

Vérképzőrendszeri eltérések és koagulációs zavarok közösségben szerzett pneumoniához társuló szepszisben

BOZÓKY GÉZA, RUBY ÉVA, MOHOS ANDREA

HEMATOPOIETIC ABNORMALITIES AND COAGULOPATHY IN COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED SEPSIS

A szepszissel szövődött, közösségben szerzett pneumoniában a sokszervi funkciózavar mellett gyakorta jelentkeznek különböző súlyosságú vérképzőrendszeri eltérések és a haemostasisrendszer zavarai. A 2012–2020 közötti időszakban 1826 betegben kórisméztünk közösségben szerzett pneumoniát, közülük 218 esetben a jellegzetes klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések alapján szepszis kialakulását észleltük. Ezen septicus betegeinkben vizsgáltuk az anaemia előfordulásának gyakoriságát, súlyosságát, a fehérvérsejtek mennyiségi és minőségi változásait, a thrombocyták számbeli eltéréseit, valamint az alvadási rendszerben bekövetkezett kóros irányú történéseket. Szeptikus betegeinkben a leggyakoribb jellegű vérképzőrendszeri eltérésnek az anaemia ($n = 159$) és a leukocytosis ($n = 151$) bizonyult. Extrém fokú leukocytosis (fehérvérsejtszám $> 50000/\mu\text{l}$) hat esetben kórisméztünk. A fehérvérsejtszám csökkenését (leukopenia, agranulocytosis) 34 betegben észleltük. Három esetben igazolódott leukemoid reakció: a leukocytosis mellett a perifériás vérképben kifejezett balra tolt fehérvérsejtszeri eltérések, valamint myelocyták, metamyelocyták voltak láthatók, néhány atípusos myeloid sejt jelenléte mellett. Egy betegben a Jamshidi-módszerrel végeztünk cristiabiopsziát, mivel a perifériás vérképben súlyos fokú pancytopenia igazolódott. A cristiabiopszia szövettani feldolgozása, értékelése myelodysplasiás jellegű csontvelőeltéréseket igazolt. Szeptikus betegeinkben vizsgálva a thrombocyták mennyiségi változásait, a thrombocytopenia előfordulása dominált ($n = 82$).

In patients with community acquired pneumonia associated sepsis, there are emerging frequently hematopoietic changes and disturbed haemostasis of varying severity as a part of the multiorgan dysfunctions. Between 2012 and 2020, we diagnosed community acquired pneumonia in 1826 patients. Among them, we recognised 218 cases of developing sepsis with typical symptoms and laboratory changes. In these septic patients, we registered the frequency and severity of anaemia, the quantitative and qualitative changes of leucocytes, the numerical abnormalities of platelets, and the pathologic haemostasis. The septic patients' most frequent hematopoietic disorders were anaemia ($n=159$) and leucocytosis ($n=151$). Extremely severe leucocytosis (white blood cell count $>50000/\text{micro-litre}$) was diagnosed in six patients. Decreased leucocyte count (leucopenia, agranulocytosis) was detected in 34 cases. There were three cases of leukemoid reaction: in prevalent leucocytosis we observed myelocytes, metamyelocytes and some atypical myeloid cells in the peripheral blood. In one patient crista biopsy was performed with Jamshidi technic, due to severe pancytopenia in the peripheral blood count. The histology of the crista biopsy revealed myelodysplastic bone marrow characteristics. In our patients with sepsis, concerning the number of platelets, the thrombocytopenia dominated ($n=82$).

**közösségben szerzett pneumonia,
szepszis,
mennyiségi és minőségi vérképzőrendszeri
eltérések,
alvadási rendszer zavarai**

**community acquired pneumonia,
sepsis,
quantitative and qualitative hematologic
changes,
disorders of the haemostasis**

dr. BOZÓKY Géza (levelező szerző/correspondent), dr. RUBY Éva, dr. MOHOS Andrea: Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház, Kecskemét, Tüdőbelgyógyászati Osztály/Bács-Kiskun County Hospital, Department of Pulmonology and Internal Medicine; H-6000 Kecskemét, Nyíri u. 38. E-mail: bozokyg@freemail.hu

Érkezett: 2023. április 25. Elfogadva: 2023. június 30.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0355>

