



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.009>



Сахин В.Т.¹✉, Убушаева Д.С.¹, Казаков С.П.^{2,3}, Прохорчик А.А.¹, Калинин А.Г.¹,
Гуляев Н.И.¹, Пархоменко М.Н.¹, Маркевич П.С.¹, Кружалин Е.Е.¹, Рукавицын О.А.²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневого, городской округ Красноярск, посёлок Новый, Россия

² Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Особенности эритро- и тромбоцитопоза у пострадавших с ожоговой болезнью в зависимости от клинического исхода

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Сахин В.Т., Казаков С.П., Рукавицын О.А.; сбор, анализ данных – Сахин В.Т., Убушаева Д.С., Казаков С.П., Калинин А.Г., Гуляев Н.И., Пархоменко М.Н., Маркевич П.С., Кружалин Е.Е.; подготовка рукописи – Сахин В.Т., Убушаева Д.С., Прохорчик А.А., Калинин А.Г., Гуляев Н.И., Пархоменко М.Н., Маркевич П.С., Кружалин Е.Е.; окончательное одобрение рукописи – Рукавицын О.А., Казаков С.П.

Подана: 29.11.2023

Принята: 09.01.2024

Контакты: SahinVT@yandex.ru

Резюме

Цель. У выживших и умерших пострадавших с ожоговой болезнью выполнить сравнительный анализ состояния эритроцитарного и мегакариоцитарного ростков в пунктате костного мозга. Оценить наличие взаимосвязи между состоянием эритро- и тромбоцитопоза и тяжестью состояния по шкале APACHE II, а также общей площадью ожогов и площадью глубоких ожогов.

Материалы и методы. Обследованы 23 пациента мужского пола, возраст – 33 [24–47] года, поступивших в специализированный стационар на 2-е [1–3] сутки после получения ожоговой травмы. В зависимости от клинического исхода пациенты разделены на две группы. В 1-ю группу включены 12 выживших пострадавших, возраст – 33 [25–38] года, общая площадь ожогов (TBSA) 27 [17–39]%, площадь глубоких ожогов 9,2 [0–16]%, APACHE II 6,5 [5–7] балла, индекс Франка (FI) 47 [30–62] баллов. Во 2-ю группу включены 11 умерших пострадавших, возраст – 26 [23–43] лет, общая площадь ожогов 57 [45–71]%, TBSA 32 [22–35]%, APACHE II 24,3 [21,5–28] балла, FI 137 [129–175] баллов. Выполнялся клинический анализ крови с определением эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина и микроскопическим исследованием пунктата костного мозга. У каждого показателя рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (IQR). Достоверность различий между исследуемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$). Определялся коэффициент корреляции Спирмена (r).

Результаты. У пострадавших с летальным исходом в гемограмме, в сравнении с выжившими, выявлено снижение числа эритроцитов, тромбоцитов и концентрации гемоглобина ($p < 0,05$). При анализе миелограммы у пациентов 2-й группы, в сравнении с 1-й группой, установлено достоверное снижение цитоза – 30 [29–58] и 103 [85–237] $\times 10^9/\text{л}$ соответственно, числа базофильных нормобластов (БНБ) – 0,15 [0,13–0,2] и 0,95 [0,34–1,4] $\times 10^9/\text{л}$, полихроматофильных нормобластов (ПНБ) – 2,4 [1,5–2,8] и 14,6 [6,9–22,2] $\times 10^9/\text{л}$, мегакариоцитов – 3,6 [1–6,2] и 25 [12,5–50] $\times 10^9/\text{л}$. Выявлена корреляция между цитозом костного мозга и FI ($r = -0,72$), TBSA ($r = -0,77$), APACHE II ($r = -0,61$), площадью глубоких ожогов ($r = -0,68$), между мегакариоцитами, FI ($r = -0,74$), TBSA ($r = -0,79$), площадью глубоких ожогов ($r = -0,83$), APACHE II ($r = -0,8$), между ПНБ FI ($r = -0,85$), TBSA ($r = -0,89$), площадью глубоких ожогов ($r = -0,85$), APACHE II ($r = -0,72$).

Заключение. Низкий цитоз костного мозга, а также сниженное число БНБ, ПНБ и мегакариоцитов на 1–3-и сутки после ожога являются предикторами неблагоприятного исхода ожоговой болезни. Выявлена взаимосвязь между низким цитозом костного мозга, числом мегакариоцитов и ПНБ с FI, APACHE II, TBSA и площадью глубоких ожогов, что отражает возможность их использования для оценки тяжести ожоговой травмы и состояния пострадавшего.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, цитоз костного мозга, базофильные нормобласты, полихроматофильные нормобласты, мегакариоциты, индекс Франка, общая площадь ожогов

Sakhin V.¹, Ubushaeva D.¹, Kazakov S.^{2,3}, Prokhorchik A.¹, Kalinin A.¹, Gulyaev N.¹, Parkhomenko M.¹, Markevich P.¹, Kruzhalin E.¹, Rukavitsyn O.²

