

Средний объем тромбоцита как предиктор летальности у пациентов с тяжелой госпитальной пневмонией

В.С. Афончиков^{1,2}, А.В. Василицына^{1,2}, В.А. Волчков^{1,3}, Д.Г. Ларин¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Mean platelet volume as a predictor of mortality in patients with severe hospital pneumonia

V. Afonchikov^{1,2}, A. Vasilitsyna^{1,2}, V. Volchkov^{1,3}, D. Larin¹

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine

³ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Введение. Госпитальная пневмония является одной из ведущих причин смерти пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Актуальными проблемами при лечении пациентов с госпитальной пневмонией являются оценка прогноза, критерии тяжести, диагностические маркеры течения заболевания. В патогенезе многих заболеваний, в процессах воспаления и иммунитета тромбоциты как основные клетки гемостаза играют важную роль. Средний объем тромбоцита (mean platelet volume — MPV) отражает тяжесть течения заболевания и имеет прогностическое значение. **Цель исследования:** изучить изменение параметра MPV у пациентов с тяжелой госпитальной пневмонией и оценить его прогностическое значение. **Материалы и методы исследования.** В исследование включены 45 пациентов с диагнозом «тяжелая госпитальная пневмония», которые были разделены на две группы — выжившие и умершие; средний срок госпитализации составил 16 (7–32) сут. В 1-ю группу включено 27 выживших пациентов, во 2-ю группу — 18 умерших. Проводился комплекс лабо-

раторных исследований для оценки состояния системы гемостаза. Выполнялись клинический анализ крови и определение морфологических параметров тромбоцитов (средний объем тромбоцитов, содержание крупных тромбоцитов, тромбокрит, ширина распределения тромбоцитов). **Результаты.** У пациентов обеих групп наблюдалось увеличение MPV в первые дни заболевания. При последующих измерениях на 5-е сутки заболевания и при исходе заболевания MPV оставался существенно выше в группе умерших пациентов. **Выводы.** MPV отражает активность тромбоцита и по результатам исследования имеет прогностическое значение. Увеличение MPV (разница в значении показателя при поступлении и при исходе) связано с ухудшением прогноза.

Ключевые слова: сепсис; коагулопатия; средний объем тромбоцита; гиперкоагуляция; активация тромбоцитов

Summary

Background. Hospital-Acquired Pneumonia is one of the leading cause of death among the ICU patients. The most important questions related to treatment of patients with

Pneumonia are determination of prognostic factors, the severity criteria and diagnostic markers of disease duration. Platelets, as basic cells of hemostasis play a significant role in inflammation and immunity as a trigger in pathogenesis of many diseases. Mean platelet volume (MPV) reflects the severity of illness's outcome and might have and prognostic value. **The aim of the study** — to determinate the dynamic of MPV assessment in patients with Hospital-Acquired Pneumonia and its prognostic value. **Materials and methods.** A 45 patients with confirmed diagnosis of Hospital-Acquired Pneumonia with average hospital duration of 16 days (7–32) were divided in two groups according to the outcome of illness. Group 1 included 27 of survived patients, while group 2 consisted of 18 deceased patients. The complex laboratory tests were performed in order to assess the coagu-

lation system. The Complete Blood Count panel and determination of morphological characteristics of platelets (MPV, platelet large cell ratio (P-LCR), platelet distribution width (PDW)). **Results.** The increase of MPV registered in first days of disease has been noted in both groups. Although in repeated measurements shown that MPV was more increased in group of deceased patients and it has been high throughout all period of hospitalisation. **Conclusions.** MPV reflects the activity of platelets and most probably it has a prognostic value. The increase of MPV (as the Δ in MPV level at admission and discharge from hospital) might be related to worsen of outcome in patients with Hospital-Acquired pneumonia.

Keywords: sepsis, coagulopathy; MPV; hypercoagulation; platelets activation

Введение

Несмотря на совершенствование методик лечения, появление новых антибактериальных препаратов и возможности современных аппаратов ИВЛ, госпитальная пневмония остается одной из ведущих причин смерти пациентов в ОРИТ [1, 2]. Госпитальной пневмонией считаются случаи ее развития через 48 ч после пребывания в стационаре. Выявление пациентов с тяжелым течением пневмонии, раннее распознавание осложнений позволят улучшить результаты лечения. Предложены различные шкалы оценки тяжести состояния пациентов (PORT — Pneumonia Outcomes Research Team, SMART-COP — systolic blood pressure, multilobar infiltration, albumin, respiratory rate, tachycardia, confusion, oxygenation, pH и др.). Однако универсального прогностического маркера течения пневмонии в настоящее время не предложено.

