

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092.9

Левин Г.Я., Поповичева А.Н., Соснина Л.Н.

Гемореологические нарушения у детей после термической травмы

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, Россия, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Цель исследования – изучение динамики изменения реологических свойств крови и их корреляции с параметрами эритроцитов в процессе лечения детей после термической травмы.

Методика. Исследование проведено на 32 детях в возрасте от 3 до 17 лет с ожогами площадью от 10 до 70% поверхности тела в период лечения, начиная с 3-х суток после термической травмы и до полного закрытия ожоговых ран и выписки пациента из стационара. Изучали состояние цитоскелета эритроцитов методом термоиндукции, их агрегацию и дезагрегацию с помощью модифицированного нами реоскопа Н. Schmid-Schönbein и соавт. [1973], их деформируемость и морфологию агрегатов эритроцитов, а также рассчитывали эритроцитарные индексы.

Результаты. Установлено, что после ожога происходит резкое усиление агрегации эритроцитов и прочности агрегатов, но значительно снижается их деформируемость. Нарушение реологических свойств крови сопровождается все стадии ожоговой болезни и сохраняется при выписке больных из стационара. Нарушения гемореологии коррелируют с изменениями концентрации фибриногена, состоянием цитоскелета эритроцитов и их физическими свойствами – размером эритроцитов и содержанием в них гемоглобина.

Заключение. Стойкие и выраженные нарушения реологических свойств крови у детей при ожоговой болезни могут являться важнейшей причиной редукции снабжения кислородом жизненно важных органов и развития их недостаточности. Простым, хотя и предварительным, методом оценки состояния гемореологии может служить измерение эритроцитарных индексов.

Ключевые слова: дети; ожоги; эритроциты; агрегация; дезагрегация; цитоскелет; деформируемость; эритроцитарные индексы.

Для цитирования: Левин Г.Я., Поповичева А.Н., Соснина Л.Н. Гемореологические нарушения у детей после термической травмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3): 74-79.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.74-79

Для корреспонденции: Левин Григорий Яковлевич, e-mail: levin@unn.ac.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование текста – Левин Г.Я.; сбор материала, статистическая обработка результатов, написание текста – Поповичева А.Н. Соснина Л.Н. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Поступила 13.12.2019

Принята к печати 24.06.2020

Опубликована 21.08.2020

Levin G.Ya., Popovicheva A.N., Sosnina L.N.

Hemorheological disorders in children with thermal trauma

Privolzhskiy Research Medical University, Ploshchad Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhniy Novgorod 603950, Russia

Aim. To study hemorheological changes and their correlation with the size of red blood cells (RBCs) during the treatment of thermal injury in children.

Methods. The study included 32 children ages 3 to 17 with burns affecting 10% to 70% of the total body area during the treatment period between the 3rd day after the burn and complete wound closure. Aggregation and disaggregation of red blood cells was analyzed using a H. Schmid-Schönbein et al. [1973] rheoscope in our modification. In addition, erythrocyte deformability, morphology of erythrocyte aggregates, and the state of erythrocyte cytoskeleton were studied using thermoinduction, and erythrocyte indices were calculated.

Results. After a burn injury, erythrocyte aggregation and the strength of erythrocyte aggregates were increased whereas their deformability was decreased. Disorders of blood rheology accompanied all stages of burn disease and remained at the patient discharge. Hemorheological disorders correlated with changes in fibrinogen concentrations and with changes in the erythrocyte cytoskeleton, size, and the amount of contained hemoglobin.

Conclusion. The stable and pronounced disorders of blood rheological properties in children with burn disease may be an essential cause for reduction of oxygen supply to vital organs and their failure. The measurement of erythrocyte indices may represent a simple though preliminary method for assessing hemorheology.

Keywords: children; burns; red blood cells; aggregation; disaggregation; cytoskeleton; deformability; erythrocyte indices.

