

Патогенетическое и прогностическое значение тромбоцитопении у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей

Н. Б. Серебряная^{1,2*}, И. В. Авдошин³, О. Б. Чернышев³, М. А. Шатиль³, Н. А. Бубнова⁴

¹ Институт экспериментальной медицины,

Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.

² Северо-Западный Государственный медицинский Университет им. И. И. Мечникова,

Россия, 195067 г. Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

³ Городская больница Святого Великомученика Георгия,

Россия, 194354, г. Санкт-Петербург, Северный пр., 1.

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова,

Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Pathogenetic and Prognostic Significance of Thrombocytopenia in Patients With Necrotizing Soft Tissue Infections

Natalya B. Serebryanaya^{1,2*}, Ivan V. Avdoshin³, Oleg B. Chernyshev³,
Mikhail A. Shatil³, Natalia A. Bubnova⁴

¹ Institute for Experimental Medicine,

12 Academician Pavlov Str., 197376 St. Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University,

41 Kirochnaya Str., 195067 St. Petersburg, Russia

³ Holy Great Martyr George City Hospital,

1 Northern pr., 194354 St. Petersburg, Russia

⁴ Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

6–8 Leo Tolstoy Str., 197022 St. Petersburg, Russia

Для цитирования: Н. Б. Серебряная, И. В. Авдошин, О. Б. Чернышев, М. А. Шатиль, Н. А. Бубнова. Тромбоцитопения у больных некротизирующими инфекциями мягких тканей: патогенетическое и прогностическое значение. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 34–45. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-34-45> [На русск. и англ.]

For citation: Natalya B. Serebryanaya, Ivan V. Avdoshin, Oleg B. Chernyshev, Mikhail A. Shatil, Natalia A. Bubnova. Pathogenetic and Prognostic Significance of Thrombocytopenia in Patients With Necrotizing Soft Tissue Infections. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (1): 34–45. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-1-34-45> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Некротизирующая инфекция мягких тканей (НИМТ) — тяжелая хирургическая инфекция, при генерализации которой часто развивается сепсис и септический шок.

Цель исследования — определить частоту тромбоцитопении у больных с генерализованными формами НИМТ, факторы, способствующие ее развитию и связь с развитием септического шока.

Материал и методы. Обследовали 129 больных с НИМТ, лечившихся с 09.2015 по 12.2019 гг. в больнице Св. Великомученика Георгия Санкт-Петербурга. Всем пациентам провели хирургическое лечение, лабораторное гематологическое и биохимическое обследование и бактериологическое исследование крови и отделяемого из раны. Всего больных с синдромом системной воспалительной реакции было 22, с сепсисом — 63, септическим шоком — 44 человека.

Результаты. Выявили снижение количества тромбоцитов у больных НИМТ с септическим шоком уже в первые сутки заболевания и дальнейшее его снижение в течение 3-х дней, причем средний объем тромбоцитов (MPV) в эти же сроки возростал и существенно превосходил таковой у больных с сепсисом и синдромом системной воспалительной реакции. У больных НИМТ, имевших при поступлении тромбоцитопению, выявили статистически значимую корреляцию количества тромбоцитов с долей сегментоядерных нейтрофилов ($r=0,349$; $p<0,001$; $n=40$). Максимальную частоту септического шока отметили у больных, инфицированных *Klebsiella pneumoniae* (13 из 19, 65%). У этих больных тромбоциты имели наибольший MPV, однако тромбоцитопения не развивалась. Максимальную частоту тромбоцитопении, увеличение MPV и анизоцитоз (относительную ширину распределения тромбоцитов по объему — PDW) выявили у больных с развитием НИМТ на фоне хронического вирусного гепатита С. Однако, сравнительная частота развития септического шока у этих больных не была повышена.

Заключение. Развитие септического шока при НИМТ обусловлено определенным типом активации тромбоцитов.

Адрес для корреспонденции:

Наталья Борисовна Серебряная*
E-mail: nbvma@mail.ru

Correspondence to:

Natalia B. Serebryanaya*
E-mail: nbvma@mail.ru

Ключевые слова: некротизирующая инфекция мягких тканей; септический шок; сепсис; тромбцитопения, хронический вирусный гепатит С; *Klebsiella pneumoniae*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Necrotizing soft tissue infection (NSTI) is a severe surgical infection which can result in sepsis and septic shock when generalized.

The aim of the study was to determine the frequency of thrombocytopenia in patients with generalized NSTI, the factors promoting its development, and its association with septic shock.

Materials and Methods. We examined 129 patients with NSTI treated between 09.2015 and 12.2019 at St. George Hospital in St. Petersburg, Russia. Surgical treatment, hematological and biochemical examinations, and bacteriological analysis of blood and wound discharge were performed in each patient. The studied group included 22 patients with systemic inflammatory reaction syndrome, 63 patients with sepsis, and 44 patients with septic shock.

Results. We found a decrease in platelet count in NSTI patients with septic shock as early as on the first day of the disease and its further decrease within the next 3 days, with the mean platelet volume (MPV) increasing during the same period and significantly exceeding that in patients with sepsis and systemic inflammatory response syndrome. In NSTI patients with thrombocytopenia on admission, we found a significant correlation between the platelet count and the percentage of segmented neutrophils ($r=0.349$; $P<0.001$; $n=40$). The maximum incidence of septic shock was observed in patients infected with *Klebsiella pneumoniae* (13 out of 19, 65%). These patients had the highest MPV but did not develop thrombocytopenia. Maximum frequency of thrombocytopenia and elevation of MPV and platelet distribution width (PDW) was found in patients with NSTI and underlying chronic viral hepatitis C. However, the relative frequency of septic shock in these patients was not increased.

Conclusion. The development of septic shock in NSTI is associated with a specific platelet activation pattern.

Keywords: necrotizing soft tissue infection; septic shock; sepsis; thrombocytopenia; chronic viral hepatitis C; *Klebsiella pneumoniae*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-1-34-45

Введение

Некротизирующая инфекция мягких тканей (НИМТ) — одна из самых тяжелых форм хирургических инфекций, которая характеризуется быстро прогрессирующим некрозом фасции, подкожной клетчатки и мышц [1]. В последние годы в развитых странах наблюдается существенный рост частоты ее развития [2]. Наиболее частыми возбудителями мономикробной инфекции являются β -гемолитические стрептококки и метициллин-резистентные золотистые стафилококки [3]. При полимикробных формах выявляется кокковая флора и грамотрицательные энтеробактерии, в том числе эндогенные [4]. НИМТ часто протекает на фоне тяжелых соматических заболеваний, что существенно влияет на исход заболевания. Показатели летальности и частоты развития сепсиса при НИМТ колеблются от 20 до 80–100%, составляя в некоторых группах больных 62,5–77,6% случаев [2, 5, 6].

Одними из важных компонентов патогенеза сепсиса является дисфункция тромбоцитов, проявляющаяся нарушениями гемокоагуляции и часто развивающейся тромбоцитопенией. Последняя усугубляется по мере развития полиорганной недостаточности и учитывается при определении степени ее выраженности по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure). Осо-

Introduction

Necrotizing soft tissue infection (NSTI) is one of the most severe surgical infections characterized by rapidly progressing necrosis of fasciae, subcutaneous tissue and muscles [1]. Recently, there has been a significant increase of its incidence in developed countries [2]. The most common causative agents of single-pathogen infection are β -hemolytic streptococcus and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [3]. In polymicrobial infections, cocci and Gram-negative Enterobacteriaceae, including endogenous ones, can be isolated [4]. NSTI often occurs with severe underlying systemic diseases, which significantly affects the disease outcome. Mortality and sepsis rate in NSTI range from 20% to 80% to 100%, comprising 62.5–77.6% of cases in some patient groups [2, 5, 6].