¹ National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Novy, Russia

² Main Military Hospital named after N. Burdenko, Moscow, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Features of Erythro- and Thrombopoiesis in Patients with Burn Disease, Depending on the Clinical Outcome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Sakhin V., Kazakov S., Rukavitsyn O.; data collection and analysis – Sakhin V., Ubushaeva D., Kazakov S., Kalinin A., Gulyaev N., Parkhomenko M., Markevich P., Kruzhalin E.; preparation of the manuscript – Sakhin V., Ubushaeva D., Prokhorchik A., Kalinin A., Gulyaev N., Parkhomenko M., Markevich P., Kruzhalin E.; final approval of the manuscript – Rukavitsyn O., Kazakov S.

Submitted: 29.11.2023

Accepted: 09.01.2024

Contacts: SahinVT@yandex.ru

Abstract

Purpose. In survivors and dead victims with burn disease, perform a comparative analysis of erythrocyte and megakaryocyte germ cells in the bone marrow punctate. To assess the relationship between the state of erythro- and thrombocytopoiesis and the severity of the



condition on the APACHE II scale, as well as the total area of burns and the area of deep burns.

Materials and methods. 23 male patients aged 33 [24–47] years who were admitted to a specialized hospital for 2 [1–3] days after receiving a burn injury were examined. Depending on the clinical outcome, patients are divided into two groups. The 1st group included 12 survivors, aged 33 [25–38] years, total area of burns (TBSA) 27 [17–39]%, area of deep burns 9.2 [0–16]%, APACHE II 6.5 [5–7] points, Franc index (FI) 47 [30–62] points. The 2nd group included 11 dead victims, age 26 [23–43] years, total area of burns 57 [45–71]%, TBSA 32 [22–35]%, APACHE II 24.3 [21.5–28] points, FI 137 [129–175] points. A clinical blood test was performed with the determination of erythrocytes, platelets, leukocytes, hemoglobin and microscopic examination of bone marrow punctate. Median (Me) and interquartile interval (IQR) were calculated for each parameter. The reliability of the differences between the studied samples was determined using the Mann – Whitney U-test ($p < 0.05$). The Spearman correlation coefficient (r) was determined.

Results. The number of erythrocytes, platelets and the concentration of hemoglobin decreased in the victims with a fatal outcome in comparison with the survivors ($p < 0.05$). Also, in group 2, in comparison with group 1, there are less cytos (30 [29–58]) and 103 [85–237], $\times 10^9/l$), the number of basophilic normoblasts (BNB) (0.15 [0.13–0.2] and 0.95 [0.34–1.4], $\times 10^9/l$), polychromatophilic normoblasts (PNB) (2.4 [1.5–2.8] and 14.6 [6.9–22.2], $\times 10^9/l$), megakaryocytes (3.6 [1–6.2] and 25 [12.5–50], $\times 10^9/l$). Correlation between bone marrow cytos and FI ($r = -0.72$), TBSA ($r = -0.77$), APACHE II ($r = -0.61$), deep burns area ($r = -0.68$), between megakaryocytes, FI ($r = -0.74$), TBSA ($r = -0.79$), deep burns area ($r = -0.83$), APACHE II ($r = -0.8$), between PNB FI ($r = -0.85$), TBSA ($r = -0.89$), deep burns area ($r = -0.85$), APACHE II ($r = -0.72$).

Conclusion. Low cytos of the bone marrow, as well as a reduced number of PNB, PNB and megakaryocytes on 1–3 days after the burn indicates an unfavorable outcome of burn disease. The relationship between low bone marrow cytos, the number of megakaryocytes and PNB with FI, APACHE II, TBSA and the area of deep burns was revealed, which reflects the possibility of their use to assess the severity of burn injury and the condition of the victim.

Keywords: burn disease, bone marrow cytos, basophilic normoblasts, polychromatophilic normoblasts, megakaryocytes, Frank index, total area of burns

■ ВВЕДЕНИЕ

Ожоговая травма на сегодняшний день остается одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено ее высокой распространенностью, летальностью, инвалидизацией пострадавших [1]. В структуре травматизма ожоги занимают четвертое место по распространенности после дорожных травм, кататравм и насилия [1, 2]. По некоторым оценкам, ежегодно в Российской Федерации за медицинской помощью обращается 420–450 тысяч пострадавших с ожоговой травмой [3]. При обширных термических ожогах развивается выраженная общая реакция организма – ожоговая болезнь, которая характеризуется грубыми нарушениями метаболизма и гемостаза с дальнейшим развитием полиорганной недостаточности [1, 4].