A szepszis a fertőző képességgel bíró mikroorganizmus és az általa megfertőzött szervezet immun-, inflammatios és koagulációs rendszere közötti interakció eredményeként következik be (1, 2). A szervezet fertőzésre adott válaszreakciói és az infekciót kiváltó kórokozó gyulladást előidéző hatása a meghatározó jelentőségű patogenetikai tényező a szepszis kialakulásában (1). A szervezetbe behatoló kórokozók a szepszist nem közvetlen módon idézik elő, hanem a macrophagokra, leukocytákra, monocytákra és a kiserek endotheliumára hatva endogén mediátorok fokozott termelődésének és felszabadulásának az elősegítésével (1–4). A komplex patológiás történések következtében a parenchymás szervek microvasculaturájának a károsodása jön létre, miáltal sokszervi funkciózavar (MODS) alakulhat ki, súlyosabb kórformákban pedig sokszervi elégtelen működés tünetei jelentkezhetnek (1, 2, 5). A sokszervi funkciózavar mellett, azzal egyidejűleg a vérképzőrendszer minden elemében és a koagulációs szisztémában is alapvető változások következnek be, melyek jelezhetik a szepszis súlyosságát, befolyást gyakorolnak annak súlyosságára és lefolyására, és hatással vannak a gyógyhajlamra is (3). 1826, igazolt CAP miatt osztályunkon kezelt beteg retrospektív vizsgálatát végeztük el. A CAP jellemző eltéréseinek elemzése mellett arra kerestünk választ, hogy milyen gyakorisággal társul szepszis a pneumoniához, s melyek a szepszis kórfolyamatok jellegzetességei és súlyossági fokozatai. A szepszisben szenvedő betegekben előforduló vérképzőrendszeri eltérések mennyiségi és minőségi jellemzőit, valamint a koagulációs rendszer kóros irányú változásait elemeztük, értékeltük. Korábbi munkánkban beszámoltunk a szepszis klinikai megjelenésével kapcsolatos tapasztalatainkról (2), valamint a pulmonalis infekciókhoz társuló vérképzőrendszeri eltérésekről (6). Jelen közleményünkben a CAP-hoz társuló, szepszisben előforduló vérképzőrendszeri anomáliák jellegzetességeit és koagulációs zavarait taglaljuk.

Szepszissel szövődött, közösségben szerzett pneumonia klinikai jellemzői és a vérképzőrendszer elemeinek vizsgálata

2012–2020 közötti időszakban közösségben szerzett pneumonia (CAP) kórisméjével osztályunkon kezelt betegek dokumentációit elemeztük. A retrospektív vizsgálatok alapján 1826

RÖVIDÍTÉSEK

CAP: közösségben szerzett pneumonia
 CRP: C-reaktív protein
 CURB-65: tudatállapot változása, szérum-urea-nitrogén, légzésszám, vérnyomás, életkor
 DIC: disszeminált intravasculáris koaguláció
 FVS: fehérvérsejt
 Hb: hemoglobin
 HUS: haemolyticus uraemiás szindróma
 ISTH: Nemzetközi Thrombosis és Hemostasis Társaság
 MODS: sokszervi funkciózavar szindróma
 PSI: pneumonia súlyossági index
 qSOFA: lépcsőzetes szervi elégtelenség gyors vizsgálata
 SOFA: lépcsőzetes szervi elégtelenség vizsgálata
 SIRS: szisztémás gyulladásos válasz szindróma
 TTP: thromboticus thrombocytopeniás purpura
 VVT: vörösvérsejt

1. táblázat. Mellkasröntgen-felvételeken észlelt eltérések közösségben szerzett pneumoniában (n = 1826)

Radiológiai eltérések	Betegszám (n/%)
Egyoldali egy tüdőlebenyi érintettség	426/23
Egyoldali több tüdőlebenyi infiltrátum	372/20
Bilaterális több tüdőlebenyi beszűrődés	315/17
Teljes egyoldali tüdőfedettség	268/14
Pleuralis fluidum megléte	213/5
Kavitáció	96/5

beteg kórtörténete bizonyult feldolgozásra alkalmasnak. Minden esetben kétirányú mellkasröntgen-felvétel igazolta a CAP fennállását. A röntgenfelvételeken ábrázolódó eltéréseket összefoglaló 1. táblázatból kiolvasható, hogy a betegek többségében kiterjedt pneumonia igazolódott. Az általános klinikai tünetek közül a láz, a nehézlégzés, a mellkasi fájdalom, a köhögés és nagyfokú gyengeség bizonyult a leggyakoribbnak (2. táblázat). A 3. táblázatban a jellemző klinikai tüneteket és laboratóriumi eltéréseket foglaltuk össze: hipotenzió, tachycardia, tachypnoe, alacsonyabb oxigénszaturáció, vércukor- és CRP-szint-emelkedés, leukocytosis

volt a leggyakoribb. A pneumonia kórismézésével egyidejűleg meghatároztuk a kórfolyamatok súlyossági fokozatát a CURB-65 és a PSI alapján (2, 7). A PSI szerint 708 beteg a mérsékelt súlyos II–III. stádiumú csoportba (70–90 pont) tartozott, 1128 eset pedig a kedvezőtlen klinikai stádiumú, IV–V. kategóriába volt sorolható (91–130 pont). Az 1826 beteg közül 436 esetben történt komputertomográfiás angiográfia az emelkedett D-dimer-érték, a haemoptoe, a sinus tachycardia, a pitvarfibrillációs tachyarrhythmia miatt. 184 esetben akut nem masszív pulmonalis embolia igazolódott. Ennek következtében 1102, CAP-ban szenvedő beteg további vizsgálatát végeztük.