Platelet dysfunction is an essential component of sepsis pathogenesis, which includes abnormal coagulation and thrombocytopenia. The latter progresses with multiple organ failure development and is included into the SOFA (Sepsis-related Organ Failure) scale. The involvement of platelets in the development of septic shock (SS), which is characterized by severe circulatory disorders, is particularly interesting [7]. An important role of platelets in the development of SS is confirmed by many experimental and clinical studies [8]. The mechanisms of thrombocytopenia in sepsis and systemic

бый интерес представляет участие тромбоцитов в развитии септического шока (СШ), который характеризуется выраженными нарушениями кровообращения [7]. Важную роль тромбоцитов в развитии СШ подтверждают многочисленные экспериментальные и клинические исследования [8]. Механизмы развития тромбоцитопении при сепсисе и системной воспалительной реакции, по-видимому, очень разнообразны и не полностью изучены. Предполагается, что преобладающими являются периферические процессы, так называемое «потребление тромбоцитов», определяемое их активацией, хемотаксисом и изоляцией в определенных отделах микроциркуляторного русла [9, 10].

Исследование участия тромбоцитов в развитии септического процесса актуально в последние годы в связи с изменением представлений о функциях и возможностях тромбоцитов. Долгое время тромбоциты рассматривали в основном как клетки, инициирующие гемокоагуляцию. Однако в последние годы доказано, что тромбоцитам принадлежит ведущая роль в развитии тромбоза, воспаления и иммунных реакций. Активация тромбоцитов приводит к инициации гемостаза, их адгезии к эндотелию, компонентам внеклеточного матрикса, клеткам иммунной системы, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1 β , TNF α), различных хемокинов, липидных, аминокислотных медиаторов и белков ростовых факторов [11]. Активаторами тромбоцитов могут быть не только эндогенные молекулы с функциями аларминов (например — АДФ), структуры субэндотелия (в т. ч. — коллаген), но и микроорганизмы. При распознавании микроорганизмов тромбоциты активируются, изменяют дискообразную форму, увеличиваются в объеме и формируют многочисленные псевдоподии [12]. Бактерии, попавшие в кровоток, активируют тромбоциты как при прямом контакте, так и при выделении токсинов. Причем одна и та же бактерия может инициировать оба пути активации [13]. После активации бактериями тромбоциты агрегируют не всегда, выпуская в таких случаях содержимое δ -гранул и стимулируя воспалительную реакцию за счет привлечения нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular trap — NET) [14]. В ряде случаев при бактериемии может происходить диссеминированная активация тромбоцитов, которая приводит к нарушениям микроциркуляции и высвобождению медиаторов воспаления, способствуя развитию синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) [15].

Цель исследования — определить частоту тромбоцитопении у больных с генерализованными формами НИМТ, факторы, способ-

inflammation appear to be very diverse and not fully understood. The prevailing processes are supposed to be peripheral, particularly «platelet consumption», encompassing activation, chemotaxis and isolation of platelets in certain areas of microcirculation [9, 10].

The study of platelet involvement in sepsis has become relevant in recent years due to paradigm shift in understanding of platelet functions and capabilities. For a long time, platelets had been considered mainly as cells initiating blood coagulation. However, in recent years platelets have been shown to play a leading role in thrombosis, inflammation, and immune reactions. Platelet activation causes initiation of hemostasis, promotes platelet adhesion to endothelium, components of extracellular matrix, and immune system cells, triggers release of proinflammatory cytokines (IL-8, IL-1 β , TNF α), various chemokines, lipid and amino acid mediators, and growth factors [11]. Platelet activation can be triggered not only by endogenous molecules with alarmin functions (e. g., ADP) and subendothelial structures (including collagen), but also by microorganisms. When microorganisms are recognized, platelets become activated, change their discoid shape, increase in volume and form numerous pseudopodia [12]. Bacteria entering the bloodstream activate platelets through direct contact or through toxin release. Moreover, the same bacteria can initiate both activation pathways [13]. After activation by bacteria, platelets do not always aggregate, releasing the contents of δ -granules and stimulating the inflammatory reaction by recruiting neutrophils to form neutrophil extracellular traps (NET) [14]. In some cases of bacteremia, disseminated platelet activation may occur, which leads to microcirculatory disorders and release of inflammatory mediators, contributing to multiple organ failure syndrome (MOFS) [15].

Purpose of the study: to determine the rate of thrombocytopenia in patients with generalized NSTI, the factors contributing to its development and relationship to septic shock.

Materials and Methods

The study was conducted from 09.2015 to 12.2019 in the soft tissue infections and sepsis surgical department of the St. George Hospital, Saint Petersburg, Russia. A simple single-center retrospective study included 129 patients with generalized NSTI. The diagnosis was based on typical presentation and specific tissue alterations detected during surgery [16].

All patients were admitted to the hospital urgently and after a short-term examination in the intensive care unit underwent surgical treatment consisting of an extensive dissection of purulent focus and debridement. Later, if necrosis persisted or progressed, repeated (staged) debridement was performed. All patients were evaluated for MOFS severity using the SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) scale. The terms «sepsis» and «septic shock»

ствующие ее развитию и связь с развитием септического шока.

Материал и методы

Исследование проводили с 09.2015 по 12.2019 гг. на базе отделения гнойной хирургии мягких тканей и сепсиса СПб ГБУЗ Больницы Св. Великомученика Георгия. В простое одноцентровое ретроспективное исследование включили 129 больных с генерализованными формами НИМТ. Диагноз устанавливали на основании типичной клинической картины с характерными изменениями тканей, выявленными во время оперативного лечения [16].

Все пациенты поступали в стационар в экстренном порядке и после краткосрочного обследования в условиях отделения интенсивной терапии, им выполняли хирургическое лечение в объеме широкого вскрытия гнойного очага и некрэктомии нежизнеспособных тканей. В дальнейшем, при сохранении большого количества некрозов или их прогрессировании, выполняли повторные (этапные) некрэктомии. У всех пациентов оценивали критерии СПОД, выраженность которого характеризовали количеством баллов по шкале SOFA (Sepsis Related sequential organ failure assessment). Термины «сепсис» и «септический шок» использовали в соответствии с третьим международным консенсусом по определению сепсиса и септического шока (Сепсис 3) [7]. Наличие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) подтверждали при 2-х или более признаков: температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$; ЧСС $> 90/\text{минуту}$, ЧДД $\geq 20/\text{минуту}$ или гипервентиляция с содержанием диоксида углерода в крови $\leq 32 \text{ мм рт. ст.}$, число лейкоцитов в крови $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$, или незрелых форм нейтрофилов $> 10\%$ [17]. Всего больных в группе системной воспалительной реакции «ССВР» было 22, в группе «сепсис» — 63, в группе септический шок «СПШ» — 44 человек.

НИМТ у пациентов развивалась на фоне различной патологии, преобладали сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь II–III степени) (48 больных, 32,7%), онкопатология (15 больных, 11,6%), сахарный диабет II типа (15 больных, 11,6%), хронические вирусные гепатиты В и С (14 больных, 10,8%), ожирение 2–3-й степени (9 больных, 7%).

Всем больным проводили бактериологическое исследование крови и отделяемого из раны (при хирургической обработке очага инфекции), гематологические и биохимические исследования, определяли показатели свертывающей системы крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программной среды статистического анализа VBA (XLSTAT), надстройки MS Excel и программного пакета IBM SPSS Statistics 20.0. Нормальность распределения количественных признаков в выборке оценивали по величинам асимметрии распределения и эксцесса (Kurtosis excess), затем дополнительно проверяли при помощи *W*-критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения сравнение количественных показателей между группами проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента, в противном случае использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. При использовании *t*-теста и *U*-теста данные представили как $M \pm m$ и $Me [Min-Max]$, соответственно. Категориальные переменные представ-

were used according to the third international consensus definition of sepsis and septic shock (Sepsis 3) [7]. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was diagnosed when 2 and more of the following were seen: body temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$, heart rate > 90 beats per minute, respiratory rate $\geq 20/\text{min}$ or hyperventilation with blood $\text{CO}_2 \leq 32 \text{ mm Hg}$, WBC count $\geq 12 \times 10^9/\text{l}$ or $< 4 \times 10^9/\text{l}$ or immature neutrophil percentage $> 10\%$ [17]. In total, there were 22 patients in the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) group, 63 patients in the sepsis group, and 44 patients in the septic shock group.