В патогенезе многих заболеваний, процессах воспаления и иммунитета тромбоциты как основные клетки гемостаза играют важную роль [3]. Они имеют способность изменять свою структуру и форму в ответ на поступающие гуморальные сигналы. Средний объем тромбоцита (mean platelet volume — MPV) отражает размер клетки и количество гранул в тромбоците; параметр определяется автоматическими гематологическими анализаторами методом проточной цитометрии и указывается при выполнении клинического анализа крови. Нормальное значение MPV составляет 7,5–11,5 фемтолитр (фл) [4]. Увеличение объема и размера тромбоцита отражает развитие протромботического состояния [5]. В ряде исследований показано, что изменения MPV ассоциированы с повышением летальности при таких заболеваниях, как инфаркт миокарда, сахарный диабет, сепсис, онкологические заболевания [6–8]. Исследователи пред-

полагают, что MPV лучше отражает функцию тромбоцитов, чем просто определение их количества, так как увеличение MPV предполагает повышение продукции и активацию тромбоцитов [9, 10].

Цель исследования

Целью исследования является изучение изменения параметра MPV у пациентов с тяжелой госпитальной пневмонией и оценка его прогностического значения.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование — изучены данные о пациентах с цереброваскулярной патологией, находившихся в ОРИТ городского септического центра НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с 2016 по 2019 г. В исследование включены пациенты с диагнозом «тяжелая госпитальная пневмония», длительность пребывания в ОРИТ которых составила более 72 ч. Критериями исключения являлись: тромбоцитопения тяжелой степени (менее $50 \times 10^9/\text{л}$), трансфузия тромбоконцентрата, гематологические заболевания. Учитывались сопутствующие заболевания, длительность ИВЛ, использование вазопрессорной поддержки, лабораторные показатели.

Проводился комплекс лабораторных исследований для оценки состояния системы гемостаза. Образцы венозной периферической крови собирались в вакуумные пробирки с использованием стабилизатора ЭДТА. Клинический анализ крови и определение морфологических параметров тромбоцитов (средний объем тромбоцитов, содержание крупных тромбоцитов, тромбоцитрит, ширина распределения тромбоцитов) проводились на гематологическом анализаторе Sysmex XS-1000i. Показатель MPV регистрировался на

1-й, 5-й день заболевания и при исходе заболевания (выписка/смерть пациента), рассчитывались значения Δ MPV_{день1-день5} и Δ MPV_{день1-исход}. Оценка тяжести состояния проводилась с использованием шкал APACHE II (Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [11].

Диагностика тяжелой госпитальной пневмонии проводилась с использованием следующих критериев:

- возникновение клинических симптомов через 48 ч и более после госпитализации в стационар;
- наличие признаков ССВР (лихорадка или гипотермия, количество лейкоцитов, ЧСС, ЧДД);
- появление кашля с продукцией мокроты;
- дыхательная недостаточность, появление хрипов при аускультации, показатели газового состава артериальной крови;
- наличие инфильтрации при рентгенологическом исследовании грудной клетки.

В исследование включено 45 пациентов, которые были разделены на две группы — выжившие и умершие; средний срок госпитализации составил 16 (7–32) сут. В 1-ю группу включено 27 выживших пациентов, во 2-ю группу — 18 умерших.

Статистический анализ проведен с помощью программ SPSS Statistic 17.0 и Microsoft Excel 2010. Учитывая ненормальный характер распределения, данные представлены как медиана (квартиль 1 — квартиль 3) — Me (Q1–Q3). Различия между группами оценивали с применением непараметрического критерия Манна–Уитни. Критическим уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общие данные, характеризующие группы пациентов, представлены в табл. 1. Показатели, оценивающие тяжесть состояния, существенно различались между группами, что обусловлено дизайном исследования.

Лабораторные показатели и данные газового состава артериальной крови, отражающие степень дыхательной недостаточности, представлены в табл. 2. Пациенты 1-й группы имеют менее выраженные нарушения параметров газообмена, что указывает на более благоприятное течение тяжелой госпитальной пневмонии.

Таблица 1

Общая характеристика групп пациентов

Параметр	Выжившие (n=27)	Умершие (n=18)	p
Возраст, лет	49 (38–55)	59 (54–64)	0,498
APACHE II, баллы	18,4 (15,6–23,9)	21,8 (17,6–28,2)	0,001
SOFA, баллы	5,5 (4–7,5)	7,5 (6,2–9,7)	0,002
Количество дней в ОРИТ	15 (7–19)	24 (8–32)	0,076
Интубация трахеи, количество пациентов	17 (63%)	15 (83%)	0,061
Длительность искусственной вентиляции легких, дни	9 (6–13)	19 (9–25)	0,043
Проведение вазопрессорной поддержки, количество пациентов	12 (44%)	12 (66%)	0,028
Сопутствующая патология:			
сахарный диабет	3 (11%)	4 (22%)	0,765
ишемическая болезнь сердца	4 (15%)	5 (28%)	0,698
заболевания желудочно-кишечного тракта	5 (19%)	–	–