Одним из наиболее частых последствий у пострадавших с ожоговой болезнью считаются изменения со стороны системы крови, в частности развитие анемии, тромбоцитопении или тромбоцитоза [5]. Генез анемии при ожогах многокомпонентный и включает в себя кровопотерю после разрушения тканей высокой температурой, последствия множества хирургических вмешательств, рецидивирующие и пролонгированные кровотечения из незаживших раневых поверхностей, многочисленные заборы крови для лабораторных исследований [6, 7]. В более отдаленные периоды ожоговой болезни на фоне длительного тяжелого состояния развивается анемия критических состояний [8]. К развитию анемии критических состояний при тяжелых ожогах приводит гемолиз различного генеза, повышенная концентрация провоспалительных цитокинов и нарушение эритропоэза [9]. Появляется все большее число исследований, в которых изучается состояние костномозгового кроветворения после ожоговой травмы, но до сих пор не до конца ясны механизмы и характер изменений эритропоэза у этой категории пациентов [10–12]. В то же время в некоторых исследованиях у пострадавших с ожоговой травмой показана стойкая анемия на фоне повышенной концентрации эндогенного эритропоэтина [13]. Рецепторы эритропоэтина синтезируются только на клеточных мембранах ранних эритроидных предшественников, таких как унипотентная колониеобразующая единица эритропоэза (CFU-E – colony forming unit-erythroid), проэритробласты и базофильные нормобласты, и не синтезируются на поздних эритроидных предшественниках, к которым относятся полихроматофильные и оксифильные нормобласты [14].

Помимо развития анемии, ожоговое поражение влияет на число тромбоцитов. В остром периоде ожоговой травмы, по различным данным, может развиваться как тромбоцитопения, так и тромбоцитоз [9, 15]. Число работ, в которых изучалось влияние изменения числа тромбоцитов на течение ожоговой болезни и окончательный клинический исход, ограничено. В нескольких исследованиях показана взаимосвязь между развитием тромбоцитопении в первые сутки после ожоговой травмы и неблагоприятным клиническим исходом, а также площадью ожогов [16]. Еще меньше доступных публикаций с результатами исследований состояния костномозгового кроветворения после ожоговой травмы. В основном эти работы выполнены на аутопсийном материале или в ходе экспериментальных исследований на животных моделях [10, 12].

Таким образом, на сегодняшний день имеются немногочисленные данные о взаимосвязи костномозгового кроветворения с неблагоприятным клиническим исходом у пострадавших с ожоговой травмой. Все вышеприведенные данные отражают высокую актуальность дальнейшего исследования эритропоэза и тромбоцитопоза у пострадавших с ожоговой травмой, а также оценку взаимосвязи эритроидных и тромбоцитарных предшественников с клиническим исходом, тяжестью и площадью ожога.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

У выживших и умерших пострадавших с ожоговой болезнью выполнить сравнительный анализ состояния эритроцитарного и мегакариоцитарного ростков в пунктате костного мозга. Оценить наличие взаимосвязи между состоянием эритро- и тромбоцитопоза и тяжестью состояния по шкале APACHE II, а также общей площадью ожогов и площадью глубоких ожогов.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения гнойно-септической реанимации центра анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации. В исследование включено 23 пострадавших мужского пола, поступивших в реанимационное отделение в период с сентября по ноябрь 2023 г. Средний возраст пострадавших – 33 [24–47] года. Пациенты доставлялись в госпиталь в среднем на 2-е сутки (минимально на первые, максимально на третьи сутки) после получения ожоговой травмы, переводом из других лечебных учреждений. Критерии включения: термические ожоги (пламенем, контактные, горячими жидкостями), возраст более 18 лет, время от получения ожога до поступления в реанимацию госпиталя – не более 3 суток. Критерии исключения: большое кровотечение или сопутствующая тяжелая механическая травма.

Все пациенты в зависимости от клинического исхода разделены на две группы: выжившие и умершие. У каждого пациента определялась общая площадь ожогов, площадь глубоких ожогов, тяжесть состояния по шкале APACHE II, индекс Франка [1].

Общая характеристика пострадавших, а также сравнительный анализ площади ожогов, тяжести состояния у пострадавших двух групп представлены в табл. 1.

У пострадавших с неблагоприятным клиническим исходом общая площадь ожогов, площадь глубоких ожогов, частота ингаляционной травмы, тяжесть состояния по шкале APACHE II, тяжесть ожоговой травмы по индексу Франка значительно больше в сравнении с пострадавшими с благоприятным исходом ($p<0,05$). Средняя длительность лечения в госпитале умерших пострадавших составила 9 суток, что соответствует стадии острой ожоговой токсемии и началу стадии септикотоксемии ожоговой болезни [1, 4]. Причина смерти – прогрессирующая полиорганная недостаточность. Длительность лечения выживших пострадавших в среднем составила 12 суток, в дальнейшем пациенты переводились в специализированное ожоговое отделение.