The patients developed NSTI with diverse underlying conditions, predominantly cardiovascular diseases (coronary heart disease and stage 2–3 hypertension) (48 patients, 32.7%), cancer (15 patients, 11.6%), type 2 diabetes mellitus (15 patients, 11.6%), chronic viral hepatitis B and C (14 patients, 10.8%), and 2–3 degree obesity (9 patients, 7%).

Bacteriological analysis of blood and wound discharge (during surgical treatment of the infection focus), hematological and biochemical examinations, blood coagulation tests were performed in all patients.

Statistical analysis was performed using VBA (XLSTAT), MS Excel add-on and IBM SPSS Statistics 20.0 software package. Normality of distribution of quantitative parameters in the sample was assessed by Kurtosis excess, and then additionally tested using Shapiro-Wilk *W*-criterion. In case of normal distribution, intergroup comparison of quantitative parameters was done using Student's *t*-test, otherwise, nonparametric Mann-Whitney *U*-test was used. When using the *t*-test and *U*-test, data were presented as $M \pm m$ and $Me [Min-Max]$, respectively. Categorical variables were presented in absolute values and frequencies (%) and compared using the χ^2 test with Yates' correction. To assess the correlation between variables with non-normal distribution, Spearman rank correlation was calculated. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Patients who developed sepsis or SS as a result of NSTI differed significantly in a number of clinical and laboratory parameters on the day of admission (Table 1).

Our findings indicate that patients who developed SS were on average older, sought specialized surgical care earlier due to a more acute onset, had a larger wound area and more severe multiple organ failure than patients with sepsis. Blood count analysis showed that in SS patients the platelet count was significantly lower, and their average volume was higher than in sepsis patients. At the same time, SS patients had a more pronounced left shift in the differential, while the monocyte count was lower than in the group of comparison.

To investigate the involvement of platelets in septic shock development, we studied changes in their blood count. Thrombocytopenia (platelet count $< 150 \times 10^9/\text{l}$) was found in 23 of 44 (52%) patients with SS, and in 17 of 85 (20%) patients with sepsis and SIRS on admission ($\chi^2 = 12.547$; $P < 0.001$). On day 3 of hospitalization, thrombocytopenia was

Таблица 1. Параметры больных НИМТ с сепсисом и септическим шоком ($M \pm m$ или Me [Min–Max]).
Table 1. Parameters of NSTI patients with sepsis and septic shock ($M \pm m$ or Me [Min–Max]).

Parameters	Normal values	Sepsis, n=63	Septic shock, n=41	P value
Age, years		56.3±1.9	62.3±2.8	0.040 (t)
Mortality		21 (33%)	36 (87%)	0.001 (χ^2)
Time from the onset of the disease (hours)		37 [2–168]	14 [3–96]	0.012 (U)
Lesion area (% of body surface)		6 [1–18]	10.5 [3–72]	0.001 (U)
SOFA Index (day 0)		3 [0–10]	8.5 [1–17]	0.0001 (U)
Hematological parameters (day 0)				
Platelets ($\times 10^9/l$)	150–400	231 [34–824]	182 [25–649]	0.001 (U)
MPV (fl)	7–10	9.1 [6.3–13]	9.7 [5.8–11.9]	0.005 (U)
Myelocytes (%)	0	0 [0–1]	0 [0–6]	0.027 (U)
Metamyelocytes (%)	0	0 [0–5]	0 [0–10]	0.013 (U)
Band cells (%)	1–5	22.9±1.4	27.6±2.2	0.039 (t)
Monocytes (%)	3–12	4 [0–13]	3 [0–10]	0.007 (U)
Biochemical parameters (day 0)				
Procalcitonin (ng/ml)	0–0.064	2 [0–3]	3 [0–3]	0.00001 (U)
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	44–106	124 [48–574]	185 [48–629]	0.007 (U)
Urea (mmol/l)	3–9.2	12.7 [1.8–45.9]	16.4 [2.3–70.9]	0.002 (U)
Total protein (g/l)	64–83	56.6±1.1	48.8±1.7	<0.000 (t)
Total bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	3.4–17.1	22.0±3.2	31.4±4.0	0.023 (t)
Potassium* (mmol/l)	3.5–5.1	3 [2–1]0	4.6 [3.3–6.4]	0.01 (U)
Coagulation parameters (day 0)				
INR	0.8–1.2	1.2 [0.8–10.2]	1.5 [0.8–11.3]	<0.00001 (U)
PTI (%)	70–120	68.3 [16.8–209.3]	59.6 [10.6–122.8]	0.002 (U)

Note. Day 0 — on admission to the hospital.

Примечание. Day 0 — при поступлении в больницу; age, years — возраст, лет; mortality — смертность; time from the onset of the disease (hours) — время от начала заболевания (часы); lesion area (% of body surface) — площадь поражения (% поверхности тела); normal values — нормальные значения; hematological parameters — гематологические параметры; platelets — тромбоциты; myelocytes — миелоциты; metamyelocytes — метамиелоциты; band cells — палочкоядерные нейтрофилы; monocytes — моноциты; biochemical parameters — биохимические показатели; procalcitonin — прокальцитонин; creatinine — креатинин; urea — мочеви́на; total protein — общий белок, total bilirubin — общий билирубин, potassium — калий, coagulation parameters — показатели гемокоагуляции; INR — МНО; PTI — ПТИ.

вили в абсолютных значениях и в виде частот (%), сравнивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки корреляции между переменными, не имевшими нормального распределения, проводили расчет ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты, у которых в результате НИМТ развился сепсис или СШ, в день поступления значимо различались по ряду клинических и лабораторных параметров (табл. 1).

Представленные данные свидетельствуют, что пациенты, у которых развился СШ, были в среднем старше, раньше обращались за специализированной хирургической помощью в связи с более острым началом заболевания, имели большую площадь раневого поражения и выраженность полиорганной недостаточности, чем больные с сепсисом. Анализ гемограммы показал, что у больных с СШ количество тромбоцитов было существенно ниже, а их средний объем был больше, чем у септических больных. При этом у больных СШ был более выраженный сдвиг влево в лейкоцитарной формуле, а количество моноцитов было ниже, чем в группе сравнения.

Для исследования участия тромбоцитов в развитии септического шока изучили измене-

детно в 16 of 25 (64%) patients in the SS group and in 11 of 19 (58%) patients on day 7. By day 30 of follow-up, thrombocytopenia persisted in only 1 of 9 (11%) patients. Mortality was 62.5% (24 of 40) among patients with thrombocytopenia and 40.0% (34 of 89) in patients without thrombocytopenia ($\chi^2=4.455$, $P=0.035$).

Figure 1 shows changes in the mean platelet count and their mean volume in the groups of patients with SIRS, sepsis, and SS.

Our results demonstrate that the platelet count decreased significantly only in SIRS patients. The changes in the platelet count in patients with SIRS and sepsis were almost identical. The minimum platelet count was observed in all groups of patients on day 3, and in the SIRS group this parameter was at the lower limit of the reference range. Later, an increase in platelet count was found in all groups, the smallest one seen in SS patients. Several clinical studies have reported reduced platelet counts in patients with SS with underlying multiple trauma, pneumonia, or other infections [18–20]. In a multicenter study of ICU patients, the maximum decrease in platelet count was recorded on the 4th day of the disease [8]. Experimental data indicate that the change in platelet parameters is a very early event and develops as early as 2 hours after induction of experimental lethal sepsis, while the increase in lactate level was only recorded after 4 hours from the start of the experi-

ния их количества в крови. У больных с СШ тромбоцитопению (число тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$) при поступлении выявили у 23 из 44 (52%) пациента, а у больных сепсисом и ССВР — у 17 из 85 (20%) ($\chi^2=12,547$; $p<0,001$). На 3-й день госпитализации тромбоцитопению в группе больных СШ выявили у 16 из 25 (64%) пациентов, на 7-й день — у 11 из 19 (58%). К 30-мудню наблюдения тромбоцитопения сохранялась только у 1-го из 9-и (11%) больных. Летальность среди пациентов с тромбоцитопенией составила 62,5% (24 из 40), а без тромбоцитопении — 40,0% (34 из 89) ($\chi^2=4,455$, $p=0,035$).