For citation: Levin G.Ya., Popovicheva A.N., Sosnina L.N. Hemorheological disorders in children with thermal trauma. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian journal)*. 2020; 64(3): 74-79. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.74-79

For correspondence: Levin Grigory Yakovlevich, Doctor of Medical Sciences, Prof., Honored Scientist of the Russian Federation, e-mail: levin@unn.ac.ru

Contribution: research concept and design, text editing – Levin G.Ya.; collecting material, statistical processing of results, writing text – Popovicheva A.N., Sosnina L.N. Approval of the final version of the article – all co-authors.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The materials of the article have not been published anywhere before.

Resived 13.12.2019

Accepted 24.06.2020

Published 21.08.2020

Нарушения микроциркуляции всегда возникают после термической травмы и во многом определяют патогенез развития ожоговой болезни. Редукция снабжения кислородом жизненно важных органов вызывает развитие таких осложнений, как острая почечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность [1-3]. Кроме того, от состояния микроциркуляции зависит развитие вторичных некрозов после ожога, а также приживление аутотрансплантатов. Микроциркуляторные расстройства определяются прежде всего нарушениями реологических свойств крови, которые связаны главным образом с реологическими свойствами эритроцитов – их агрегацией и деформируемостью. Именно эти свойства эритроцитов определяют поддержание необходимой перфузии в микроциркуляторном русле. Исследований, посвященных изучению гемореологических свойств эритроцитов при ожоговой болезни, явно недостаточно [4]. Проводились они лишь в острый период ожоговой болезни и сохраняются ли нарушения гемореологии после полного закрытия ожоговых ран остается невыясненным [5]. Нет также данных об особенностях состояния гемореологии при ожоговой болезни у детей. Изучению этих вопросов посвящено настоящее исследование.

Цель исследования – изучение динамики изменения реологических свойств крови и их корреляции с параметрами эритроцитов в процессе лечения детей после термической травмы.

Методика

На проведение данной работы было получено разрешение локально-этического комитета Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава

России. Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от родителей всех детей. В исследование были включены 32 больных ребенка в возрасте от 3 до 17 лет с ожогами площадью от 10 до 70% поверхности тела. Исследования проводили в период лечения, начиная с 3-х сут после термической травмы до полного закрытия ожоговых ран и выписки пациента из стационара.

Полученные результаты сравнивали с соответствующими показателями 18 условно здоровых детей обоих полов того же возраста.

Забор крови осуществляли утром, натощак, путем венепункции локтевой вены в вакуумные пробирки с 3,8% цитратом натрия (в соотношении 9:1) и К₃ЭДТА (для подсчета эритроцитарных индексов). Бедную тромбоцитами плазму получали центрифугированием крови, стабилизированной цитратом натрия (в соотношении 9:1) в течение 20 мин при 3000 об/мин. Тромбоциты и лейкоциты удаляли, эритроциты отмывали 3 раза физиологическим раствором. Кровь на исследование брали на 3-и – 5-е и 12-е – 16-е сут после ожога и после закрытия ожоговых ран (20-е сут и более).

1) Спонтанную (поток-индуцированную) агрегацию эритроцитов изучали на приборе, сконструированном по принципу Н. Schmid-Schönbein и соавт. [6] в нашей модификации [7]. Описание прибора. В данном приборе клетки крови помещают между плоскопараллельными пластинами, вращающимися в противоположных направлениях. В центре нижней пластины имеется углубление. Таким образом, между нижней и верхней пластинами формируется камера, в которую помещается суспензия эритроцитов. Процесс агрегации эритроцитов регистрировали на самописце после гидродинамического перемешивания суспензии эритроцитов и его остановки. Процесс дезагрегации эритроцитов регистрировали на скоростях сдвига 5 с⁻¹, 10 с⁻¹, 15 с⁻¹, 20 с⁻¹. Оценивали степень агрегации (максимальная амплитуда Ма, мм); скорость агре-

гации A40 (мм) – амплитуда агрегатограммы через 40 с после начала агрегации; $t_{1/2}$ (с) – время, за которое достигается половина Ма; степень дезагрегации – в процентах от Ма.

2) Морфологию агрегатов в аутологичной плазме изучали с помощью светового микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, Германия) методом, предложенным авторами [8].

