



UNDERSTANDING THE DISEASE

Ten tips on sepsis-induced thrombocytopenia



Marc Leone^{1*} , Nathan D. Nielsen^{2,3} and Lene Russell^{4,5}

Десять советов по лечению тромбоцитопении, вызванной сепсисом.

Перевод В.С. Гороховского



Десять советов по лечению тромбоцитопении, вызванной сепсисом.

Marc Leone, Nathan D. Nielsen, Lene Russell

Тромбоцитопения — часто наблюдаемое явление при сепсисе и повод для беспокойства врачей, работающих у постели больного. Она вызывает множество вопросов, в том числе о низком уровне тромбоцитов, взаимодействии сепсиса и тромбоцитов, других причинах тромбоцитопении и показаниях к переливанию тромбоцитарной массы. Хотя влияние сепсиса на физиологию и функции тромбоцитов до конца не изучено, в этой статье мы постарались ответить на многие из этих распространённых вопросов.

Как мы измеряем количество тромбоцитов?

Количество тромбоцитов — это число тромбоцитов в единице объёма, которое обычно определяется с помощью автоматизированных приборов. В случае отклонения от нормы подсчёт повторяется вручную. Приводимые данные о количестве тромбоцитов являются строго количественными, а качественная дисфункция тромбоцитов может наблюдаться у пациентов с низким, нормальным или повышенным количеством тромбоцитов [1]. На функцию тромбоцитов могут влиять лекарственные препараты, внутренняя дисфункция тромбоцитов, заболевания почек или печени, а также неблагоприятные условия. Существуют специализированные анализы для оценки функции тромбоцитов, а вязко-эластичные тесты могут дать некоторую качественную информацию, но их клиническая значимость спорна.

Тромбоцитопения часто встречается при сепсисе и связана с неблагоприятным исходом

Тромбоцитопения (количество тромбоцитов <150 000/мкл) часто встречается у пациентов отделения интенсивной терапии (ОРИТ) [2] и наблюдается > в 55% случаев сепсиса и чаще при септическом шоке [3, 4]. Тяжелая



тромбоцитопения ($\leq 50\ 000/\text{мкл}$) [2] развивается у $\sim 30\%$ пациентов с тромбоцитопеническим сепсисом [5].

Тромбоцитопения при сепсисе связана с худшими исходами [3] и, если она возникает на ранней стадии (менее чем за 24 часа) или сохраняется, имеет прогностическую ценность [3, 4, 6]. Однако остается неясным, является ли тромбоцитопения при сепсисе индикатором (затронутым «невинным наблюдателем») или причиной (активным участником повреждения органов) тяжести сепсиса [7]. Риск осложнений, связанных с нарушением свертываемости крови, возрастает при уровне тромбоцитов ниже 100 000/мкл, а страх перед осложнениями, связанными с кровотечением, может помешать врачам провести необходимые процедуры или операцию.

Иммунные механизмы связывают сепсис с тромбоцитопенией

Тромбоциты играют ключевую роль в гемостазе, но также имеют важное значение в процессе воспаления. Иммуноопосредованная активация тромбоцитов является неотъемлемой частью реакции на инфекцию, поскольку тромбоциты взаимодействуют с иммунной системой и системой комплемента, высвобождая вещества, которые способствуют активации нейтрофилов и привлечению лейкоцитов, экспрессируют рецепторы распознавания образов и стимулируют образование внеклеточных ловушек нейтрофилов [8]. Тяжелая тромбоцитопения связана с нарушением регуляции иммунитета у пациентов с сепсисом и изменением экспрессии генов, в том числе со снижением адгезии лейкоцитов и усилением передачи сигналов комплемента [7].

Сосудистая целостность — связь между тромбоцитопенией и повреждением органов

Тромбоциты обеспечивают целостность сосудов, оптимизируя барьерную функцию микрососудов и снижая экстравазацию как воды, так и белков плазмы, особенно при воспалительных процессах. Тромбоциты напрямую блокируют просветы в сосудистой стенке, тем самым поддерживая структуру эндотелия, и выделяют растворимые факторы, которые улучшают барьерную функцию эндотелия. Нарушение функций эндотелия способствует отёку органов и кровоизлияниям в ткани при тромбоцитопении, вызванной сепсисом [9].