На рис. 1 представили изменения среднего количества тромбоцитов и их среднего объема в группах больных с ССВР, сепсисом и СШ.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что число тромбоцитов существенно снижалось только у больных с СШ. Динамика количества тромбоцитов у больных с ССВР и сепсисом практически совпадала. Минимальное число тромбоцитов регистрировали во всех группах больных на 3-й день, причем в группе больных СШ этот показатель находился на нижней границе референсных значений. В более поздние сроки во всех группах наблюдали рост числа тромбоцитов, наименее выраженный у пациентов с СШ. В ряде клинических исследований отмечали снижение количества тромбоцитов у больных с СШ на фоне политравмы, пневмонии или других инфекций [18–20]. В многоцентровом исследовании у пациентов в ОРИТ максимальное снижение количества тромбоцитов регистрировали на 4-й день заболевания [8]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что изменение тромбоцитарных параметров является очень ранним событием и развивается уже через 2 часа после индукции экспериментального летального сепсиса, тогда как повышение концентрации лактата регистрировали только через 4 часа от начала эксперимента [21]. Кроме того, отмечают связь сроков снижения количества тромбоцитов с типом инфекции, так снижение количества тромбоцитов было статистически значимым в течение первых 3-х дней сепсиса у пациентов с грамположительным сепсисом, в течение 4-х дней — с грамотрицательным сепсисом и в

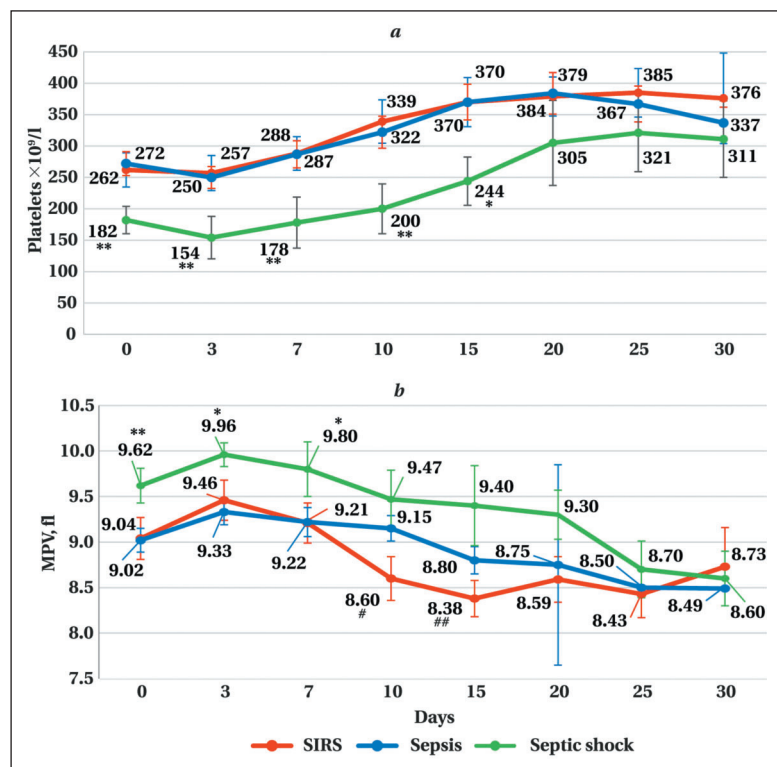


Рис. 1. Динамика числа (а) и среднего объема (б) тромбоцитов у больных сепсисом, септическим шоком и ССВР.

Fig. 1. Changes in platelet count (a) and the mean platelet volume (b) in patients with septic shock, sepsis and SIRS.

Note. For fig. 1 b, 2, table 1, 2: MPV — mean platelet volume. For a, b: the differences between the septic shock group and sepsis group are significant at * — $P<0,05$; ** — $P<0,01$. The differences between the septic shock group and SIRS groups are significant at # — $P<0,05$; ## — $P<0,01$. U-test.

Примечание. Septic shock — септический шок; sepsis — сепсис; SIRS — ССВР; platelets — тромбоциты; days — дни. Для рис. 1 б, 2 и табл. 1, 2: MPV — средний объем тромбоцитов. Для а, б: различия между группами «септический шок» и «сепсис» статистически значимы при * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$. Различия между группами «септический шок» и «ССВР» статистически значимы при # — $p<0,05$; ## — $p<0,01$. U-тест.

ment [21]. In addition, the relationship between the time of platelet count reduction and the type of infection was observed. Thus, the decrease in platelet count was significant within the first 3 days of sepsis in patients with Gram-positive sepsis, within 4 days in Gram-negative sepsis and within 5 days in fungal sepsis [22]. Hence, the recorded reduction of platelet count in NSTI patients with SS as early as on the first day of the disease and its further decrease during the next 3 days agrees with the data obtained by other authors in the clinical and experimental studies.

The mean platelet volume during the first week of follow-up was significantly higher in SS patients, and starting from the second week of the disease (days 10 and 15) the minimal MPV values were noted in SIRS patients. During the same period, MPV values in sepsis patients and SS patients did not differ significantly. The increase in platelet volume is generally attributed to their activation and the formation of pseudopodia. Large platelets have

Таблица 2. Частота тромбоцитопении и тромбоцитарные индексы у больных НИМТ с различными фоновыми заболеваниями (3-й день, $M \pm m$ или Me [Min–Max]).

Table 2. Frequency of thrombocytopenia and platelet indices in patients with NSTI and various underlying diseases (day 3) ($M \pm m$ or Me [Min–Max]).

№	Underlying diseases	Thrombocytopenia frequency	MPV	PDW	PCT
1	CVD ($n=33$)	5 (15.1%)	9.4 ± 0.2	15.6 [7.0–18.1]	0.23 ± 0.02
2	CVH C ($n=18$)	10 (55.5%)	10.0 ± 0.3	16.5 [11.7–26.5]	0.16 ± 0.02
	$P_{1-2} (\chi^2)$	0.007			
	$P_{1-2} (t)$		0.047		0.012
	$P_{1-2} (U)$			0.023	

Note. For table 2, fig. 3: CVD — cardiac vascular diseases; CVH — chronic viral hepatitis.

Примечание. Для табл. 2 и рис. 3: CVD — сердечно-сосудистые заболевания; CVHC — хронический вирусный гепатит С. PDW — распределение тромбоцитов по ширине, анизоцитоз; PCT — тромбоцитокрит.

течение 5-и дней — с грибковым сепсисом [22]. Таким образом, зарегистрированное нами уменьшение количества тромбоцитов у больных НИМТ с СШ уже в первые сутки заболевания и его дальнейшее снижение в течение 3-х дней совпадает с данными, полученными другими авторами в клинике и в эксперименте.

Средний объем тромбоцитов в течение первой недели наблюдения был значимо большим у больных СШ, а со второй недели заболевания (10-й и 15-й день) минимальные показатели MPV отметили у больных ССВР. В эти же сроки показатели MPV у больных сепсисом и СШ значимо не различались. Известно, что увеличение объема тромбоцитов связано с их активацией и образованием псевдоподий. Крупные тромбоциты имеют больше гранул, быстрее агрегируют, продуцируют больше липидных модуляторов и экспрессируют больше рецепторов [23, 24]. Представленные на рисунке 1 изменения среднего количества и объема тромбоцитов наглядно свидетельствуют, что снижение числа тромбоцитов совпадает по времени с увеличением их среднего объема, что указывает на связь тромбоцитопении с активацией тромбоцитов. Выявили значимую связь количества тромбоцитов и MPV при поступлении больных с сепсисом в ОРИТ (рис. 2), что, наряду с данными других авторов [22], дает основания считать, что активация тромбоцитов и снижение их количества в определенных случаях могут быть взаимосвязанными процессами.