Таблица 1
Показатели тяжести травмы и состояния у выживших и умерших пострадавших с ожоговой травмой при поступлении в стационар
Table 1
Indicators of the severity of injury and condition of survivors and deceased victims with burn injury upon admission to the hospital

Параметры	Исход, пациенты		P
	Выжили (n=12), Me [LQ–UQ]	Умерли (n=11) Me [LQ–UQ]	
Возраст, лет	33 [25–38]	26 [23–43]	0,68
Длительность лечения, сутки	12 [11–14]	9 [8–14]	>0,05
Общая площадь ожогов, % п. т.	27 [17–39]	57 [45–71]	0,00001
Площадь глубоких ожогов, % п. т.	9,2 [0–16]	32 [22–35]	0,0004
Ингаляционная травма, n (%)	3 (23%)	9 (83%)	0,0001
APACHE II, баллы	6,5 [5–7]	24,3 [21,5–28]	0,00002
Индекс Франка, баллы	47 [30–62]	137 [129–175]	0,0001

Примечания: п. т. – поверхность тела; p – уровень значимости.

При поступлении всем пациентам с соблюдением правил асептики выполнялась стерильная пункция одноразовой стерильной пункционной иглой с последующим забором аспирата котного мозга сухим стерильным шприцом. Полученный пунктат (не более 0,5 мл) помещался в пробирку, содержащую 1–1,5 мг ЭДТА-К2, тщательно перемешивался, затем производилась маркировка пробирки и отправка материала в лабораторию для цитологического исследования пунктата костного мозга [17]. Затем врачами лабораторной диагностики подготавливалось не менее 10 мазков костного мозга с последующей их фиксацией и окраской по Романовскому – Гимзе. Подсчет клеток эритроидного ростка костного мозга производился в счетной камере Горяева согласно инструкции [17]. Подсчет мегакариоцитов производился в камере Фукса – Розенталя согласно инструкции [17].

При микроскопическом исследовании пунктата костного мозга всем пострадавшим считались общий цитоз, число базофильных, полихроматофильных, оксифильных нормобластов и мегакариоцитов.

Также при поступлении в отделение реанимации всем пациентам определяли в периферической крови число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000, производство Японии.

Описательная статистика представлена в виде абсолютных (n) величин для количественных признаков и относительных величин (%) для качественных признаков. У каждого показателя рассчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал ($LQ-UQ$). Достоверность различий между исследуемыми выборками определяли с помощью U -критерия Манна – Уитни. Критерий считали достоверным при статистической значимости (p) различий в рассматриваемых выборках менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований была создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительного анализа показателей клинического анализа крови, определенных при поступлении в госпиталь, у выживших и умерших пострадавших с ожоговой травмой представлены в табл. 2.

У пациентов с неблагоприятным клиническим исходом в сравнении с выжившими пострадавшими значимо снижены число эритроцитов, тромбоцитов и концентрация гемоглобина ($p < 0,05$). В отношении числа лейкоцитов не выявлено межгрупповых различий.

Результаты сравнительного анализа цитоза, числа эритробластов, нормобластов, мегакариоцитов в пунктате костного мозга у выживших и умерших пострадавших представлены в табл. 3.

У пострадавших с неблагоприятным клиническим исходом в сравнении с выжившими пострадавшими значимо снижен цитоз костного мозга, а также число базофильных нормобластов, полихроматофильных нормобластов и мегакариоцитов



Таблица 2
Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у выживших и умерших пострадавших с ожоговой болезнью
Table 2
Comparative analysis of indicators of clinical blood analysis in survivors and deceased victims with burn disease

Параметры	Исход, пациенты		p
	Выжили (n=12), Me [LQ–UQ]	Умерли (n=11), Me [LQ–UQ]	
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,14 [3,94–4,51]	3,5 [2,89–4,06]	0,01
Гемоглобин, г/л	126 [121–131]	108 [92–120]	0,02
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	145 [130–187]	107 [82–147]	0,009
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	11,95 [11–13]	8,96 [7,5–13,1]	0,1

Примечание: p – уровень значимости.

Таблица 3
Сравнительный анализ цитоза костномозгового пунктата, клеток эритроидного ростка и мегакариоцитов в пунктате костного мозга у выживших и умерших пострадавших с ожоговой болезнью
Table 3
Comparative analysis of cytolysis of bone marrow punctate, erythroid germ cells and megakaryocytes in bone marrow punctate in survivors and deceased victims with burn disease

Параметры	Исход, пациенты		p
	Выжили (n=12), Me [LQ–UQ]	Умерли (n=11), Me [LQ–UQ]	
Цитоз, $\times 10^9/\text{л}$	103 [85–237]	30 [29–58]	0,03
Эритробласты, $\times 10^9/\text{л}$	0 [0–0,47]	0,06 [0,02–0,07]	0,07
Базофильные нормобласты, $\times 10^9/\text{л}$	0,95 [0,34–1,4]	0,15 [0,13–0,2]	0,04
Полихроматофильные нормобласты, $\times 10^9/\text{л}$	14,6 [6,9–22,2]	2,4 [1,5–2,8]	0,04
Оксифильные нормобласты, $\times 10^9/\text{л}$	0,95 [0,8–2,3]	0,3 [0,2–0,8]	0,2
Мегакариоциты, $\times 10^6/\text{л}$	25 [12,5–50]	3,6 [1–6,2]	0,04

Примечание: p – уровень значимости.