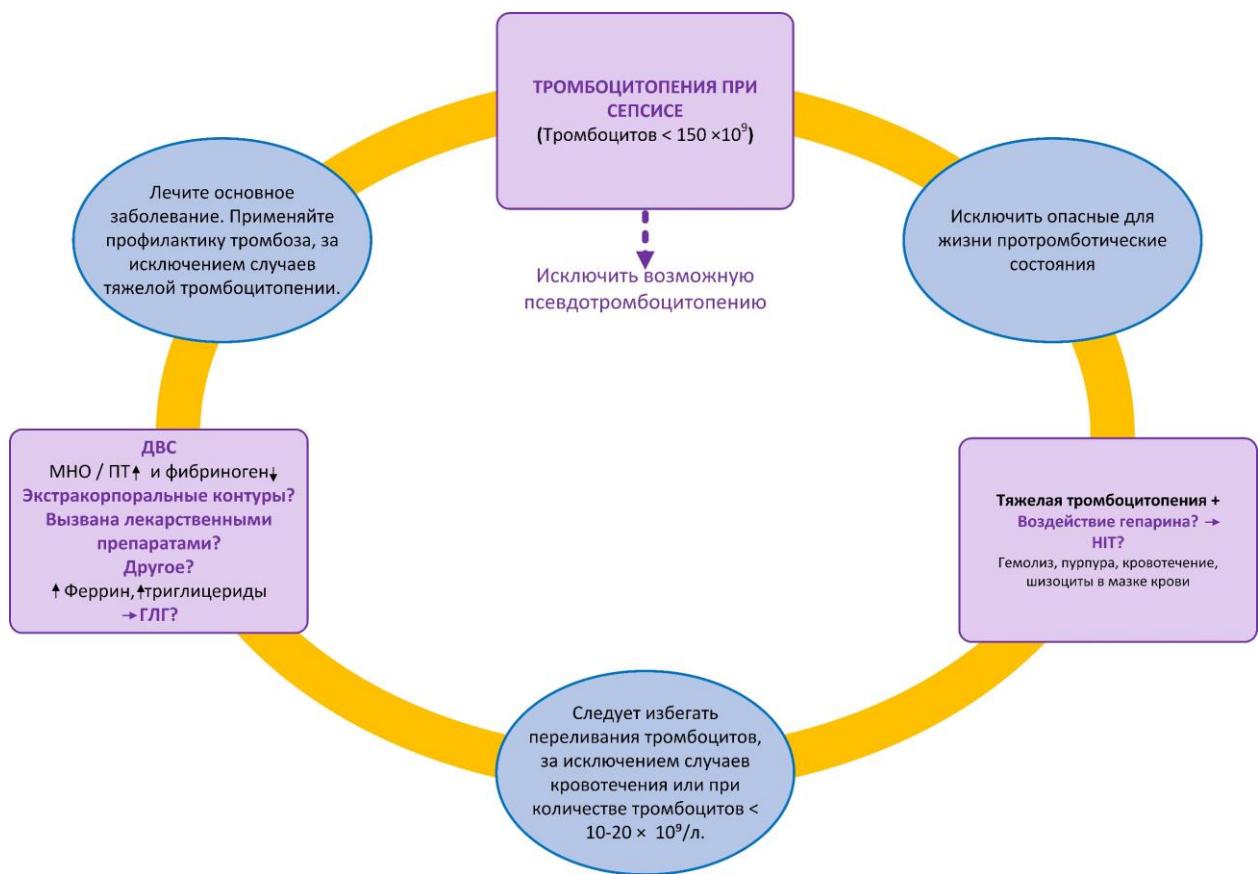


Рисунок 1. 1. Как лечить тромбоцитопению у пациента с сепсисом? ДВС-синдром, диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ГИТ, гепарин-индуцированная тромбоцитопения; ГЛГ, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ГУС, гемолитический уремический синдром; МНО, международное нормализованное отношение; ПТ, протромбиновое время; ТТП, тромботическая тромбоцитопеническая пурпур

Дифференциальная диагностика: сепсис или другие причины?

