИТ [11].

У пациентов, находящихся в критическом состоянии есть ряд клинических проблем, в том числе СПОН, сепсис и шок [5], в связи с чем, ранняя диагностика и определение тактики ведения является решающим моментом для оптимизации результатов. Мы представляем краткий диагностический алгоритм, который позволяет intensivистам провести быструю диагностику и выбрать оптимальную тактику лечения у пациентов с тромбоцитопенией, находящихся в ОРИТ. Этот алгоритм дополняет существующую литературу [11], с фокусированием на дифференциальную диагностику ТПП и ГУС от ДВС.

\*примечание переводчика

**Таблица 1.** Шкала PLASMIC

Переменные	Балл
Количество тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$	1
Признаки гемолиза †	1
Нет активного рака	1
Нет истории трансплантации цельного органа или стволовых клеток	1
MCV (средний объем эритроцитов) $<90 \text{ fL}$	1
МНО (международное нормализованное отношение) $<1,5$	1
Креатинин $<2,0 \text{ мг/дл}$ ( $176.8 \text{ мкмоль/л}$ )	1
† Кол-во ретикулоцитов $>2,5\%$ , или низкий уровень/неопределяемый гаптоглобин, или непрямой билирубин $>2,0 \text{ мг/дл}$ ( $34.2 \text{ мкмоль/л}$ ).	

*При использовании в сочетании с клинической картиной эта шкала также обеспечивает значительную дискриминационную способность в плане исключения других причин микроангиопатического гемолиза. Полученные данные интерпретируются следующим образом:*

**Таблица 2.** Интерпретация шкалы PLASMIC

Балл	Категория риска	Риск тяжелого дефицита ADAMTS13 ( $\leq 10\%$ )
0-4	Низкий	4.3%
5-6	Промежуточный	56.8%
7	Высокий	96.2%

*Низкий (0-4) и высокий (7) балл по шкале PLASMIC наиболее показателен клинически, правильно предсказывая отсутствие риска или риск серьезного дефицита ADAMTS13 в 96% случаев. Пациенты с низким значением по шкале PLASMIC, вероятно, получают пользу от плазмообмена, в то время как пациенты с высоким значением - нет. Промежуточный результат менее полезен, поскольку предсказывает серьезный дефицит ADAMTS13 только у 56% пациентов. Предшествующие заболевания печени или почек могут ложно снизить балл по шкале PLASMIC из-за базового увеличения уровня МНО и/или креатинина.*



## References

1. Ali N, Auerbach HE. New-onset acute thrombocytopenia in hospitalized patients: pathophysiology and diagnostic approach. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017;7:157–67.
2. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol*. 2016;146:670–80.
3. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Grinyo JM, Macia M, Mendizabal S, Praga M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35:421–47.
4. Van der Linden T, Souweine B, Dupic L, Soufir L, Meyer P. Management of thrombocytopenia in the ICU (pregnancy excluded). *Ann Intensive Care*. 2012;2:42.
5. Cartin-Ceba R, Kojicic M, Li G, Kor DJ, Poulouse J, Herasevich V, Kashyap R, Trillo-Alvarez C, Cabello-Garza J, Hubmayr R, et al. Epidemiology of critical care syndromes, organ failures, and life-support interventions in a suburban US community. *Chest*. 2011;140:1447–55.
6. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390:681–96.
7. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158:323–35.
8. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One*. 2010;5:e10208.
9. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, Nangaku M, Praga M, Rodriguez de Cordoba S. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016;14(Suppl 11):2–15.
10. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, Sun L, Upadhyay V, Hamdan A, Brunner AM, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017;4: e157-e64.
11. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, Rusinova K, Galstian G, Eggimann P, Abroug F, Benoit D, von Bergwelt-Baildon M, Wendon J, et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest*. 2017;152:424–34.
12. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Kitamura N, Saitoh D. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care*. 2016;20:287.
13. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JF, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol*. 2017;30:127–34.
14. Vesely SK, George JN, Lammle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, Raskob GE. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*. 2003;102:60–8.
15. Feng S, Eyler SJ, Zhang Y, Maga T, Nester CM, Kroll MH, Smith RJ, Afshar-Kharghan V. Partial ADAMTS13 deficiency in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2013;122:1487–93.