($p<0,05$). В отношении числа эритробластов, оксифильных нормобластов межгрупповых различий не выявлено ($p>0,05$).

При оценке взаимосвязей между клетками эритроидного ростка, мегакариоцитами, цитозом костного мозга и показателями тяжести ожоговой травмы и общего состояния пострадавших получены следующие результаты (табл. 4).

Для цитоза костного мозга выявлена сильная отрицательная корреляционная связь с индексом Франка ($r=-0,72$), общей площадью ожогов ($r=-0,77$) и умеренная отрицательная корреляционная связь с тяжестью состояния по шкале APACHE II ($r=-0,61$) и площадью глубоких ожогов ($r=-0,68$).

Для мегакариоцитов выявлена сильная отрицательная корреляционная связь с индексом Франка ($r=-0,74$), общей площадью ожогов ($r=-0,79$), площадью глубоких ожогов ($r=-0,83$) и тяжестью состояния по шкале APACHE II ($r=-0,8$).

Для полихроматофильных нормобластов выявлена сильная отрицательная корреляционная связь с индексом Франка ($r=-0,85$), общей площадью ожогов ($r=-0,89$), площадью глубоких ожогов ($r=-0,85$) и тяжестью состояния по шкале APACHE II ($r=-0,72$).

Таблица 4
Корреляционные связи между показателями тяжести состояния, площади ожогов и клетками эритроидного и тромбоцитарного роста в пунктате костного мозга у пострадавших с ожоговой болезнью (r – коэффициент корреляции Спирмена)
Table 4
Correlations between the severity of the condition, the area of burns and the cells of erythroid and platelet growth in the bone marrow punctate in victims with burn disease (r – Spearman correlation coefficient)

Показатель	Индекс Франка, баллы	APACHE II, баллы	Общая площадь ожогов, %	Площадь глубоких ожогов, %
Цитоз костного мозга, $\times 10^9/\text{л}$	-0,72	-0,61	-0,77	-0,68
Мегакариоциты, $\times 10^6/\text{л}$	-0,74	-0,8	-0,79	-0,83
Эритробласты, $\times 10^9/\text{л}$	0,08	0,04	0,17	0,23
Базофильные нормобласты, $\times 10^9/\text{л}$	-0,09	0,08	-0,25	-0,06
Полихроматофильные нормобласты, $\times 10^9/\text{л}$	-0,85	-0,72	-0,89	-0,85
Оксифильные нормобласты, $\times 10^9/\text{л}$	-0,3	-0,07	-0,47	-0,16

Примечание: все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

Для эритробластов, базофильных и оксифильных нормобластов выявлены умеренные и слабые корреляционные взаимосвязи с индексом Франка, общей площадью ожогов, площадью глубоких ожогов и тяжестью состояния по шкале.

Ниже приводятся фотографии препаратов костного мозга у пострадавшего с летальным исходом и пострадавшего с благоприятным клиническим исходом.

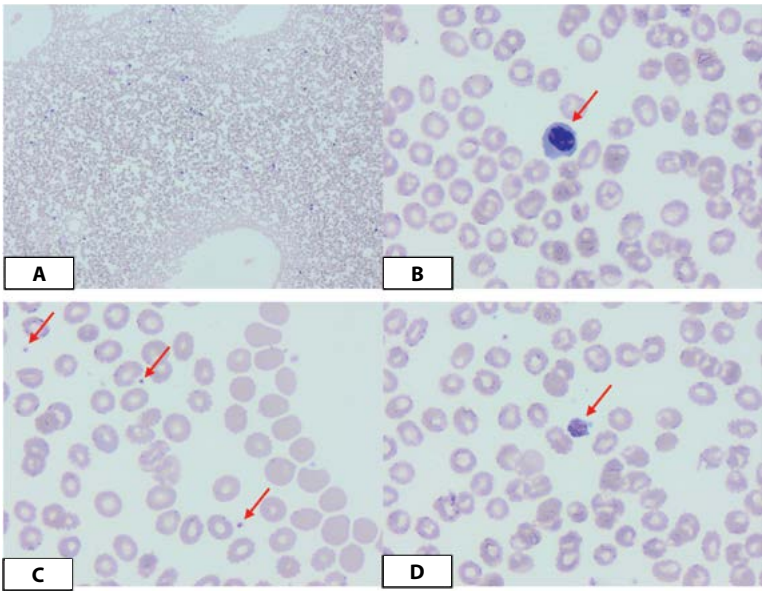


Рис. 1. Фотографии пунктата костного мозга на третьи сутки после ожога у пострадавшего с летальным исходом
Fig. 1. Photos of bone marrow punctate on the third day after the burn in a fatal victim