3) Деформируемость эритроцитов определяли с помощью ригидометра [9]: Принцип действия его заключался в следующем: суспензия эритроцитов помещалась между двумя коаксиальными цилиндрами, создавался ламинарный поток, в котором эритроциты деформировались (вытягивались) и фиксировались в этом положении с помощью 0,5 % раствора глутаральдегида. Количество деформированных (вытянутых) эритроцитов (% общей деформируемости) и коэффициенты их деформируемости $\frac{A}{B}$; $\frac{A-B}{A+B}$ (A – длина эритроцита, B – ширина эритроцита) были определены с помощью специально разработанной программы.

4) Состояние цитоскелета эритроцитов изучали с помощью метода термоиндукции. Принцип его основан на том, что основной белок цитоскелета эритроцитов спектрин при прогревании клеток в диапазоне 49–50 °C денатурирует [10]. Как результат наблюдается диск-сферическая трансформация – дискоциты трансформируются в микрофероциты. Увеличение количества микросфероцитов по сравнению с контролем свидетельствует о снижении стабильности цитоскелета эритроцитов.

5) У всех пациентов кондуктометрическим методом на гематологическом анализаторе (Hematology analyzer ABX Pentra 60, HORIBA Medical, France) определяли средний объем эритроцита (mean cell volume, MCV), ширину распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width, RDW), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC).

6) У всех пациентов определяли концентрацию фибриногена по методу Клауса.

Данные представлены как выборочное среднее \pm стандартное отклонение. Количественные показатели прошли проверку на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка (пакет программ «Statistica 6.0»). Результаты исследования обработаны методами непараметрической статистики с применением критериев Манна–Уитни и парных сравнений Вилкоксона. Для изучения взаимосвязей между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ (метод Спирмена). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из данных, представленных в **табл. 1**, начиная с острых периодов ожоговой болезни, резко увеличивается как скорость, так и степень агрегации эритроцитов. При этом значительное увеличение агрегации

эритроцитов происходит и у больных с относительно небольшой площадью ожоговых ран (10%). Достаточно неожиданным оказался тот факт, что даже после закрытия ожоговых ран, при выписке больных, агрегация эритроцитов остается увеличенной (**табл. 1**). Лишь у 25 % больных агрегация эритроцитов при выписке нормализовалась. Следует отметить, что при ожогах значительно изменяется и морфология агрегатов эритроцитов – наряду с «монетными столбиками» появляются глыбчатые (патологические) структуры агрегатов эритроцитов (**рисунок**). Эти изменения сохраняются и по окончании лечения. Неблагоприятным для процессов микроциркуляции являлся факт значительного снижения дезагрегации эритроцитов на низких скоростях сдвига (**табл. 1**). Это свидетельствует о возможности агрегации эритроцитов в более крупных сосудах, чем в капиллярах и малых венах. Сниженная дезагрегация эритроцитов при малых скоростях сдвига (5с^{-1} , 10с^{-1}) остается и при выписке больных из стационара.

Значительно ухудшается в острый период ожоговой болезни и деформируемость эритроцитов (**табл. 2**) Снижается не только общее количество деформируемых в искусственном сдвиговом потоке клеток, но и коэффициенты деформируемости $\frac{A}{B}$ и $\frac{A-B}{A+B}$. Резко снижается и число наиболее сильно вытянутых эритроцитов. Увеличение ригидности эритроцитов сохраняется и после закрытия ожоговых ран при выписке больных (**табл. 2**).