Таблица 2

Сравнение лабораторных показателей в исследуемых группах

Параметр	1-я группа, выжившие (n=27)			2-я группа, умершие (n=18)			p*
	1-е сутки	5-е сутки	при исходе	1-е сутки	5-е сутки	при исходе	
MPV, фл	11,1 (10,6–11,8)	10,5 (9,4–11,5)	9,8 (9,3–10,3)	11,6 (10,5–12,9)	11,5 (10,5–12,2)	11,0 (9,7–11,7)	0,041
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	231 (189–264)	249 (193–301)	255 (162–320)	219 (153–276)	239 (176–278)	308 (187–453)	0,096
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13,6 (11,2–14,8)	15,3 (12,9–15,9)	9,7 (8,3–10,4)	14,4 (13,5–15,1)	16,0 (14,8–17,2)	15,1 (14,3–18,0)	0,139
PaO ₂ /FiO ₂	299 (228–336)	254 (207–329)	355 (304–387)	253 (200–315)	216 (183–270)	212 (192–257)	0,044

* p-критерий рассчитан для параметров при исходе заболевания.

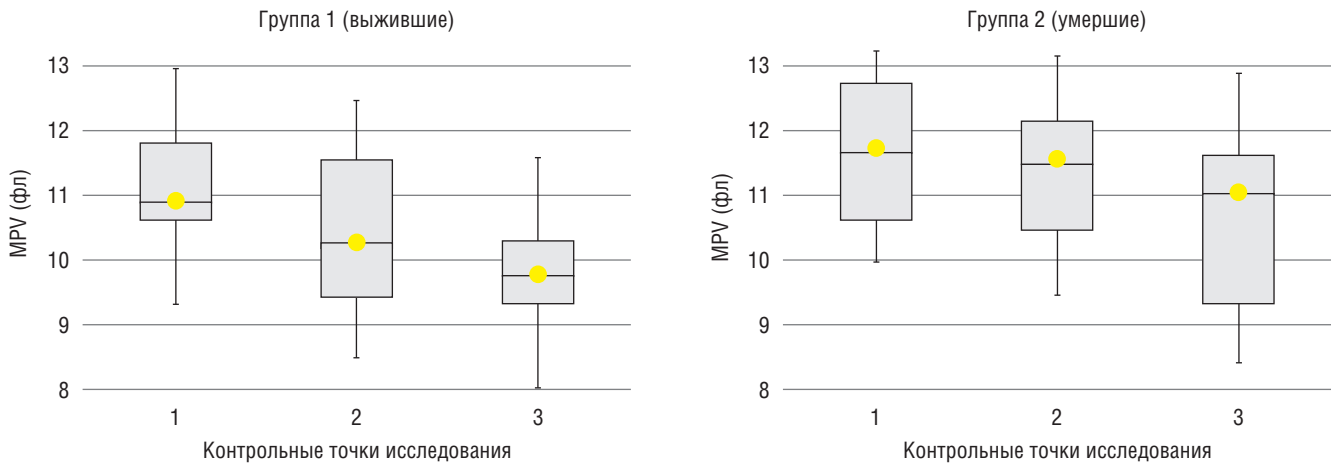


Рисунок. Изменение показателя MPV на 1-е сутки, 5-е сутки и при исходе заболевания

На рисунке представлено среднее значение MPV у пациентов исследуемых групп и его изменение с течением времени. У пациентов обеих групп наблюдалось увеличение MPV в первые дни заболевания по сравнению с нормальным значением. При измерении на 5-й день заболевания и при выписке MPV оставался существенно выше в группе умерших пациентов. MPV в группе выживших пациентов снижался при регрессировании заболевания.

Обсуждение результатов

Тромбоциты, как часть клеточного звена системы гемостаза, имеют множество различных функций [12]. Известна их роль в процессе воспаления — тромбоциты предотвращают распространение патогена путем блокады микроциркуляторного русла. Тромбоциты экспрессируют различные рецепторы иммунных клеток, такие как Toll-like receptor (TLRs), которые распознают структуры микроорганизмов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, PAMP) и множество других молекул адгезии, что обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с различными иммунными клетками. Сообщается о способности тромбоцитов напрямую влиять на активность лейкоцитов, повышая экспрессию молекул адгезии, запускать дегрануляцию нейтрофилов и усиливать фагоцитоз [13]. Таким образом, наличие воспаления и активация

тромбоцитов сопровождаются развитием протромботического состояния.

Тромбоциты содержат секреторные гранулы, от количества которых зависит объем тромбоцита, поэтому большие тромбоциты содержат большее количество гранул и являются более активными. При активации тромбоцит меняет дисковидную форму на сферическую, что также увеличивает его объем.