Клинический случай № 1. Пациент П., 23 года, получил термический ожог пламенем общей площадью 59%, из которых 36% глубокие ожоги (FI 155 баллов, APACHE II 28 баллов). В общем анализе крови на 3-и сутки от травмы отмечались: анемия средней степени (гемоглобин 92 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $69 \times 10^9/\text{л}$). При исследовании костного мозга: пунктат скудной клеточности, цитоз при подсчете в камере Горяева $12,0 \times 10^9/\text{л}$ при норме $41,6\text{--}195,0 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1А). Эритроидный росток сужен – 13% (рис. 1В – полихроматофильный нормобласт отмечен стрелкой). При просмотре тромбоцитарного ростка во всех полях зрения отсутствовали мегакариоциты, тромбоциты единичные (отмечены стрелкой на рис. 1С, на рис. 1D стрелкой отмечена единичная макроформа тромбоцита). Проводилась комплексная антибактериальная, инфузионная, гемотрансфузионная, терапия, экстракорпоральная гемокоррекция. Пациент умер на 7-е сутки в связи с прогрессированием полиорганной недостаточности.

Клинический случай № 2. Пациент С., 24 года, получил термический ожог пламенем общей площадью 45%, из которых 33% глубокие ожоги (FI 111 баллов, APACHE II 4 балла). В общем анализе крови на 2-е сутки от травмы – без значимых отклонений (гемоглобин 135 г/л, тромбоциты $177 \times 10^9/\text{л}$). При исследовании костного мозга: пунктат нормоклеточный, цитоз при подсчете в камере Горяева $46,0 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 2А). Эритроидный росток сужен – 12,8%. Созревание эритроцитов по нормобластическому типу (рис. 2В – стрелкой отмечен базофильный нормобласт). При просмотре

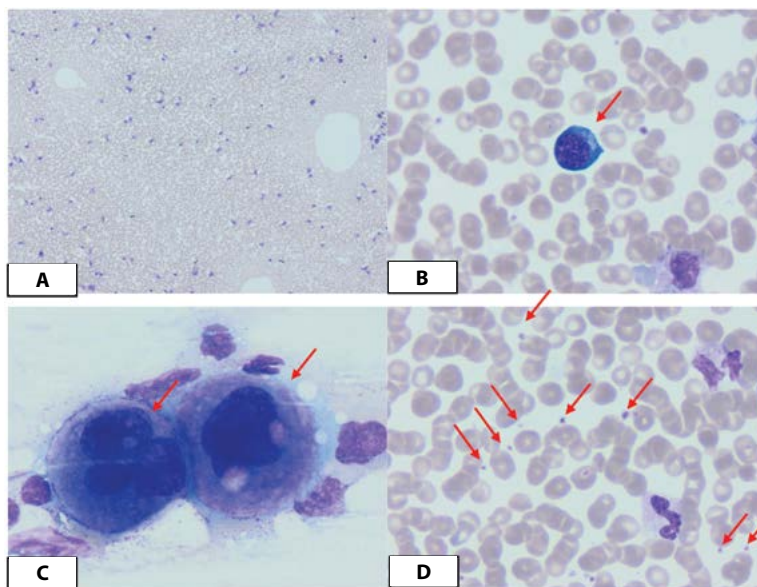


Рис. 2. Фотографии пунктата костного мозга на третьи сутки после ожога у пострадавшего с благоприятным клиническим исходом

Fig. 2. Photos of bone marrow punctate on the third day after the burn in the victim with a favorable clinical outcome

препаратов мегакариоциты в умеренном количестве (рис. 2С – мегакариоциты отмечены стрелкой). Во всех полях зрения обнаружены тромбоциты в умеренном количестве (отмечены стрелкой на рис. 2D). На 16-е сутки после травмы переведен для продолжения лечения в профильное коечное отделение.

По результатам выполненного исследования у пострадавших с неблагоприятным клиническим исходом, в сравнении с выжившими пострадавшими, уже на 1–3-и сутки после ожоговой травмы выявлены значимые различия в эритроидном и тромбоцитарном ростке костного мозга. У умерших пострадавших при поступлении в стационар по данным микроскопического исследования костного мозга выявлено снижение цитоза костного мозга, низкое содержание базофильных и полихроматофильных нормобластов, а также мегакариоцитов. Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие межгрупповых различий в отношении эритробластов, в обеих группах пострадавших и абсолютное, и относительное число этих клеток ниже референсных значений.

По данным исследования периферической крови у пострадавших с неблагоприятным исходом в сравнении с выжившими пострадавшими выявлено снижение числа эритроцитов, тромбоцитов и концентрации гемоглобина, что согласуется с результатами нескольких ранее выполненных исследований [12, 18].