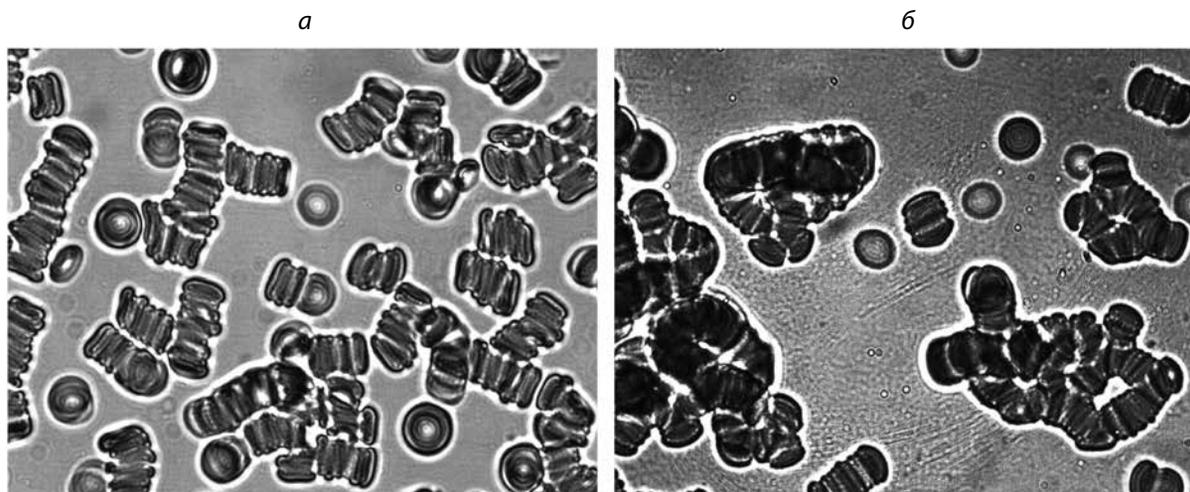
У всех обследованных больных выявлены существенные нарушения стабильного состояния цитоскелета эритроцитов. Это проявлялось в значительном статистически значимом увеличении после термоиндукции количества микросфероцитов по сравнению с показателями термоиндукции донорских эритроцитов. На 3-и – 8-е сут после ожога количество микросфероцитов составляло после термоиндукции в среднем $93,73 \pm 1,48\%$, на 12-е – 16-е сут – $95,00 \pm 1,68\%$, а при выписке – $84,45 \pm 5,18\%$ по сравнению с контролем ($50,65 \pm 6,70\%$). Незначительное (хотя и статистически незначимое) улучшение показателей термоиндукции эритроцитов отмечалось лишь в конце лечения.

Результаты исследования эритроцитарных индексов у больных в процессе лечения ожоговой болезни представлены в **табл. 3**. Установлено, что ширина распределения эритроцитов (RDW) увеличивается в ближайшее время после термической травмы и это увеличение сохраняется до полного закрытия ожоговых ран и выписки пациентов. Однако средний объем эритроцитов (MCV), напротив, снижается после ожога, и эти изменения также сохраняются до выписки больного. Установлено, что степень изменения эритроцитарных индексов зависит от тяжести термической травмы (**табл. 3**).

Обсуждение

Таким образом, установлено, что ожоги у детей сопровождаются значительным ухудшением реологических свойств крови. Это является важным фактором патогенеза ожоговой болезни и лежит в основе нарушений микроциркуляции и снижения оксигенации тканей.

Причины возникновения гиперагрегации эритроцитов при ожоговой болезни многочисленны. К ним относятся активация свободнорадикального окисления, протеолиз, повышение концентрации в крови белков острой фазы воспаления [11, 12]. Полученные нами данные подтверждают это положение. Отмечена статистически значимая корреляция между концентрацией фибриногена, скоростью и степенью агрегации



Морфология агрегатов эритроцитов при ожоговой болезни.

а – здоровые доноры, б – ожоговая болезнь. ×1000.

Таблица 1

Влияние термической травмы на агрегацию эритроцитов

| Показатель | Параметр агрегации | Контроль | 3-и – 8-е сут после ожога | 12-е – 16-е сут после ожога | 20 сут и более после ожога | |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------|
| Агрегация эритроцитов | Ma, мм | 78,89±8,69 | 97,20±14,49 * | 88,00±14,09 * | 85,13±12,22 | |
| | A40, мм | 55,06±10,81 | 79,12±14,82 * | 69,04±13,67* | 63,56±13,71* | |
| | $t_{1/2}$, с | 18,17±7,26 | 9,96±3,69 * | 10,71±3,63* | 13,94±8,68* | |
| Дезагрегация эритроцитов, % | Скорость сдвига, с ⁻¹ | 5 | 19,71±11,77 | 10,88±8,44* | 13,29±9,85* | 10,71±9,20 * |
| | | 10 | 45,68±16,93 | 31,38±15,68* | 34,56±17,42* | 34,80±12,25 |
| | | 15 | 54,71±19,04 | 57,72±12,35 | 61,04±13,60 | 57,46±7,90 |
| | | 20 | 63,82±15,41 | 64,54±11,37 | 66,19±5,65 | 63,73±5,65 |

Примечание. * $p < 0,05$ – сравнение с контролем, критерий Манна–Уитни.