У больных НИМТ, имевших тромбоцитопению в день поступления выявили статистически значимую корреляцию количества тромбоцитов с долей сегментоядерных нейтрофилов ($r=0,342$; $n=40$; $p<0,003$). В группе больных СШ перечисленные параметры не имели значимой взаимосвязи, но при этом выявили корреляцию количества тромбоцитов с показателями прокальцитонинового теста ($r=-0,605$, $n=41$, $p<0,002$), которая оказалась выше, чем связь показателей прокальцитонинового теста с индексом SOFA ($r=0,311$, $p<0,02$).

Анализ параметров, которые оказывали существенное влияние на количество тромбо-

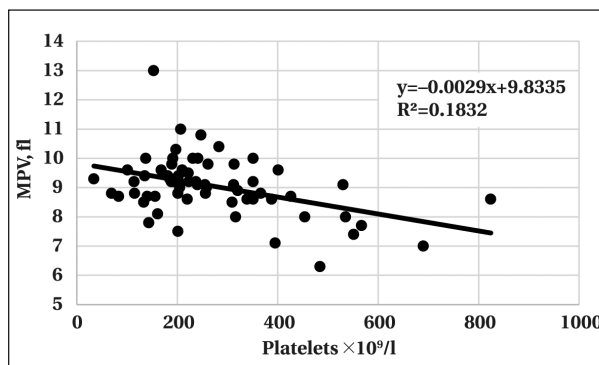


Рис. 2. Корреляция между числом и средним объемом тромбоцитов у больных сепсисом при поступлении в больницу ($n=63$; $r=-0,333$; $p<0,008$).

Fig. 2. Correlation between the platelet count and mean platelet volume in patients with sepsis on admission to the hospital ($n=63$; $r=-0,333$; $P<0.008$).

more granules, aggregate faster, produce more lipid modulators, and express more receptors [23, 24]. The changes in mean platelet count and volume presented in Fig. 1 clearly show that the decrease in platelet count coincides in time with an increase in mean platelet volume, indicating a connection between thrombocytopenia and platelet activation. We found a significant relationship between platelet count and MPV in patients with sepsis on admission to ICU (Fig. 2) [22], which, along with the data of other authors, suggests that platelet activation and decreased platelet count in certain cases may be interrelated.

Patients with NSTI who had thrombocytopenia on the day of admission showed a significant correlation between the platelet count and the percentage of segmented neutrophils ($r=0.342$; $n=40$; $P<0.003$). In the SS group the above parameters had no significant correlation, but a correlation between platelet count and procalcitonin values was revealed ($r=-0.605$, $n=41$, $P<0.002$), which was stronger than that of procalcitonin test and SOFA index ($r=0.311$, $P<0.02$).

Analysis of the parameters significantly affecting the platelet count in NSTI patients revealed a relationship between thrombocytopenia and underlying diseases. Thus, on day 3 after admission,

цитов у больных НИМТ, позволил выявить связь тромбоцитопении с наличием фоновой патологии. Так, на 3-й день госпитализации частота тромбоцитопении значительно различалась в группах больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) (табл. 2).

Однако, частота развития септического шока среди больных с различной фоновой патологией значимо не различалась (7 из 18 (38,8%) среди пациентов с сопутствующим ХВГС и у 20 из 48 (41,6%) пациентов с ССЗ). Летальный исход зарегистрирован у 6 из 18 (30%) больных ХВГС, что значимо не отличалось от частоты летальных исходов в группе больных с ССЗ (24 из 48 пациентов, 50%).

Изменения количества тромбоцитов в сравниваемых группах (рис. 3) свидетельствуют, что у больных НИМТ на фоне ХВГС количество тромбоцитов на всех этапах наблюдения было ниже, чем у больных НИМТ с ССЗ, причем у больных ХВГС на 3-й день заболевания наблюдали минимальное среднее число тромбоцитов.

В эти же сроки у больных ХВГС отметили и более высокую частоту тромбоцитопении, максимальные значения среднего объема тромбоцитов, выраженную анизотропию тромбоцитов и минимальные значения тромбоцитокрита (табл. 2). То есть, у больных ХВГС выявили наиболее выраженные изменения тромбоцитов, однако эти нарушения не приводили к повышению частоты развития СШ и более высокой летальности. По-видимому, тромбоцитопения не всегда патогенетически связана с СШ.

Частота развития СШ при выявлении в раневом отделяемом *Klebsiella pneumoniae* составила 65% (13 из 19 больных), при анаэробной инфекции — 33,3% (4 из 12 больных), при инфицировании *E. coli* — 31% (6 из 20 больных), при инфицировании стрептококками и стафилококками — 26,5% (17 из 64 больных), т. е. СШ значимо чаще развивался у больных при выявлении *K. pneumoniae* ($\chi^2=4,142$, $p=0,042$; $\chi^2=4,322$, $p=0,038$ и $\chi^2=9,313$, $p=0,003$, соответственно).

По количеству тромбоцитов в день поступления в ОРИТ больные, инфицированные перечисленными видами бактерий, не различались, однако у больных, у которых из раневого содержимого высевали *K. pneumoniae*, отмечали самый высокий МРВ по сравнению с больными, у которых из раневого содержимого высевали другие типы бактерий ($9,78 \pm 0,1$ против $9,27 \pm 0,2$, $p=0,025$). То есть, в случае НИМТ, связанной с инфекцией *K. pneumoniae*, отметили снижение количества, рост среднего объема тромбоцитов (показатель их активации).

При экспериментальном сепсисе, вызванном введением *K. pneumoniae* в дыхательные пути, было показано, что тромбоциты играют важную роль в развитии сепсиса и даже при

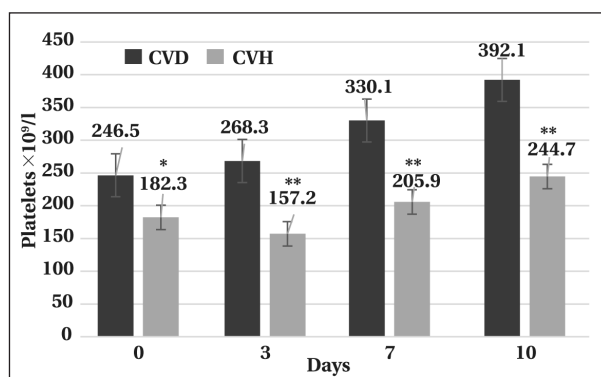


Рис. 3 Динамика числа тромбоцитов у больных НИМТ с хроническим вирусным гепатитом С ($n=18$) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ГБ и ИБС, $n=48$).

Fig. 3. Changes in platelet count in NSTI patients with chronic viral hepatitis C ($n=18$) and cardiac diseases (hypertension and coronary heart disease, $n=48$).

Note. Differences are significant: * — $P<0.05$; ** — $P<0.01$. U-test.

Примечание. различия статистически значимы: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$. U-тест.

the frequency of thrombocytopenia differed significantly in the groups of patients with cardiovascular disease (CVD) and chronic viral hepatitis C (CVHC) (Table 2).

However, the frequency of septic shock among patients with different underlying diseases did not differ significantly (7 of 18 [38.8%] among patients with comorbid CVHC and in 20 of 48 [41.6%] patients with CVD). Lethal outcome was recorded in 6 of 18 (30%) patients with CVHC, which did not differ significantly from the frequency of death in the group of patients with CVD (24 of 48 patients, 50%).