A *szeptikus betegek* súlyossági állapotának meghatározása a korábbi években az SIRS definíciója alapján történt, melyet a hiperventiláció ($\text{PaO}_2 < 32$ Hgmm), tachycardia, magas láz, valamint a leukocytosis vagy leukopenia jellemez (8). Ezen korábbi ajánlás három súlyossági kórformát különít el: szepszis = SIRS + infekció; súlyos szepszis = SIRS + infekció + szervi diszfunkció; szeptikus sokk = súlyos szepszis + hipotenzió (adekvát folyadékpótlás ellenére) (8, 9). A 2016-ban megtartott nemzetközi konszenzuskonferencia ajánlása szerint („Sepsis = 3”) lokális infekció (akut gyulladással járó kórfolyamat); szepszis (infekció + szervi elégtelenség); szeptikus sokk (szepszis + refrakter hipotenzió + emelkedett szérumlaktátszint) különíthető el (10). A sokszervi diszfunkció meghatározását a qSOFA kritériumok (légzésszám $> 22/\text{min}$, megváltozott mentális status és hipotenzió), valamint a SOFA értékelése alapján javasolt végezni (9, 10): a SOFA-score respiratorikus, cardiovascularis, hepaticus, renalis, neurológiai és koagulációs rendszerek diszfunkcióját vizsgálja és pontozza (9).

Az 1102 beteg közül a súlyossági fokozat meghatározása alapján 32 betegben *szeptikus sokk* igazolódott, ezen betegeket a Központi Intenzív Osztályra áthelyeztük, a további kezelésük ott folytatódott. 218 esetben típusos szepszis klinikai tüneteit és laboratóriumi jellegzetességeit észleltük. Az általános klinikai tünetek (láz, mellkasi fájdalom, nehézlégzés, köhögés, nagyfokú gyengeség, elesettség) mellett a szepszis kialakulására utaló jellemzőket figyeltünk meg (4. táblázat): a hipotenzió, magas légzésszám, csökkent oxigénszaturáció, emelkedett CRP- és plazmaprocalcitonin-érték volt a leggyakoribb. Az antibiotikum-kezelés elkezdése előtt végeztünk hemokultúrát, és 86 szeptikus betegben igazolódott patogén kórokozó: a leggyakoribbnak a *Streptococcus pneumoniae*

2. táblázat. Általános klinikai tünetek közösségben szerzett pneumoniában, betegeinkben

Általános klinikai tünetek	Betegszám (n = 1826)
Életkor	66,8 / 44–82
Nemek	nő: 873, férfi: 951
Láz	1588
Hidegrázás	690
Mellkasi fájdalom	1324
Köhögés, köpetürítés	1382
Általános tünetek (gyengeség, fogyás, étvágytalanság)	1296
Tudatzavar	395

3. táblázat. Jellemző klinikai tünetek közösségben szerzett pneumoniában, betegeinkben (n = 1826)

Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések	Eredmények
Láz ($^{\circ}\text{C}$)	38,8 (38,6–39,6)
Pulzusszám/perc	118 (94–132)
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	108 (69–138)
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	68 (64–86)
Légzésszám/perc	28 (22–36)
Oxigénszaturáció (%)	86 (80–92)
Vércukorszint (mmol/l)	9,6 (6,6–14)
Ureanitrogén-szint (mmol/l)	12 (9,4–17,0)
Fehérvérszám (μl)	13 400 (11 000–17 600)
Hemokultúra-pozitivitás	n = 367

4. táblázat. Jellemző klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések szepszissel szövődött közösségben szerzett pneumoniában, betegeinkben (n = 218)

Klinikai tünetek	Betegszám (n = 218)
Láz $> 38,5$ ($^{\circ}\text{C}$)	179
Hypothermia < 36 ($^{\circ}\text{C}$)	14
Pulzusszám $> 90/\text{min}$	189
Tachypnoe: légzésszám $> 30/\text{min}$	176
Hipotenzió: szisztolés RR < 90 Hgmm	138
Hipotenzió: diasztolés RR < 60 Hgmm	92
Artériás hypoxaemia: $\text{PaO}_2 < 80$ Hgmm	159
C-reaktív protein (mg/l)	168 (112–220)
Plazmaprocalcitonin (μl/l)	4,6 (1,6–10)
Szérumurea-nitrogén (mmol/l)	14 (10–19,6)
Vércukor (mmol/l)	10,8 (8,2–18,9)
Alterált mentális státusz	97
Pozitív hemokultúra*	86

*A részletek a szöveges részben olvashatók.