Тромбоцитопения, вызванная сепсисом, является многофакторным явлением, поскольку тромбоциты необратимо расходуются в процессе иммунного ответа. К другим причинам относятся такие состояния, как диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС-синдром) и реактивный гемофагоцитоз, связанный с сепсисом [6]. Однако, несмотря на то что сепсис является более распространённой причиной тромбоцитопении, всегда следует исключать потенциально смертельные протромботические состояния. К таким состояниям относятся гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), иммуноопосредованная тромботическая тромбоцитопеническая пурпур (ИТТПП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС) (рис. 1). К дополнительным причинам относятся лекарственно-индуцированная тромбоцитопения, иммунная тромбоцитопения (ИТП), гемодиллюция, псевдотромбоцитопения (явление *in vitro*, вызванное



этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), которое можно устраниć, используя пробирки с цитратом), экстракорпоральные устройства, а также заболевания печени и селезёнки, злокачественные новообразования или миелопролиферативные заболевания [10].

Анализ периферической крови («мазок») может помочь в установлении этиологии тромбоцитопении, как и аспирация костного мозга в некоторых случаях.

Антимикробные препараты могут вызывать тромбоцитопению

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения, в том числе вызванная противомикробными препаратами (например, ванкомицином, противогрибковыми средствами, линезолидом, бета-лактамами, ципрофлоксацином [11]), является причиной 10–20 % случаев тромбоцитопении в отделениях интенсивной терапии. Её следует учитывать при тяжёлой тромбоцитопении (< 20 000/мкл), осложнённой кровотечением, которое возникает через 5–10 дней после приёма препарата. Рекомендуется прекратить прием препарата (если это возможно), а в случае сильного кровотечения ввести тромбоциты, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) ± кортикостероиды [12].

Активация свёртывания крови при сепсисе и ДВС-синдром — это не одно и то же

При сепсисе активируются иммунная система и система свёртывания крови [7]. Реакция свёртывания крови при сепсисе носит непрерывный характер, и ДВС-синдром представляет собой крайнюю степень, когда реакция свёртывания крови становится чрезмерной и приводит к повреждениям. Несмотря на повсеместную реакцию свёртывания крови, при ДВС-синдроме часто наблюдаются кровотечения, обычно из мест инъекций и ран. Специфического лечения ДВС-синдрома не существует, кроме эффективного устранения провоцирующего фактора, мониторинга состояния свёртывающей системы крови, назначения тромбопрофилактики (как минимум) по возможности и устранения кровотечений или тромботических осложнений.



Тромбоцитопения при сепсисе не обязательно означает ДВС-синдром. Если вы сомневаетесь, вам может помочь шкала ДВС-синдрома Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) (рис. 1).

Риск кровотечения зависит не только от количества тромбоцитов

Несколько исследований выявили более высокую частоту кровотечений, часто сильных, у пациентов с тромбоцитопенией [3, 4]. Хотя тяжёлая тромбоцитопения связана с кровотечениями, корреляция с минимальным уровнем тромбоцитов не всегда линейна, что позволяет предположить, что риск кровотечений зависит не только от количества тромбоцитов, но и от альтернативных механизмов, таких как эндотелиальная дисфункция [4], например: у пациентов с сепсисом и гематологическими заболеваниями в отделении интенсивной терапии частота и тяжесть кровотечений были выше, чем у пациентов с гематологическими заболеваниями, не находящихся в отделении интенсивной терапии, при аналогичной тромбоцитопении [13].

Тромбоцитопения не исключает возможность тромбоза

Сепсис является фактором риска развития тромбоза даже у пациентов с тромбоцитопенией. В одном исследовании у 4,5 % пациентов без тромбоцитопении и у 7,5 % пациентов с тромбоцитопенией образовались новые тромбы [3]. Другое исследование с участием пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями показало, что, хотя тромбоцитопения $\leq 50\ 000/\text{мкл}$ обычно связана с более низкой частотой тромбоза, у пациентов в отделении интенсивной терапии риск был выше [14]. До сих пор неясно, снижает ли применение тромбопрофилактики у пациентов с тромбоцитопенией риск тромбоза.