Our data (Fig. 3) indicate that NSTI patients with CVHC had lower platelet counts at all stages of follow-up than NSTI patients with CVD, with minimal mean platelet counts observed in CVHC patients on day 3 of the disease.

During the same period, the patients with CVHC also demonstrated a higher frequency of thrombocytopenia, maximum MPV values, severe platelet anisocytosis, and minimal plateletcrit values (Table 2). That is, the most marked changes in platelets were detected in patients with CVHC, but these disorders did not associate with an increased incidence of SS and higher mortality. Apparently, thrombocytopenia is not always pathogenetically related to SS.

The frequencies of SS development were as follows: 65% (13 out of 19 patients) when *Klebsiella pneumoniae* was detected in the wound discharge, 33.3% (4 out of 12 patients) in anaerobic infection, 31% (6 of 20 patients) when infected with *E. coli*, 26.5% (17 of 64 patients) in infection with streptococci and staphylococci, i.e., SS was significantly more common in patients with cultured *K. pneumoniae* ($\chi^2=4.142$, $P=0.042$; $\chi^2=4.322$, $P=0.038$, and $\chi^2=9.313$, $P=0.003$, respectively).

низком содержании тромбоцитов в крови повышается продукция провоспалительных цитокинов, что ухудшает течение заболевания [25]. Связь тромбоцитопении с развитием СШ и гиперпродукцией воспалительных цитокинов объясняют способностью тромбоцитов блокировать продукцию липидных воспалительных медиаторов макрофагами путем ингибирования циклооксигеназы-1 [26].

Исследование путей, определяющих появление тромбоцитопении в ходе инфекционного воспалительного процесса, показало, что к развитию тромбоцитопении и СШ приводит активация тромбоцитов, при которой они теряют δ -гранулы [27]. При этом процессы агрегации и адгезии тромбоцитов не оказывали значительного влияния на развитие СШ. В эксперименте была показана связь между развитием СШ, активацией тромбоцитов, их секвестрацией в микрососудах легких, мозга и синусоидах печени с высвобождением ими серотонина, накопленного в δ -гранулах. После дегрануляции тромбоциты возвращаются в циркуляторное русло, происходит восстановление их численности, но они теряют активационный фенотип, заметно снижается содержание δ -гранул, а ~30% циркулирующих тромбоцитов практически не имеют серотонина [27]. Поскольку одним из эффектов серотонина является снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений [28], становится понятной связь между активацией тромбоцитов, высвобождением серотонина из δ -гранул и развитием СШ, в основе которого лежат гемодинамические, метаболические и митохондриальные нарушения. Мишенью серотонина в данном случае являются его рецепторы на эндотелиальных клетках.

Другой важной мишенью серотонина, выделяемого тромбоцитами при сепсисе, являются нейтрофилы. Нейтрофилы привлекаются хемокинами, высвобождаемыми из активированных тромбоцитов, индуцируются серотонином и продуцируют фосфолипидный медиатор фактор активации тромбоцитов (Platelet Activating Factor — PAF), который способствует развитию СШ. В эксперименте было показано, что в отсутствии нейтрофилов СШ не развивался, несмотря на продукцию серотонина тромбоцитами [29]. При этом вазодилатация сохранялась. Это позволило авторам заключить, что тромбоциты, выделяя серотонин, управляют и активацией нейтрофилов, и функцией эндотелиальных клеток.

Выявленная нами корреляция между количеством тромбоцитов и долей сегментоядерных нейтрофилов у больных НИМТ с тромбоцитопенией соответствует описанной выше последовательности событий патогенеза и указывает на координацию активации/секвестрации тромбо-

There was no difference in the platelet count on the day of admission to the ICU among patients infected with the above-mentioned types of bacteria, but patients with *K. pneumoniae* isolated from the wound discharge had the highest MPV, compared to patients with other cultured bacteria (9.78 ± 0.1 vs 9.27 ± 0.2 , $P=0.025$). This means that in NSTI associated with *K. pneumoniae* there were a reduced platelet count and increased mean platelet volume (indicating thrombocyte activation).

In experimental sepsis induced by airway inoculation with *K. pneumoniae*, platelets have been shown to play an important role in the development of sepsis, while the production of proinflammatory cytokines was increased even at low blood platelet levels, further deteriorating the disease [25]. The association of thrombocytopenia with SS development and overproduction of inflammatory cytokines could be explained by the ability of platelets to block the production of lipid inflammatory mediators by macrophages through cyclooxygenase-1 inhibition [26].

Analysis of thrombocytopenia development pathways during infection-associated inflammation has shown that thrombocytopenia and SS are caused by platelet activation associated with a loss of δ -granules [27]. At the same time, platelet aggregation and adhesion had no significant effect on the development of SS. An association between the development of SS, platelet activation and sequestration in pulmonary and cerebral microcirculation as well as in liver sinusoids with the release of serotonin accumulated in δ -granules was shown in the experiment. After degranulation, platelets return to the bloodstream, their number is restored, but they lose their activation phenotype, the content of δ -granules is markedly reduced, and ~30% of circulating platelets have virtually no serotonin [27]. Since one of the serotonin effects is the reduction of blood pressure and heart rate [28], the connection between platelet activation, serotonin release from δ -granules and development of SS based on circulatory, metabolic, and mitochondrial disorders, becomes clear. Serotonin targets its endothelial cell receptors in this case.

Neutrophils are another important target of serotonin released by platelets in sepsis. They are recruited by chemokines released from activated platelets, induced by serotonin, and produce the platelet activating factor (PAF), a phospholipid mediator which promotes the development of SS. Experimental studies failed to show SS development in absence of neutrophils despite the production of serotonin by platelets [29]. Meanwhile, vasodilation persisted which allowed the authors to conclude that platelets, by secreting serotonin, control both neutrophil activation and endothelial cell function.

цитов и нейтрофилов, приводящую к тромбоцитопении. В группе больных СШ (независимо от наличия тромбоцитопении) подобную корреляцию не выявили, однако выявили значимую отрицательную корреляцию количества тромбоцитов с концентрацией прокальцитонина в крови, что указывает на связь тромбоцитопении с активностью воспалительного процесса. Это позволяет предположить, что секвестрация и дегрануляция тромбоцитов является одним из нескольких путей, ведущих к дисрегуляции сосудистого тонуса при сепсисе.

Иллюстрацией того, что снижение числа тромбоцитов и их активация не всегда являются достаточным условием для развития СШ, служат данные о состоянии тромбоцитов и частоте СШ у больных НИМТ, протекающей на фоне ХВГС. У этих больных отмечали выраженную тромбоцитопению, увеличение среднего объема и анизотропии тромбоцитов (рис. 3, табл. 2), однако это не сопровождалось повышением частоты развития СШ и летальности. Известно, что печень является важнейшим органом, влияющим на образование тромбоцитов (за счет продукции тромбопоэтина) и удаление старых/поврежденных тромбоцитов из крови [30]. Частота развития сепсиса у больных с заболеваниями печени повышена [31, 32]. Вероятной причиной тромбоцитопении при ХВГС считают инфицирование тромбоцитов вирусом гепатита С, что приводит к их активации и ускоренному клиренсу [33]. По-видимому, у тромбоцитов, находящихся в состоянии хронической активации при ХВГС, уменьшается способность дегранулировать и взаимодействовать с нейтрофилами, что необходимо для развития СШ.

Заключение

Активация тромбоцитов и тромбоцитопения при генерализованных формах НИМТ являются одними из важных факторов развития СШ, повышающих вероятность летального исхода. Существенную роль играет причина и тип активации тромбоцитов: так при НИМТ, вызванной инфекцией *K. pneumoniae*, активация тромбоцитов не приводит к тромбоцитопении, но ассоциирована с высокой частотой развития СШ. Напротив, хроническая активация тромбоцитов вирусом гепатита С часто приводит к тромбоцитопении, повышает частоту развития сепсиса, но у больных НИМТ не повышает частоту развития СШ. Понимание роли тромбоцитов в развитии СШ может повысить эффективность лечения больных генерализованными формами НИМТ и других критических состояний, связанных с развитием СШ.