Увеличение MPV и содержания крупных тромбоцитов позволяет предположить наличие повышенной продукции тромбоцитов и их активацию в ответ на чрезмерное потребление тромбоцитов в ходе воспалительного процесса [14]. Во многих клинических исследованиях показана взаимосвязь между увеличением MPV и повышением частоты тромбоэмболических осложнений [15].

Выводы

Проведенное исследование свидетельствует о наличии взаимосвязи между увеличением MPV и исходом заболевания у пациентов с госпитальной пневмонией. Рост значения MPV вследствие активации тромбоцитов под влиянием провоспалительных агентов приводит к микроциркуляторным нарушениям и развитию протромботического состояния с увеличением риска фатальных исходов.

Список литературы

1. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство 2016: 176. [Gelfand B.R., Protsenko D.N., Belotserkovsky B.Z. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines. 2nd ed. revised. and add. M.: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo» 2016: 176 (In Russ.).]
2. Бедило Н.В., Воробьева Н.А., Исмаилова Н.В., Вещагина Н.А. и др. Оценка некоторых показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с внебольничной пневмонией. Анестезиология и реаниматология 2014; (1): 33–38. [Bedilo N.V., Vorob'eva N.A., Ismailova N.V., Veshchagina N.A. et al. Evaluation of some indicators of hemostasis and endothelial dysfunction in patients with community-acquired pneumonia. Anesteziologiya i reanimatologiya 2014; (1): 33–38 (In Russ.).]

- Noris P., Melazzini F., Balduini C.L. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets* 2016; 27 (7): 607–612. doi.org/10.1080/09537104.2016.1224828.
- Rahul P.N. Mean Platelet Volume and Its Outcome in Severe Sepsis — A Hospital Based Study. *JMSCR* 2018 Mar; 6 (3): 1210–1218. doi.org/10.18535/jmscr/v6i3.198.
- Davis R.P., Miller-Dorey S., Jenne C.N. Platelets and coagulation in infection. *Clinical & Translational Immunology* 2016; Vol. 5: e89. doi.org/10.1038/cti.2016.39.
- Hase T., Sirajuddin S., Maluso P., Bangalore R., DePalma L., Sarani B. Platelet dysfunction in critically ill patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017; 28 (6): 475–478. doi: 10.1097/MBC.0000000000000625.
- Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017; 149: 38–44. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
- Wang Y., Ouyang Y., Liu B., Ma X., Ding R. Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: A narrative review. *Thromb Res.* 2018; 166: 28–36. doi: 10.1016/j.thromres.2018.04.007.
- Retter A., Barrett N.A. The management of abnormal haemostasis in the ICU. *Review Article. Anaesthesia* 2015; 70 (1): 121–127. doi.org/10.1111/anae.12908.
- Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности — возможности современной диагностики и перспективы. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория* 2013; (1): 20–23. doi: 10.18411/d-2016-062. [Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkina L.P. The state of thrombotic readiness — the possibilities of modern diagnosis and prospects. *Meditsinskii alfavit. Sovremennaya laboratoriya* 2013; (1): 20–23 (In Russ.).]
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A. et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.* *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 304–377. doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6.
- Smyth S.S., Mcever R.P., Weyrich A.S., Morrell C.N. et al. Platelet functions beyond hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009; 7: 1759–1766. doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x.
- Claushuis T., Vught L.A., Scicluna B.P., Wiewel M.A. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood* 2016; 127 (24): 3062–3072. doi.org/10.1182/blood-2015-11-680744.
- Volchikov V., Mikheeva A., Afonchikov V., Volchkova E. Morphological characteristics of platelets in patients with severe sepsis. E-supplement of the *European Journal of Anaesthesiology* 2018; 35 (56): 12APO3-3.
- Sansanayudh N., Anothaisintawee T., Muntham D., McEvoy M., Attia J., Thakkinian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2014; 175 (3): 433–440. doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.028.

Поступила в редакцию 12.09.2019 г.

Сведения об авторах:

Афончиков Вячеслав Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе; 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3; e-mail: shwalbe262@mail.ru; ORCID 0000-0003-4851-0619;

Василицына Анастасия Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: an.v.mikheeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-8275-5583;

Волчков Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: volchkovva@mail.ru; ORCID 0000-0002-5664-7386;

Ларин Дмитрий Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Введенской городской клинической больницы; 191180, Санкт-Петербург, Лазаретный пер., д. 4; e-mail: doctor32.65@mail.ru; ORCID 0000-0001-6740-9001.

Подробнее с журналом можно ознакомиться на сайте журнала

<http://med-alyans.ru/index.php/ma>

Правила для авторов размещены на страничке «Для авторов»

<http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/about/submissions>