Переливание тромбоцитов может иметь различные последствия

Несмотря на привлекательность этой процедуры, переливание крови сопряжено с рисками и часто оказывается неэффективным в плане повышения уровня тромбоцитов, поэтому переливание крови не рекомендуется, если только не наблюдается кровотечение или тромбоцитопения не является тяжёлой. Сообщается о повышении уровня смертности среди пациентов с



сепсисом, которым переливали тромбоциты, хотя причинно-следственная связь неясна [15].

И наоборот, исследование профилактического переливания тромбоцитов при установке центрального венозного катетера (ЦВК) выявило различия в количестве кровотечений, связанных с катетером, что свидетельствует о некоторой пользе переливания [16]. Текущие рекомендации предполагают переливание крови для достижения количества тромбоцитов $> 20\ 000 / \text{мкл}$ перед установкой ЦВК и другими процедурами низкого риска и $> 50\ 000 / \text{мкл}$ перед лумбальной пункцией и процедурами более высокого риска.

Take-home message

Тромбоцитопения при сепсисе встречается часто, но многие аспекты остаются неясными. Связь между тромбоцитопенией и кровотечениями, переливанием крови и смертностью подчиняется принципу «доза–эффект»: чем тяжелее тромбоцитопения, тем хуже прогноз, но причинно-следственная связь не установлена.

Для лучшего понимания и оказания оптимальной помощи пациентам с тромбоцитопенией и сепсисом необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы:

1. Huebsh LB, Harker LA (1981) Disorders of platelet function - mechanisms, diagnosis and management. West J Med 134:109–127. <https://doi.org/10.1001/jama.1886.04250120041003>
2. Jonsson AB, Rygård SL, Hildebrandt T et al (2021) Thrombocytopenia in intensive care unit patients: a scoping review. Acta Anaesthesiol Scand 65:2–14. <https://doi.org/10.1111/aas.13699>
3. Anthon CT, Pène F, Perner A et al (2023) Thrombocytopenia and platelet transfusions in ICU patients: an international inception cohort study (PLOT-ICU). Intensive Care Med 49:1327–1338. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07225-2>
- Péju E, Fouqué G, Charpentier J et al (2023) Clinical significance of thrombocytopenia in patients with septic shock: an observational retrospective study. J Crit Care 76:154293. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154293>
5. Koyama K, Katayama S, Muronoi T et al (2018) Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. PLoS ONE 13:1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192064>



6. Thiolliere F, Serre-Sapin AF, Reignier J et al (2013) Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit: results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 39:1460–1468. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2963-3>
7. Claushuis TAM, Van Vugt LA, Scicluna BP et al (2016) Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood* 127:3062–3072. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-680744>
8. Clark SR, Ma AC, Tavener SA et al (2007) Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 13:463–469. <https://doi.org/10.1038/nm1565>
9. Ho-Tin-Noé B, Demers M, Wagner DD (2011) How platelets safeguard vascular integrity. *J Thromb Haemost* 9:56–65. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04317.x>
10. Iba T, Levy JH, Wada H et al (2019) Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 17:415–419. <https://doi.org/10.1111/jth.14354>
11. Scharf RE (2012) Drugs that affect platelet function. *Semin Thromb Hemost* 38:865–883. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328881>
12. Marini I, Uzun G, Jamal K, Bakchoul T (2022) Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias. *Haematologica* 107:1264–1277. <https://doi.org/10.3324/haema.tol.2021.279484>
13. Russell L, Holst LB, Kjeldsen L et al (2017) Risks of bleeding and thrombosis in intensive care unit patients with haematological malignancies. *Ann Intensive Care* 7:119. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0341-y>
14. Carini FC, Angriman F, Scales DC et al (2024) Venous thromboembolism in critically ill adult patients with hematologic malignancy: a population-based cohort study. *Intensive Care Med* 50:222–233. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07287-2>
15. Wu S, Chen Q, Pan J, Zhou A (2022) Platelet transfusion and mortality in patients with sepsis-induced thrombocytopenia: a propensity score matching analysis. *Vox Sang* 117:1187–1194. <https://doi.org/10.1111/vox>.
16. van Baarle F, van de Weerd EK, van der Velden WJFM et al (2023) Platelet transfusion before cvc placement in patients with thrombocytopenia. *N Engl J Med* 388:1956–1965. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214322>