5. táblázat. Vérbérendszerei eltérések szeptiszis klinikai tüneteivel járó betegeinkben

Klinikai tünetek	Betegszám (n = 218)
Anaemia	
Hemoglobin < 120/g (83–114)	159
hypochrom microcytaer	72
normochrom normocytaer	112
vérvesztéses	21
B ₁₂ -vitamin-hiány	11
haemolyticus	2
Fehérvérsejt-eltérések	
leukocytosis: FVS > 12 000/μl	151
extrém leukocytosis: FVS > 50 000/μl	6
leukemoid reakció	3
leukopenia: FVS: < 1800/μl	29
agranulocytosis FVS <500/μl	4
Thrombocytaek eltérései	
thrombocytosis: THR>400 000/μl	58
thrombocytopenia: THR < 100 000/μl	82
Csontvelői rendellenesség	
myelodysplasiás jellegű csontvelőkép	
Coagulopathia	
disszeminált intravascularis koaguláció	

THR: thrombocytaek

(n = 38), a *Haemophylus influenzae* (n = 13) és a *Staphylococcus aureus* (n = 11), bizonyult. A többi esetben közel egyforma gyakorisággal észleltünk *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* és *Legionella pneumophyla* által okozott infekciót. Szeptikus betegeinkben elemeztük a társbetegségek fennállását is. A 218 beteg közül 149 esetben fordult elő már korábban kórismézett és kezelt megbetegedés: a különböző cardiovascularis kórképek (n = 36), a COPD (n = 32), valamint a korábban kezelt malignus megbetegedések (n = 22) fordultak elő leggyakrabban. Kisebb számban észleltük a diabetes mellitus (n = 20), a májbetegségek (n = 15) és neurológiai kórfolyamatok (n = 17) mint társbetegségek fennállását.

A 218 szeptikus betegben vizsgáltuk a *vérbérendszerei működésére* utaló eltéréseket: minden esetben hetente legalább két alkalommal értékeltük a hemoglobin- és hematokritértéket, a VVT-számot, a mennyiségi és minőségi FVS-eltéréseket, a thrombocytaek számbeli változásait, valamint az alvadási rendszer működését jelző laboratóriumi értékeket (protrombinidő, parciális tromboplasztinidő, szérumfibrinogén, D-dimer) is. Amennyiben a vérbérendszerei értékek súlyosfokú eltérést jeleztek, a monitorizálást

naponként folytattuk. Meghatároztuk a szérumvas-, folsav- és B₁₂-értékeket, az öszsvaskötő kapacitást, a transzferrinszintet, és a direkt és indirekt Coombs-tesztet is.

A szeptikus betegek kezelésében meghatározó jelentőségű az antibiotikum megfelelő megválasztása: betegeinkben az antibiotikum-kezelés alapvető szempontja volt, hogy az empirikusan alkalmazott gyógyszer hatásos legyen mind a Gram-pozitív, mind pedig a Gram-negatív kórokozók, valamint az „atípusos” mikrobák ellen is. Hemokultúra-pozitivitás eseteiben kizárólag célzott antibiotikum-kezelést alkalmaztunk. Emellett szükség szerinti folyadék- és elektrolitpótlást, a szénhidrát-anyagszere korrekcióját, nem invazív oxigénkezelést, a sav-bázis eltérések rendezését végeztük, preventív LMWH-kezelést alkalmaztunk. Vesepótló kezelésre átmenetileg négy esetben volt szükség.

Vérbérendszerei eltérések szeptikus klinikummal járó betegeinkben

Szeptikus betegeinkben elvégzett vizsgálatok szerint leggyakoribbnak az *anaemia* bizonyult (n = 159,73%) (5. táblázat). Az esetek nagyobb hányadában (n = 91) kifejezett anaemiát észleltünk, a hemoglobintérték 83–100 g/l között volt. Az anaemia 112 betegben normochrom-normocytás jellegű volt, 72 betegben pedig hypochrom-microcytás vérszegénységet találtunk, mely esetekben alacsony szinten volt a szérumvasérték (2–5 μmol/l). Tizenegy esetben B₁₂- és folsavhiány is hozzájárult az anaemia kialakulásához. Huszonegy betegben okkult gastrointestinalis vérzés (ulcerosus oesophagitis, ventricularis eróziók) fokozta az anaemiát. Haemolyticus anaemia két esetben igazolódott.

A *fehérvérsejtek* mennyiségi és minőségi eltéréseinek vizsgálata során az esetek jelentős részében (n = 151, 69%) változó mértékű leukocytosist (FVS-szám 12 000–19 000/μl) észleltünk. Közülük hat betegben extrém fokú volt a leukocytosis (FVS > 50 000/μl), s a perifériás minőségi vérképben kifejezett balra tolt eltéréseket figyeztünk meg. Három betegben leukemoid jellegű minőségi vérképtelérések igazolódtak: 3–5%-ban myelocytákat, metamyelocytákat látunk, s elvéve 1-1 atípusos formátumú myeloid sejt is megfigyelhető volt. Ezen esetekben a FVS-szám meghaladta a 20 000/μl értéket. Leukopeniát (FVS < 1800/μl) 29 betegben, agranulocytosist (FVS < 500/μl) pedig négy esetben észleltünk. Egy szeptikus betegben súlyos pancytopenia

miatt Jamshidi-módszer szerint cristabiopsziát végeztünk, melynek szövettani értékelése során myelodysplasiás jellegű csontvelői eltérések igazolódtak.