Таблица 2

Влияние термической травмы на деформируемость эритроцитов

| Параметр деформируемости | | Контроль | 3-и – 5-е сут после ожога | 12-е – 16-е сут после ожога | 20 сут и более после ожога |
|-----------------------------|-------------------|------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Общая деформируемость, % | | 91,04±6,35 | 78,3±13,75 * | 75,71±12,71 * | 72,91±16,64 * |
| Коэффициент деформируемости | $\frac{A}{B}$ | 2,76±0,22 | 2,34±0,36 * | 2,32±0,34 * | 2,27±0,34 * |
| | $\frac{A-B}{A+B}$ | 0,42±0,04 | 0,36±0,06 * | 0,35±0,06 * | 0,34±0,07 * |

Примечание. * $p < 0,05$ – сравнение с контролем, критерий Манна–Уитни.

ции эритроцитов не только в острый период ожоговой болезни, но и при полном закрытии ожоговых ран при выписке больного (табл. 4). В меньшей степени это касается больных с относительно небольшой площадью ожога (менее 30 % поверхности тела).

Можно полагать, что гиперагрегация эритроцитов при ожоговой болезни связана не только с плазменными факторами, но и с изменениями мембраны и цитоскелета самих эритроцитов. Об этом свидетельствуют прежде всего результаты термоиндукции. Незначительное улучшение ее показателей происходит лишь к концу лечения.

Известно, что на функциональных свойствах клеток крови отражаются и изменения их размеров [13]. В последние годы многочисленные исследования показали, что более высокие значения RDW связаны с рядом патологических состояний, включая сердечную недостаточность, венозные тромбозы, онкологические заболевания [14–17]. Нами установлено, что в ближайшее время после термической травмы и до полного закрытия ожоговых ран показатель RDW остается повышенным, а MCV – сниженным (табл. 3). Степень изменений этих показателей зависит от тяжести термической травмы. Это соответствует данным литературы о том, что эритроцитарные индексы могут служить мар-

керами тяжести различных патологических состояний [18, 19]. Можно предположить, что снижение MCV связано в значительной степени с усиленной микровезикуляцией эритроцитов при ожоговой болезни [20].

Важнейшим фактором гемореологии является деформируемость эритроцитов. Деформируемость эритроцитов обеспечивает поток крови на уровне микроциркуляции и насыщение тканей кислородом. Способность эритроцитов к деформации определяется внутренней вязкостью, вязкоэластическими свойствами мембраны и отношением объема эритроцита к его площади. Поэтому имеет важное практическое значение получение данных в том, что значительное снижение деформируемости эритроцитов происходит в ближайшие сроки после термической травмы и остаются не менее существенными вплоть до реконвалесценции и выписки больного. Лишь в 25 % случаев пациент выписывается с полностью нормализованной деформируемостью эритроцитов. Важной причиной увеличения ригидности эритроцитов при ожогах является снижение MCV эритроцитов. При этом меняется отношение Hb к объему эритроцита (табл. 3). Отмечена корреляция между коэффициентом деформируемости $\frac{A-B}{A+B}$ и MCHC ($r = 0,48, p = 0,042$). Наиболее неблагоприятным