Сниженное количество базофильных и полихроматофильных нормобластов свидетельствует о нарушении созревания эритроцитов у пострадавших с ожоговой травмой с неблагоприятным клиническим исходом. В нескольких клинических и экспериментальных исследованиях также показано подавление созревания ранних эритроидных предшественников у пострадавших с ожоговой травмой [18]. В связи с тем, что базофильные нормобласты имеют эритропоэтиновые рецепторы, снижение числа этих клеток у тяжелых ожоговых пациентов позволяет сделать вывод о малой эффективности препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина для коррекции анемии [14]. Низкая эффективность препаратов эритропоэтина для коррекции анемии при ожоговой травме показана в нескольких клинических и экспериментальных исследованиях [19]. В настоящее время точные причины, приводящие к подавлению эритропоэза у этой категории пострадавших, не ясны. Одной из причин считается негативное влияние провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, на созревание эритроидных предшественников [20]. Также имеются немногочисленные исследования, в которых показано подавление эритропоэза после ожоговой травмы с одновременной активацией миелопоэза на фоне повышенной секреции катехоламинов [21]. Подобные изменения исследователи объясняют β-адренергическим действием катехоламинов на бета-рецепторы мультипотентных стволовых клеток костного мозга. Катехоламины способствуют увеличению экспрессии транскрипционного фактора MafB (V-maf musculoaroneurotic fibrosarcoma oncogene homolog B) на клеточной мембране мультипотентных стволовых клеток, что в дальнейшем индуцирует их моноцитарную дифференцировку и подавляет эритропоэз [21]. В ряде экспериментальных исследований показано положительное влияние неселективных бета-1, -2 адреноблокаторов (пропранолол) и селективного бета-2-адреноблокатора бутоксамина на эритропоэз и коррекцию анемии после ожоговой травмы [12]. В то же время не выявлено влияния селективных бета-1 адреноблокаторов на стимуляцию эритропоэза [22]. Полученные результаты выглядят перспективными, но нуждаются в дальнейшем изучении.



Нами также выявлена сильная отрицательная взаимосвязь между низким цитозом костного мозга, числом полихроматофильных нормобластов и тяжестью состояния пострадавших на основании индекса Франка и шкалы APACHE II, общей площадью ожогов и площадью глубоких ожогов. Полученные результаты согласуются с данными некоторых ранее выполненных исследований [12, 23].

Согласно результатам нашего исследования, у пострадавших с неблагоприятным клиническим исходом, в сравнении с выжившими пострадавшими, в пунктате костного мозга выявлено сниженное число мегакариоцитов. Также выявлены сильные отрицательные корреляционные связи между числом мегакариоцитов и тяжестью пострадавших при поступлении, определенными на основании индекса Франка, шкалы APACHE II, а также общей площадью ожогов и площадью глубоких ожогов. Большая часть ранее выполненных исследований посвящена изучению числа тромбоцитов в периферической крови [24, 25]. Число исследований мегакариоцитов в пунктате костного мозга до сих пор весьма немногочисленно. Так, в исследовании S. Wallnert и G.H. Warren 1985 г. на аутопсийном материале 22 пострадавших, умерших после ожоговой травмы, показано нормальное или даже увеличенное число мегакариоцитов [10]. Различие с результатами нашего исследования может быть обусловлено временем забора костного мозга после ожоговой травмы. Необходимы дальнейшие исследования тромбоцитопоза у пострадавших с ожоговой травмой.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У выживших и умерших пострадавших на 1–3-и сутки после получения ожоговой травмы выявлены значимые различия в эритро- и тромбоцитопозе. Низкий цитоз костного мозга, а также малое количество базофильных, полихроматофильных базофилов и мегакариоцитов в 1–3-и сутки после ожога свидетельствует о неблагоприятном исходе ожоговой болезни и повышенном риске летального исхода в стадии ожоговой токсемии и септикотоксемии. У пострадавших с ожоговой болезнью значительно снижено число ранних эритроидных предшественников.

Перспективным направлением коррекции анемии у ожоговых пациентов представляется использование неселективных бета-1, -2 и бета-2-адреноблокаторов как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами эритропоэтина. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. В связи с выявленной тромбоцитопенией и сниженным числом мегакариоцитов у пострадавших с неблагоприятным клиническим исходом перспективным выглядит использование стимуляторов тромбоцитопоза у этой категории пациентов. Данный вопрос также требует дальнейшего изучения.

Показана сильная отрицательная взаимосвязь между снижением цитоза костного мозга, числом мегакариоцитов и полихроматофильных нормобластов с тяжестью состояния пострадавших на основании индекса Франка и шкалы APACHE II, общей площадью ожогов и площадью глубоких ожогов. Использование этих показателей костного мозга возможно для интегральной оценки тяжести ожоговой травмы и тяжести состояния пострадавших.