Mérsékelt fokú *thrombocytaszám*-emelkedést (400 000–600 000/ μ l) a szeptikus kórfolyamatok kezdeti szakaszaiban, 58 betegben észleltünk. Néhány nappal a szepszis kezdeti tüneteinek jelentkezése után azonban már kizárólag változó súlyosságú thrombocytopenia (40 000–80 000/ μ l) igazolódtott 82 betegben. Thrombocytopeniával közvetlen összefüggésbe hozható belszeri eredetű vérzéses komplikációt nem észleltünk.

A 218 szeptikus beteg közül hat esetben állítottuk fel a DIC kórisméjét (5. táblázat).

Az anaemia kialakulásának okai szepszisben

A szepszisben gyakran kialakuló *anaemia kórköri tanában* a fertőző ágens által kiváltott gyulladásnak van meghatározó patogenetikai szerepe (3). A szisztémás gyulladás hatására csökken az eritropoetin képződése, a VVT-k elősejtjeinek az eritropoetin érzékenysége a csontvelőben mérséklődik, miáltal ezen sejtek differenciálódási és proliferációs képessége visszaszorul, s az élettartamuk is csökken (4, 11). A szepszis a VVT-k deformabilitásának a csökkenését eredményezi, melynek következtében a viszkozitás fokozódik, a mikrocirkuláció és a szöveti perfúzió romlásával egyidejűleg az oxigéntranszport is károsodik (11). A szepszisben kialakuló anaemiát súlyosbíthatják a nemritkán előforduló okkult gastrointestinalis vérzések, amelyek a szérumvasszint további csökkenését eredményezik (12). A szepszis manifesztációját megelőzően kórismézett és kezelt krónikus megbetegedések (máj- és vesebetegségek, immunológiai folyamatok, tartós szteroidkezelés, daganatos betegségek, diabetes mellitus) is hozzájárulnak az anaemia súlyosbodásához (3).

Szeptikus betegekben észlelt anaemia mértéke összefüggésben volt a szepszis súlyosságával. A jelentős fokú anaemia szinte kivétel nélkül a PSI szerinti súlyos klinikai stádiumú (IV–V. kategória) betegekben fordult elő. A klinikai tapasztalatok és szakirodalmi adatok igazolják, hogy a szeptikus kórfolyamatok oki kezelése, valamint a hiányzó, vörsejtképzéshez szükséges faktorok pótlása (vas, folsav, B₁₂) az anaemia mértékének javulásához, majd pedig annak rendeződéséhez vezetnek. VVT-szuszpenzió alkalmazása kizárólag igen súlyos fokú anaemia (Hb < 85 g/l) eseteiben indokolt és szükséges.

A fehérvérsejtek mennyiségi és minőségi eltérései szepszisben

A súlyos infekciók által okozott pulmonális gyulladásos folyamatokban a mennyiségi jellegű FVS-eltérések dominálnak: az igen gyakran észlelhető *változó mértékű leukocytosis* a fokozott csontvelői sejtes aktivitás következménye (13). A csontvelőben a myeloid elősejtek érésének a folyamata felgyorsul, a proliferáció megsokszorozódik, ezáltal a perifériás keringésben nagyszámban jelennek meg az érett FVS-ek mellett éretlenebb myeloid sejtek is, melynek következtében kifejezetten balra tolt vérkép jellegzetességek figyelhetők meg (3, 13). *Extrém fokú leukocytosis* során jelentősen emelkedett FVS (50 000/ μ l) számot észlelünk. Azon esetekben, amikor a balra tolt perifériás vérképben éretlenebb FVS-elősejtek (myelocyták, metamyelocyták) mellett néhány százalékban atípusos morfológiájú sejtek is megjelennek, *leukemoid reakcióról* beszélhetünk (3, 13). A sokszínű, esetenként bizarrnak tűnő perifériás vérkép ellenére azonban a csontvelőkép intakt, patológiás sejtzapórat nem igazolható. Úgy látszik, hogy mind a perifériás *FVS-szám csökkenése* (leukopenia, agranulocytosis), mind pedig a myeloid elősejtek megjelenése esetén a szepszis kedvezőtlen kórlefolására lehet számítani (13).

Tudomásunk szerint első alkalommal tudtunk megfigyelni és igazolni szepszisben *myelodysplasiás jellegű csontvelői eltéréseket*: súlyos perifériás pancytopenia kialakulása miatt végeztünk cristabiopsziát, melynek révén nyert minta feldolgozása és elemzése igazolta ezen eltérést. A szepszis eredményes kezelése során a perifériás vérkép lassan, fokozatosan javult, majd pedig normalizálódott. Ezt követően újabb cristabiopsziát végeztünk a „de novo” myelodysplasiás szindróma kizárása céljából, amelynek során azonban sem mennyiségi, sem pedig minőségi jellegű csontvelőeltérések már nem igazolódtak.