Литература

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р.Гельфанда. Изд. 2-е перераб. и доп. М., 2015: 109. ISBN 978-5-4316-0235-1.

The correlation we found between the platelet count and the percentage of segmented neutrophils in NSTI patients with thrombocytopenia is consistent with the pathogenetic pathways described above and suggests the coordination of platelet and neutrophil activation/sequestration, leading to thrombocytopenia. In the SS group (regardless of thrombocytopenia), no such correlation was found, but a significant negative correlation of platelet count with blood procalcitonin level was revealed, indicating that thrombocytopenia is related to the inflammation intensity. This suggests that platelet sequestration and degranulation is one of several pathways leading to dysregulation of vascular tone in sepsis.

The data on platelet status and SS frequency in NSTI patients with CVHC are illustrative of the fact that platelet number reduction and activation do not always suffice for the development of SS. These patients had severe thrombocytopenia, increased mean platelet volume and anisocytosis of platelets (Fig. 3, Table 2), but it did not associate with increased frequency of SS and death. Liver is crucial for platelet production (due to thrombopoietin synthesis) and removal of old/damaged platelets from the bloodstream [30]. The frequency of sepsis development in patients with liver diseases is increased [31, 32]. Thrombocytopenia in patients with CVHC could probably be due to infection of platelets with hepatitis C virus causing their activation and accelerated clearance [33]. Apparently, platelets in a state of persistent activation in chronic CVHC have a decreased ability to degranulate and interact with neutrophils which is essential for SS development.

Conclusion

Platelet activation and thrombocytopenia in generalized NSTI are important factors of septic shock development, which increases the risk of death. The cause and type of platelet activation play a significant role: in NSTI caused by *K. pneumoniae* infection, platelet activation does not lead to thrombocytopenia, but is associated with a high frequency of SS. In contrast, persistent platelet activation by hepatitis C virus commonly leads to thrombocytopenia and increases the risk of sepsis, whereas in NSTI patients it does not increase the risk of SS. Understanding the role of platelets in the development of SS may improve the effectiveness of treatment of patients with generalized NSTI and other critical conditions leading to SS.

References

1. Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. Ed. B.R. Gelfand. Ed. 2nd revised and add. M., 2015: 109. ISBN 978-5-4316-0235-1. [In Russ.].

2. Pallin D.J., Egan D.J., Pelletier A.J., Espinola J.A., Hooper D.C., Camargo C.A. Jr. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med*. 2008; 51 (3): 291–298. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.12.004
3. Tessier J.M., Sanders J., Sartelli M., Ulrych J., De Simone B., Grabowski J., Buckman S. Duane T.M. Operative Management, Antimicrobial Therapy, and Pediatrics. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020; 21 (2): 81–93. DOI: 10.1089/sur.2019.219
4. Белобородов В.Б. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: современные особенности антибактериальной терапии. *Consilium Medicum*. 2017. 19 (72. хирургия): 7–2. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.7-12)
5. Бархатова Н.А. Особенности хирургического лечения локальной и генерализованных форм гнойно-некротической инфекции мягких тканей. *Гений ортопедии*. 2010; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-hirurgicheskogo-lecheniya-lokalnoy-i-generalizovannyh-form-gnoyno-nekroticheskoy-infektsii-myagkih-tkaney>.
6. Гринеv М.В., Гринеv К.М. Некротизирующий фасциит. СПб.: Гиппократ, 2008. — 120 с. ISBN. 978-5-8232-02 51-0.
7. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.-D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.-L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
8. Thiery-Antier N., Binquet C., Vinault S., Meziati F., Boissramé-Helms J., Quenot J.-P., EPIdemiology of Septic Shock Group. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med*, 2016; 44 (4): 764–772. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001520
9. Koyama K., Katayama S., Muronoi T., Tonai K., Yuya G., Toshihata K., Shima J., Shin N. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. *PLoS one*, 2018; 13 (1): e0192064. DOI: 10.1371/journal.pone.0192064
10. Серебряная Н.Б., Якутсени П.П. Тромбоциты в развитии сепсиса, септического шока и синдрома полиорганной недостаточности. *Медицинская иммунология*. 2020; Т. 22; № 6: p. 1085–1096. DOI: 10.15789/1563-0625-BPI-2090
11. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якутсени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (6): 785–796. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
12. Deppermann C., Kubes P. Platelets and infection. *Semin Immunol*. 2016; 28 (6): 536–545. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.005
13. Cox D., Kerrigan S.W., Watson S.P. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 (6): 1097–1107. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04264.x
14. Серебряная Н.Б., Якутсени П.П., Климов Н.Н. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2017; 9 (4): 5–13. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13
15. Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B., Montrucchio G. Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2200. DOI: 10.3390/ijms18102200
16. Шляпников С.А., Шчегелев А.В. (ред). Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. СПб.: изд-во ООО «БМН»; 2017: 76с
17. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein M., Knaus W. A., Schein R. M., Sibbald W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.
18. Sharma B., Sharma M., Majumder M., Steier W., Sangal A., Kalawar M. Thrombocytopenia in septic shock patients — a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesth Intensive Care*. 2007; 35 (6): 874–880. DOI: 10.1177/0310057X0703500604
19. Jol S., Hietbrink F., Leenen L.P., Koenderman L., van Wessem K.J. Similar change in platelets and leucocytes 24 h after injury is associated with septic shock a week later. *ANZ J Surg*. 2017; 87 (3): 190–194. DOI: 10.1111/ans.13861
20. Venkata C., Kashyap R., Farmer J.C., Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care*. 2013; 1 (1): 9. DOI: 10.1186/2052-0492-1-9
21. Tóth J., Debreceni I.B., Berhész M., Hajdú E., Deák Á., Pető K., Szabó J., Németh N., Fülesdi B., Kappelmayer J. Red blood cell and platelet parameters are sepsis predictors in an *Escherichia coli* induced lethal porcine model. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017; 66 (3): 249–259. DOI: 10.3233/CH-170271
22. Aydemir H., Piskin N., Akduman D., Kokturk F., Aktas E. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*. 2015; 26 (4): 331–335. DOI: 10.3109/09537104.2012.701027
23. Farias M.G., Schunck E.G., Dal Bó S., de Castro S.M. Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48 (2): 255–257. DOI: 10.1515/CCLM.2010.035
2. Pallin D.J., Egan D.J., Pelletier A.J., Espinola J.A., Hooper D.C., Camargo C.A. Jr. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med*. 2008; 51 (3): 291–298. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.12.004
3. Tessier J.M., Sanders J., Sartelli M., Ulrych J., De Simone B., Grabowski J., Buckman S. Duane T.M. Operative Management, Antimicrobial Therapy, and Pediatrics. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020; 21 (2): 81–93. DOI: 10.1089/sur.2019.219
4. Beloborodov V.B. Complicated infections of the skin and soft tissues: modern features of antibacterial therapy. *Consilium Medicum*. 2017.19 (72. surgery) 7: 2 DOI: 10.26442 / 2075-1753_19.7.2.7-12) [In Russ.].
5. Barkhatova N.A. of surgical treatment of local and generalized forms of purulent-necrotic soft tissue infection. *Genius of Orthopedics*. 2010; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-hirurgicheskogo-lecheniya-lokalnoy-i-generalizovannyh-form-gnoyno-nekroticheskoy-infektsii-myagkih-tkaney>. [In Russ.].
6. Grinev M.V., Grinev K.M. Necrotizing fasciitis. SPb.: Hippokrat, 2008.120 p. ISBN. 978-5-8232-02 51-0. [In Russ.].
7. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W.; Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.-D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.-L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
8. Thiery-Antier N., Binquet C., Vinault S., Meziati F., Boissramé-Helms J., Quenot J.-P., EPIdemiology of Septic Shock Group. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med*, 2016; 44 (4): 764–772. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001520
9. Koyama K., Katayama S., Muronoi T., Tonai K., Yuya G., Toshihata K., Shima J., Shin N. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. *PLoS one*, 2018; 13 (1): e0192064. DOI: 10.1371/journal.pone.0192064
10. Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P. Platelets in the development of sepsis, septic shock and multiple organ failure syndrome. *Medical Immunology*. 2020; 22 (6): 1085–1096 [In Russ.]. DOI: 10.15789 / 1563-0625-BPI-2090
11. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune responses. Part 1. The main characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medical immunology*. 2018; 20 (6): 785–796 DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796 [In Russ.].
12. Deppermann C., Kubes P. Platelets and infection. *Semin Immunol*. 2016; 28 (6): 536–545. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.005
13. Cox D., Kerrigan S.W., Watson S.P. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 (6): 1097–1107. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04264.x
14. Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P., Klimko N.N. The role of platelets in the pathogenesis of bacterial infections. *Journal Infektologii*. 2017; 9 (4): 5–13 DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13 [In Russ.].
15. Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B., Montrucchio G. Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2200. DOI: 10.3390/ijms18102200
16. Shlyapnikov S.A., Shchegolev A.V. (ed.). Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in treatment and prevention organizations of St. Petersburg. SPB: publishing house of OOO BMN; 2017: 76s. [In Russ.]
17. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein M., Knaus W. A., Schein R. M., Sibbald W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.
18. Sharma B., Sharma M., Majumder M., Steier W., Sangal A., Kalawar M. Thrombocytopenia in septic shock patients — a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesth Intensive Care*. 2007; 35 (6): 874–880. DOI: 10.1177/0310057X0703500604
19. Jol S., Hietbrink F., Leenen L.P., Koenderman L., van Wessem K.J. Similar change in platelets and leucocytes 24 h after injury is associated with septic shock a week later. *ANZ J Surg*. 2017; 87 (3): 190–194. DOI: 10.1111/ans.13861
20. Venkata C., Kashyap R., Farmer J.C., Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care*. 2013; 1 (1): 9. DOI: 10.1186/2052-0492-1-9
21. Tóth J., Debreceni I.B., Berhész M., Hajdú E., Deák Á., Pető K., Szabó J., Németh N., Fülesdi B., Kappelmayer J. Red blood cell and platelet parameters are sepsis predictors in an *Escherichia coli* induced lethal porcine model. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017; 66 (3): 249–259. DOI: 10.3233/CH-170271
22. Aydemir H., Piskin N., Akduman D., Kokturk F., Aktas E. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*. 2015; 26 (4): 331–335. DOI: 10.3109/09537104.2012.701027
23. Farias M.G., Schunck E.G., Dal Bó S., de Castro S.M. Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48 (2): 255–257. DOI: 10.1515/CCLM.2010.035