Выявленные изменения эритро- и тромбоцитопоза, а также их доказанная взаимосвязь с тяжестью состояния и травмы, а также ее исходом свидетельствуют о высокой актуальности дальнейших исследований, направленных на коррекцию подходов к коррекции анемии, тромбоцитопении с целью улучшения клинического исхода у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burns are thermal and chemical. Sun burns. Burns of the respiratory tract. Clinical recommendations. M. 2021.
2. Abushinov V., Esipov A., Alekhovich A. New requirements for internal quality control and safety of medical activity: ways and tools for their implementation in a multidisciplinary hospital (second message). *Hospital medicine: Science and practice*. 2021;4(2):64–71.
3. Alekseev A. Organization of medical care for victims of burns in the Russian Federation. *Collection of theses of the IX Congress of traumatologists-orthopedists of Russia*. Saratov, 2010:15–16.
4. Klyachkin L., Pinchuk V., Molchanov N. (ed.) *Burn disease (clinic, pathogenesis, pathological anatomy and treatment)*. Leningrad. Publishing house "Medicine". 1969:482 p.
5. Sheridan R.L., Szyfelbein S.K. Trends in blood conservation in burn care. *Burns*. 2001;27(3):272–6.
6. Curinga G., Jain A., Feldman M., Prosciak M., Phillips B., Milner S. Red blood cell transfusion following burn. *Burns*. 2011;37:742–752.
7. Posluszny J.A. Jr, Gamelli R.L. Anemia of thermal injury: combined acute blood loss anemia and anemia of critical illness. *J Burn Care Res*. 2010;31:229–242.
8. Sakhin V., Kryukov E., Rukavitsyn O., Kryukov E. (ed.) *Anemia of chronic diseases*. Moscow: GEOTAR-Media. 2020;160 p.
9. Lu R.P., Lin F.C., Ortiz-Pujols S.M. et al. Blood utilization in patients with burn injury and association with clinical outcomes. *Transfusion*. 2013;53:2212–2221.
10. Wallner S.F., Warren G.H. The haematopoietic response to burning: an autopsy study. *Burns*. 1985;12:22–27.
11. Johnson N.B., Posluszny J.A., He L.K. et al. Perturbed MafB/GATA1 axis after burn trauma bares the potential mechanism for immune suppression and anemia of critical illness. *J Leukoc Biol*. 2016;100:725–36.
12. Hasan S., Johnson M.C., Kini A.R. A shift in myeloid cell phenotype via down regulation of Siglec-1 in Island macrophages of bone marrow is associated with decreased late erythroblasts seen in anemia of critical illness. *Front Med*. 2019;6:260.
13. Deitch E.A., Sittig K.M. A serial study of the erythropoietic response to thermal injury. *Ann Surg*. 1993;217:293–9.
14. Koury M.J. Erythropoietin: the story of hypoxia and a finely regulated hematopoietic hormone. *Exp Hematol*. 2005;33:1263–70.
15. Lawrence C., Atac B. Hematologic changes in massive burn injury. *Crit Care Med*. 1992;20(9):1284–8.
16. Marck R.E., Montagne H.L., Tuinebreijer W.E., Breederveld R.S. Time course of thrombocytes in burn patients and its predictive value for outcome. *Burns*. 2013;39(4):714–22.
17. Soboleva T. Cytological examination of bone marrow punctate. *Medical alphabet*. 2011;4(22):6–10.
18. Williams K.N., Szilagyi A., Conrad P. Peripheral blood mononuclear cell-derived erythroid progenitors and erythroblasts are decreased in burn patients. *J Burn Care Res*. 2013;34:133–141. doi: 10.1097/BCR.0b013e3182642ccd.
19. Lundy J.B., Hetz K., Chung K.K., Renz E.M., White C.E., King B.T., Huzar T., Wolf S.E., Blackburn L.H. Outcomes with the use of recombinant human erythropoietin in critically ill burn patients. *Am Surg*. 2010;76:951–956.
20. Sakhin V., Kryukov E., Kazakov S. et al. Comparison of cytokine secretion and study of their effect on erythropoiesis in patients with malignant neoplasms with anemia of chronic disease, iron deficiency anemia, and their combination. *Oncohematology*. 2023;18(2):45–52. doi: 10.17650 / 1818-8346-2023-18-2-00-00. (in Russian)
21. Sieweke M.H., Tekotte H., Frampton J., Graf T. MafB represses erythroid genes and differentiation through direct interaction with c-Ets-1. *Leukemia*. 1997;11(Suppl 3):486–488.
22. Pasupuleti L.V., Cook K.M., Sifri Z.C. et al. Do all β -blockers Attenuate the Excess Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization from the Bone Marrow Following Trauma/ hemorrhagic Shock? *J. Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(4):970–975. doi: 10.1097/TA.0000000000000181.
23. Apple C.G., Miller E.S., Loftus T.J. Impact of Injury Severity on the Inflammatory State and Severe Anemia. *J Surg Res*. 2020;248:109–116. doi: 10.1016/j.jss.2019.10.046.
24. Guo F., Wang X., Huan J. et al. Association of platelet counts decline and mortality in severely burnt patients. *J Crit Care*. 2012;27(5):529.e1–7. doi: 10.1016/j.jccr.2011.12.006.
25. Levi M., Schultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(10):851–859.