Таблица 3

Влияние термической травмы на эритроцитарные индексы

| Площадь ожога | Эритроцитарный индекс | Контроль | 3-и – 5-е сут после ожога | 12-е – 16-е сут после ожога | 20 сут и более после ожога |
|---------------------|-----------------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Площадь ожога | MCHC, g/l | 333,94±6,29 | 361,91±8,24* | 361,45±9,86* | 361,13±14,25* |
| | MCV, fl | 85,69±4,78 | 78,04±5,90* | 78,23±5,35* | 76,47±4,76* |
| | RDW, % | 12,00±0,65 | 14,79±2,13* | 15,00±2,09* | 15,82±2,62* |
| Площадь ожога < 30% | MCHC, g/l | 333,94±6,29 | 356,33±7,20 | 356,67±6,44 | 367,00±14,85 |
| | MCV, fl | 85,69±4,78 | 81,00±3,58* | 80,17±3,06* | 78,75±2,50* |
| | RDW, % | 12,00±0,65 | 13,57±0,60* | 13,68±0,12* | 14,35±0,58* |
| Площадь ожога > 30% | MCHC, g/l | 333,94±6,29 | 363,88±7,83 | 363,25±10,47* | 359,17±14,65* |
| | MCV, fl | 85,69±4,78 | 77,00±6,27* | 77,50±5,91 | 75,64±5,20 |
| | RDW, % | 12,00±0,65 | 15,22±2,31* | 15,50±2,27* | 16,35±2,89* |

Примечание. * $p < 0,05$ – сравнение с контролем, критерий Манна–Уитни.

Таблица 4

Корреляция агрегации эритроцитов и уровня фибриногена

| Площадь ожога | Параметр агрегации | 3-и – 5-е сут после ожога | | 20 сут и более после ожога | |
|---------------------|--------------------|---------------------------|--------|----------------------------|-------|
| | | r | p | r | p |
| Общая площадь ожога | Ma (мм) | 0,59 | 0,002 | 0,59 | 0,026 |
| | A40 (мм) | 0,62 | 0,001 | 0,69 | 0,006 |
| | $t_{1/2}$ (с) | -0,41 | 0,045 | -0,60 | 0,023 |
| Площадь ожога > 30% | Ma (мм) | 0,68 | 0,002 | 0,64 | 0,044 |
| | A40 (мм) | 0,72 | 0,0008 | 0,72 | 0,019 |
| | $t_{1/2}$ (с) | -0,60 | 0,009 | -0,60 | 0,028 |

для микроциркуляции является сочетание снижения деформируемости с повышением RDW.

Заключение

Установлено, что у детей после ожога даже на относительно небольшой площади поверхности тела происходят значительные нарушения реологических свойств крови (агрегации, дезагрегации эритроцитов и их деформируемости), которые сохраняются вплоть до полного закрытия ожоговых ран. Выявлена высокая корреляция между степенью нарушений гемореологии и концентрацией в плазме фибриногена, а также клеточными факторами, которые характеризовались изменением эритроцитарных индексов RDW, MCV, MCHC.

Литература

(п.п. 3; 5; 6; 8; 10; 13-20 см. References)

1. Моррисон В.В., Божедомов А.Ю. Дисфункция эндотелия при синдроме полиорганной недостаточности у больных с термической травмой. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12(2): 43-8.
2. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. *Острая почечная недостаточность: руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
4. Самойленко Г.Е., Колесник А.И., Синяченко О.В., Андреев О.В. Эндотелиальная функция сосудов и реологические свойства крови при ожоговой травме. *Травма*. 2018; 19(5): 53-8.
7. Левин Г.Я., Модин А.П., Кудрицкий С.Ю., Соснина Л.Н. *Устройство для исследования агрегации тромбоцитов*. Патент 2278381, РФ; 2006.
9. Левин Г.Я., Яхно В.Г., Царевский Н.Н. *Устройство для деформации эритроцитов в сдвиговом потоке*. Патент 1363065, РФ; 1987.
11. Ковальчук В.И. Состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса при термическом ожоге кожи в эксперименте и клинике. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015; 1(49): 73-8.
12. Гладиллин Г.П., Иваненко И.Л., Шулаева Н.М., Островский Н.В., Никитина В.В., Веретеников С.И., Калинычева А.Е. Прогностическое значение гемокоагуляционных тестов у пациентов с тяжелыми ожогами. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (7): 1-2.