24. Yilmaz Z., Eralp O., Ilcol Y.O. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Veterinary Clinical Pathology*. 200; 37 (2): 159–163. DOI: 10.1111/j.1939-165x.2008.00023.x.
25. de Stoppelaar S.F., van 't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost.* 2014; 112 (4): 666–677. DOI: 10.1160/TH14-02-0126
26. Xiang B., Zhang G., Guo L., Li X.-A., Morris A.J., Daugherty A., Whiteheart S.W., Smyth S.S., Li Z. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway. *Nat Commun.* 2013; 4: 2657. DOI: 10.1038/ncomms3657
27. Cloutier N., Allaëys I., Marcoux G., Machlus K.R., Mailhot B., Zufferey A., Levesque T., Becker Y., Tessandier N., Melki I., Zhi H., Poirier G., Rondina M.T., Italiano J.E., Flamand L., McKenzie S.E., Cote F., Nieswandt B., Khan W.I., Flick M.J., Newman P.J., Lacroix S., Fortin P.R., Boilard E. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115 (7): E1550–E1559. DOI: 10.1073/pnas.1720553115
28. Dabiré H. Central 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors in blood pressure regulation. *Therapie.* 1991; 46 (6): 421–429. PMID: 1819150
29. Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M., Herr N., Carbo C., Brill A., Cifuni S.M., Mauler M., Cicko S., Bader M., Idzko M., Bode C., Wagner D.D. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood.* 2013; 121 (6): 1008–1015. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437392
30. Hoffmeister K.M., Falet H. Platelet clearance by the hepatic Ashwell-Morrell receptor: mechanisms and biological significance. *Thromb Res.* 2016; 141 (Suppl 2): S68–S72. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30370-X
31. Qian J, Liu G, Wang R, Liu J, Liu Y, Liang S, Lu W. [Risk factors for sepsis in patients with hepatic failure]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019; 31 (7): 900–902. [in Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.020. PMID: 31441418de
32. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., de Melo Marçal O.P., Brandão-Mello C.E., Okawa M.Y., de Oliveira R.V., do Espírito-Santo M.P., Yoshida C.F., Lampe E. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Ann Hematol.* 2004; 83 (7): 434–440. DOI: 10.1007/s00277-004-0844-0. PMID: 14963696.
33. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., Brandão-Mello C.E., de Oliveira R.V., Yoshida C.F., Lampe E. Detection of hepatitis C virus in platelets: evaluating its relationship to viral and host factors. *Hepato-gastroenterology.* 2007; 54 (75): 964–968. PMID: 17591104
24. Yilmaz Z., Eralp O., Ilcol Y.O. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Veterinary Clinical Pathology*. 200; 37 (2): 159–163. DOI: 10.1111/j.1939-165x.2008.00023.x.
25. de Stoppelaar S.F., van 't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost.* 2014; 112 (4): 666–677. DOI: 10.1160/TH14-02-0126
26. Xiang B., Zhang G., Guo L., Li X.-A., Morris A.J., Daugherty A., Whiteheart S.W., Smyth S.S., Li Z. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway. *Nat Commun.* 2013; 4: 2657. DOI: 10.1038/ncomms3657
27. Cloutier N., Allaëys I., Marcoux G., Machlus K.R., Mailhot B., Zufferey A., Levesque T., Becker Y., Tessandier N., Melki I., Zhi H., Poirier G., Rondina M.T., Italiano J.E., Flamand L., McKenzie S.E., Cote F., Nieswandt B., Khan W.I., Flick M.J., Newman P.J., Lacroix S., Fortin P.R., Boilard E. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115 (7): E1550–E1559. DOI: 10.1073/pnas.1720553115
28. Dabiré H. Central 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors in blood pressure regulation. *Therapie.* 1991; 46 (6): 421–429. PMID: 1819150
29. Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M., Herr N., Carbo C., Brill A., Cifuni S.M., Mauler M., Cicko S., Bader M., Idzko M., Bode C., Wagner D.D. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood.* 2013; 121 (6): 1008–1015. DOI: 10.1182/blood-2012-06-437392
30. Hoffmeister K.M., Falet H. Platelet clearance by the hepatic Ashwell-Morrell receptor: mechanisms and biological significance. *Thromb Res.* 2016; 141 (Suppl 2): S68–S72. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30370-X
31. Qian J, Liu G, Wang R, Liu J, Liu Y, Liang S, Lu W. [Risk factors for sepsis in patients with hepatic failure]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019; 31 (7): 900–902. [in Chinese]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.020. PMID: 31441418de
32. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., de Melo Marçal O.P., Brandão-Mello C.E., Okawa M.Y., de Oliveira R.V., do Espírito-Santo M.P., Yoshida C.F., Lampe E. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Ann Hematol.* 2004; 83 (7): 434–440. DOI: 10.1007/s00277-004-0844-0. PMID: 14963696.
33. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., Brandão-Mello C.E., de Oliveira R.V., Yoshida C.F., Lampe E. Detection of hepatitis C virus in platelets: evaluating its relationship to viral and host factors. *Hepato-gastroenterology.* 2007; 54 (75): 964–968. PMID: 17591104

Поступила 28.09.20

Received 28.09.20