Thrombocyták mennyiségi eltérései szepszisben, koagulációs zavarok elemzése

Szeptikus kórfolyamatok kezdeti szakaszaiban átmenetileg mérsékelt fokú thrombocytaszám-emelkedés fordult elő eseteinkben, a szepszis előrehaladtával azonban a *thrombocytopenia* kialakulása volt jellemző. Az irodalmi adatok alapján szepszisben 20%-os gyakorisággal jelentkezik thrombocytopenia, súlyos klinikai tünetekkel járó esetekben azonban 35–59%-ban fordul elő vérlemezkeszám-csökkenés (3, 14). Szepszis

6. táblázat. Szepszishez társuló coagulopathia (SIC) és a disszeminált intravasculáris koaguláció (DIC) jellemzői a Thrombosis és Haemostasis Nemzetközi Társaság (ISTH) ajánlása alapján (18)

Laboratóriumi eltérések	Pontok	SIC	DIC
Thrombocytaszám ($\times 10^9/l$)	2 1	<100 >100; <150	<50 >50; <100
FDP v. D-dimer	3 2 1	– – –	jelentős emelkedés mérsékelten emelkedett normál
Protrombinidő-INR	2 1	>1,4 >1,2; <1,4	>6 >3; <6
Fibrinogén (g/l)	1	–	<1
SOFA súlyossági index	2 1	>2 1	– –
Össz-súlyossági index		>4	>5

FDP: fibrinogén/fibrin degradációs produktum, INR: nemzetközi normalizált ráta, SOFA: lépcsőzetes szervi elégtelenség vizsgálata

következményeként a parenchymás szervek kis ereiben a sérült endotheliumhoz kötődő thrombocyták destrukciója és szekvesztrációja következik be mikroaggregátumok kialakulásával (3, 14, 15). A gyulladáshoz mediátorok fokozott képződése elősegíti a thrombocyták leukocytákkal történő interakcióját, amely kóros folyamat hatására a thrombocyták élettartama tovább csökken (14, 15). A thrombocytopenia kialakulásában az immunpatomechanizmus is lényeges: a thrombocytákhoz kötődni képes autoantitestek a destrukció révén tovább csökkentik a thrombocyták számát, élettartamát (16).

Szepszishez gyakran társulnak koagulációs eltérések is, melyek tovább súlyosbítják a szeptikus betegek klinikai állapotát és kedvezőtlen hatást gyakorolnak a gyógyhajlamra (17–20). A coagulopathiák közül a DIC kialakulásának a gyakorisága és jelentősége emelhető ki. A 218 szeptikus beteg közül hat esetben állítottuk fel a DIC kórisméjét (5. táblázat). Mindegyik betegben a szepszis legsúlyosabb klinikai megjelenésének időszakában észleltük a DIC kialakulását. Kivétel nélkül a szűrőcsatornából eredő tartós vérzés hívta fel a figyelmet a betegségre. Emellett fogínyvérzés, orrvérzés, haemoptoe és haematuria fordult elő eseteinkben. A laboratóriumi vizsgálati eltérések közül az igen alacsony thrombocytaszám ($<10\,000/\mu l$), a jelentősen megnyúlt protrombin- és parciális tromboplastinidő, alacsony fibrinogénszint, valamint a fibrin/fibrinogén degradációs produktumok (D-dimer) emelkedett értéke volt észlelhető DIC-ben szenvedő betegeinkben. Az ISTH által javasolt meghatározás szerint a DIC a koagulációs rendszer kifejezett

intravasculáris aktivációját jelenti, melynek következtében a parenchymás szervek kis ereiben multiplex microthrombusok alakulnak ki (18–20). A súlyos dekompenzált DIC eseteiben a szisztémás intravasculáris koaguláció kiváltotta sokszervi funkciózavar, valamint a véralvadási faktorok és thrombocyták felhasználódása következtében kialakuló haemorrhagiás jelenségek egyidejűleg jelentkeznek, hangsúlyozza az ISTH (18–20).

A haemostasis rendszerének thromboticus irányú eltolódásához a fibrinolysis folyamatának a gátlása és az antithromboticus hatású fehérjék (antitrombin, protein C, protein S) csökkent működése is hozzájárul (15, 17, 19).

Az ISTH ajánlására az utóbbi években vált elfogadottá a SIC („sepsis-induced coagulopathia”) definíciója (18, 19, 21): ennek jellemzői a thrombocytopenia, a megnyúlt protrombinidő és a SOFA súlyossági fokozat, mely elsősorban respiratorikus, cardiovascularis, hepaticus és renalis jellegű funkciózavar kialakulását jelenti (6. táblázat). DIC esetén a súlyossági fokozatot jelentő összpontszám 5 vagy e feletti, míg SIC-ben ugyanezen érték 4 vagy alatti (6. táblázat). A táblázatból és a pontértékekből következik, hogy SIC esetén a szervi diszfunkció áll a patológias folyamat középpontjában, DIC-ben pedig az alvadási rendszer eltérései (alvadási faktorok és thrombocyták jelentős mértékű csökkenése) a jellemzők (19). A SIC klinikai alkalmazásának az előnye és lényege abban áll, hogy igen kifejezett szenzitivitást mutat a koagulációs rendszer korai, kezdeti kóros tüneteinek a megjelenésekor, időben megelőzi a valódi, típusos DIC kialakulását (18, 19): ennek eredményeként a szepszishez társuló coagulopathia célirányos kezelése (antikoaguláns terápia, aktivált protein C) a folyamat korai fázisában már elkezdhető, ezáltal megelőzhető a még súlyosabb következményekkel járó DIC kialakulása (19, 20).