References

1. Morrison V.V., Bozhedomov A.J. Dysfunction of endothelium at multiorgan failure syndrome by burn patients. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2013; 12(2): 43-8. (in Russian)
2. Ermolenko V.M., Nikolaev A.Yu. *Acute renal failure: a guide*. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. (in Russian)

Сведения об авторах:

Левин Григорий Яковлевич, доктор мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, вед. науч. сотр., руководитель отделения гравитационной хирургии и гемодиализа Университетской клиники ФГБУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, e-mail: levin@unn.ac.ru;

Поповичева Александра Николаевна, мл. науч. сотр. отд-ния гравитационной хирургии и гемодиализа Университетской клиники ФГБУ ВО «ПИМУ» Минздрава России;

Соснина Лариса Николаевна, мл. науч. сотр. отд-ния гравитационной хирургии и гемодиализа Университетской клиники ФГБУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

3. Salman D, Finney SJ, Griffiths MJ. Strategies to reduce ventilator-associated lung injury (VALI). *Burns*. 2013; 39(March (2)): 200-11.
4. Samoilenko G.Y., Kolesnik A.I., Syniachenko O.V., Andreiev O.V. Endothelial function of the vessels and rheological blood properties in burn injury. *Travma*. 2018; 19(5): 53-8.
5. Levin G.Y., Egorihina MN. Aggregation of erythrocytes in burn disease. *Int J Burn Trauma*. 2011; 1(September (1)): 34-41.
6. Schmid-Schönbein H., von Gosen J., Heinich L., Klose H.J., Volger E. Counter-rotating "rheoscope chamber" for the study of the micro-rheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry. *Microvasc Res*. 1973; 6 (November (3)): 366-76.
7. Levin G.Ya., Modin A.P., Kudritsky S.Yu., Sosnina L.N. *Device for researching platelet aggregation*. Patent 2278381, RF; 2006. (in Russian)
8. Sheremet'ev Yu.A., Popovicheva A.N., Levin G.Y. Lysophosphatidic acid and human erythrocyte aggregation. *Cell and Tissue Biology* 2014; 8(3): 237-43.
9. Levin G.Ya, Yakhno V.G., Tsarevsky N.N. *The device for the deformation of erythrocytes in a shear flow* Patent 1363065, RF; 1987. (in Russian)
10. Sheremet'ev Yu.A., Popovicheva A.N., Levin G.Ya. A study of the mechanism of the FeCl₃-induced aggregation of human erythrocytes. *Biophysics* 2018; 63(4): 561-65.
11. Kovalchuk V.I. The state of the prooxidant-antioxidant balance during thermal burns of the skin in the experiment and clinic. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 1(49): 73-8. (in Russian)
12. Gladilin G.P., Ivanenko I.L., Shulaeva N.M., Ostrovsky N.V., Nikitina V.V., Veretennikov S.I., Kalinycheva A.E. Prognostic value of hemocoagulation tests in patients with severe burns. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; (7): 1-2. (in Russian)
13. Pizzulli L., Yang A., Martin J.F., Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J*. 1998; 19 (January (1)): 80-4.
14. Subhashree A., Shanthi B., Parameaswari P. The red cell distribution width as a sensitive biomarker for assessing the pulmonary function in automobile welders - a cross sectional study. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 (January (1)): 89-92.
15. Zöller B., Melander O., Svensson P., Engström G. Red cell distribution width and risk for venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Thromb Res*. 2014; 133 (March (3)): 334-9.
16. Ay S., Eryilmaz M.A., Aksoy N., Okus A., Unlu Y., Sevinc B. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(2): 753-6.
17. Montagnana M., Danese E. Red cell distribution width and cancer. *Ann Transl Med*. 2016; 4 (October (20)): 399.
18. Jia H., Li H., Zhang Y., Li C., Hu Y., Xia C. Association between red blood cell distribution width (RDW) and carotid artery atherosclerosis (CAS) in patients with primary ischemic stroke. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015; 61 (July-August (1)): 72-5.
19. Turcato G., Serafini V., Dilda A., Bovo C., Caruso B., Ricci G. et al. Red blood cell distribution width independently predicts medium-term mortality and major adverse cardiac events after an acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016; 4 (July (13)): 254. doi: 10.21037/atm.2016.06.35.
20. Porter John Robert Stephen. *Microvesicles as mediators of inflammation in severe burn injury MD Thesis*. 2015.