A klinikai gyakorlatban a SIC és a heparin alkalmazásához társuló thrombocytopenia („heparin-induced thrombocytopenia”) elkülönítése lényeges, mivel a két kórformában a klinikai tünetek megjelenése között átfedés mutatkozik (18, 19). A heparin alkalmazásához társuló thrombocytopenia autoimmun folyamat következménye, mivel a thrombocyták 4-es faktora és a heparin alkotta komplexek által képződött thrombocytáaktiváló antitestek a prokoaguláns folyamatokat felgyorsítják, ezáltal fokozott thrombosis hajlam alakul ki (19). A „thrombocytá 4-es faktor dependens immunoassay” diagnosztikus értékű ebben a kórformában (19, 20). Amennyiben a klinikai gyakorlatban felmerül a

heparin alkalmazásához társuló thrombocytopenia kialakulásának a lehetősége, a heparinkezelést fel kell függeszteni, direkt trombingátló kezelésre (argatroban, bivalirudin) javasolt átérni (19).

A TTP és HUS a thromboticus microangiopathiák jellegzetes kórformái, melyek ritkán fordulnak elő a klinikai gyakorlatban, jellemzően súlyos thrombocytopeniát okoznak. TTP kialakulásakor a thrombocytopenia mellett haemolyticus anaemia és a mikrocirkulációt károsító extenzív thrombusképződés a jellemző (20). A TTP autoimmun megbetegedés, melynek során a thrombocyták aggregációját a von Willebrand-multiméreket hasító specifikus proteáz, az ADAMTS13 (disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) csökkent szintje és gátolt működése okozza (18). Az ADAMTS13 enzim csökkent működése következtében elégtelenné válik a von Willebrand-faktor multimerikus egységekre bontása, miáltal nem képes megakadályozni a fokozott thrombosiskészség kialakulását (20). A TTP eredményesen kezelhető naponként alkalmazott plazmaferézis alkalmazásával (18). A HUS kialakulását intravasculáris haemolysis, thrombocytopenia és akut veseelégtelenség jellemzi (19). Az *Escheria coli*-fertőzés következtében a Shiga toxin kiváltotta HUS gyermekkorban fordul elő, míg a kevésbé gyakori, szepszisben előforduló „atípusos HUS” kiváltásában a komplementrendszer aktivációja a meghatározó oki tényező, és eredményesen kezelhető komple-

mentaktivációt gátló „ecolizumab” alkalmazásával (19).

Következtetés

A szepszis klinikai tüneteinek jelentkezése esetén a fertőzést előidéző mikroorganizmus komplex gyulladást okoz a szervezet immun-, inflammatós és koagulációs rendszereire gyakorolt hatás, valamint ezen rendszerek egymással kapcsolatos interakciója következtében. Ugyanakkor ezen komplex, kóros folyamatokkal szinte egyidejűleg a vérképzés minden alkotóelemében alapvető változások következnek be: az anaemia, thrombocytopenia, a fehérvérsejtek mennyiségi és minőségi eltéréseit észleljük, melyek kóros irányú változásai összefüggést mutatnak a szepszitikus kórfolyamatok súlyosságával. A koagulációs rendszer zavarai (DIC, SIC), valamint a thromboticus microangiopathiák társulása a szepszitikus kórfolyamatokhoz heveny, életet veszélyeztető szövődményeknek tekinthetők, melyek befolyásolják a kórlefolyást és a betegek életkilátásait is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Krenács László kolléga úrnak a cristabiopsziás minta feldolgozásáért és értékeléséért.

A szerzők munkájukat dr. Kelemen Endre és dr. Rák Kálmán professzorok emlékének ajánlják.

Irodalom

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Eng Med* 2013;369:840-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
2. Bozóky G, Ruby É. Community-acquired pneumonia as a cause of sepsis. *Trends Med* 2019;19:1-4. <https://doi.org/10.15761/TiM.1000185>
3. Aird WA. The Hematologic System as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:869-81. <https://doi.org/10.4065/78.7.869>
4. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997;25:888-95. <https://doi.org/10.1086/515549>
5. Opal SM, Van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med* 2015;277:277-93. <https://doi.org/10.1111/joim.12331>
6. Bozóky G, Ruby É. Haematological abnormalities in patients with severe community acquired pneumonia who did not require mechanical ventilation and in patients with severe pulmonary tuberculosis. *Trends Med* 2019;19:1. <https://doi.org/10.15761/TiM.1000207>
7. Aujeski D, Fine M. The pneumonia severity index: A decade after the initial derivation and validation. *Clin Infect Dis* 2008;47:S133-9. <https://doi.org/10.1086/591394>
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2004 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>
9. Moreno R, Vincent J-L, Matos R, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 1999;25:686-96. <https://doi.org/10.1007/s001340050931>
10. Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C, et al. The

- Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
11. Lipowsky HH, Cram LE, Justice WJ, et al. Effect of erythrocyte deformability on in vivo red cell transit time and hematocrit and their correlation with in vitro filterability. *Microvasc Res* 1993;46:43-64. <https://doi.org/10.1006/mvre.1993.1034>
 12. von Ahsen, Muller C, Serke S, et al. Important role of non-diagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999;27:2630-9. <https://doi.org/10.1097/00003246-199912000-00005>
 13. Mare TA, Treacher DF, Shankar-Hari M, et al. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Critical Care* 2015;19:57. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0778z>
 14. Ake A, Haji-Michael P, de Mendonca A, et al. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:753-6. <https://doi.org/10.1097/00003246-200204000-00005>
 15. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost* 2018;16:231-41. <https://doi.org/10.1111/jth.13911>
 16. Stephan F, Cheffi MA, Kaplan C, et al. Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia. *Am J Med* 2000;108:554-60. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00332-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00332-6)
 17. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orlanidou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:451-7. <https://doi.org/10.1097/00003246-200002000-00027>
 18. Iba T, Levy JH, Raj A, et al. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med* 2019;8:728. <https://doi.org/10.3390/jcm>
 19. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Anesthesiology* 2020;132:1238-45. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003122>
 20. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Scientific and standardization committee on DIC, and the scientific and standardization committee on perioperative and critical care of the international society on thrombosis and hemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019;17:1989-94. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
 21. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, et al. External validation of the two newly proposed criteria for assessing coagulopathy in sepsis. *J Thromb Haemost* 2019;119:203-12. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676610>



Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál Klinikum rovatának szemlézéseiből

Prereperfüziós vérnyomásértékek hatása a thrombectomia kimenetelére nagyérelzáródással járó stroke-okban

Az optimális vérnyomáskontroll hozzájárulhat a jobb kimenetelhez azáltal, hogy javítja az ischaemiás penumbra perfúzióját, valamint csökkenti az ICH vagy az agyödéma kialakulásának kockázatát. Az EVT alatt és a beavatkozást követően mért magasabb szisztolés vérnyomásértékek (systemic blood pressure, SBP) rosszabb funkcionális kimenetellel és gyakoribb ICH-val társulnak. Az Amerikai Stroke Társaság (ASA) ajánlásai szerint EVT előtt a vérnyomást 185/110 Hgmm alatt ajánlott tartani, ami egy IIb erősségű, C szintű evidencián alapuló ajánlás, valamint az EVT hatékonyságát igazolt vizsgálatok kizárási kritériuma. Azaz, erős evidenciák a vérnyomás fenti szint alatt tartását nem támasztják alá. Noha a magasabb vérnyomás a kollaterális keringés esetleges javításával az ischaemiás terület infarktuszának rizikóját csökkentheti, mégis rosszabb funkcionális kimenetellel és magasabb ICH-rizikóval társul, valamint csökkenti a sikeres revascularisatio esélyét is. Másfelől az alacsony vérnyomás csökkentheti a penumbra perfúzióját, ezzel növelheti az infarktus területét. Az EVT alatti vérnyomáscsökkenés szintén rosszabb kimenetekkel társul.

Hoffman és munkatársai a *Journal of Clinical Neuroscience*-ben megjelent cikkükben retrospektív analízisben vizsgálták az EVT-n átesett betegek körében az SBP és az artériás középnyomás (mean arterial pressure, MAP) átlagának, maximumának, minimumának és szórásának funkcionális kimenetellel és az ICH előfordulásával való viszonyát. A vizsgálatban egy stroke-központ 2015 januárja és 2021 decembere között elülső keringést érintő LVO miatt EVT-n átesett betegeit vizsgálták. A vizsgálat szerint a magasabb maximális SBP- és MAP-értékek csökkentették a kedvező kimenetel és növelték az ICH esélyét. A magasabb SBP- és MAP-variabilitás szintén rosszabb kimeneteket eredményezett. Ezek az összefüggések akkor is jelen voltak, ha az egész prereperfüziós periódus, vagy csak az EVT alatti időszakban mért vérnyomásértékeket vették figyelembe, és legkifejezettebben azoknál a betegeknél mutatkoztak, akiknél a kollaterális keringés megtartott volt.

<https://elitmed.hu/ilam/klinikum/pre-reperfuzios-vernyomasertekek-hatasa-a-thrombectomia-kimenetelere-nagyerelezarodassal-jaro-stroke-okban>



A szemlézések az eLitMed.hu orvostudományi portálon a *Rovatok* menüpont alatt találhatók. A cikkek közvetlen elolvasásához okostelefonjának QR-kód-olvasó alkalmazását irányítsa a kiválasztott cikk melletti kódra.