**AGE-RELATED CHANGES OF HEMORHEOLOGICAL STATUS** **AGE-RELATED CHANGES OF HEMORHEOLOGICAL STATUS**

***EE Bitkova,*** ***KK Ilyashenko, VB Khvatov, A.Yu.*** ***E.Y. Bitkova, K.K. Ilyashenko, V.B. Khvatov***, A.Y.***Simonova*** ***Simonova***

**NV Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation** **N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of** the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

|  |  |
| --- | --- |
| **Abstract** **Abstract**  | The paper presents the results of hemorheological parameters and coagulation study in 67 volunteers of three age group s, including young, middle-aged and elderly people. The paper presents the results of hemorheological parameters and coagulation study in 67 volunteers of three age groups, including young, middle-aged and elderly people. Studies have shown that values of the vast number of blood rheological parameters increase with advancing age, which is mostly significant after 60 years. Studies have shown that values ​​of the vast number of blood rheological parameters increase with advancing age, which is mostly significant after 60 years. Based on the findings, it is concluded that the presented results of hemorheological parameters studies in patients older than 60 years should be used as a comparison group in evaluation of the disease severity and the effectiveness of treatment for geriatric patients. Based on the findings, it is concluded that the presented results of hemorheological parameters studies in patients older than 60 years should be used as a comparison group in evaluation of the disease severity and the effectiveness of treatment for geriatric patients.  |
| **Keywords** **:** **Keywords:**  | hemorheological paramete rs, elderly volunteers. hemorheological paramete rs, elderly volunteers.  |

APTT — activated partial thrombin time

INR — international normalized ratio

RBCA — red blood cells aggregation at rest

RBCA1 — red blood cells aggregation during exercise

АЧТВ — активированное частичное тромбиновое время

Процесс старения — тема, над которой вынуждено задуматься человечество, пожилая часть которого The aging process is a topic the humanity has to think over. People over 60 years is the most rapidly growing population group.По данным Госкомстата, возрастные группы 60–69 лет и 70–79 лет населения нашей страны (как мужчин, так и женщин) выросли по сравнению с концом 80-х гг. According to the **Russian Federal State Statistics Service**, the age groups of 60-69 years and 70-79 years, (both men and women) have grown compared with the end of the 80s of theХХ столетия на 5,6 млн. человек [1]. XX century by 5.6 million [1].В этой связи особую актуальность представляют сведения о показателях гомеостаза (с учетом хронической и возрастной патологии) у лиц пожилого и старческого возраста для использования их в качестве группы сравнения при оценке эффективности стационарного лечения данной категории больных при ургентных состояниях. In this regard, indicators of homeostasis (including chronic and age-related disease) in elderly and senile individuals are actual to be used to use them as a comparison group to assess the effectiveness of hospital treatment of this category of patients in urgent conditions.

Как правило, у геронтологических больных в той или иной степени отмечается поражение кровеносных сосудов, и это в свою очередь отражается на изменениях реологии крови. As a rule, lesion of blood vessels of varying degree is observed in geriatric patients in varying degrees, and this is reflected in changes of blood rheology. Многие современные работы подтверждают взаимосвязь между текучестью крови и тяжестью сердечно-сосудистых проблем, хотя причинно-следственная связь здесь не всегда очевидна [2–4].Many contemporary works confirm the relationship between blood flow and the severity of cardiovascular problems, although a causal relationship is not always obvious here [2-4].

От реологических свойств крови зависит эффективность кровотока и тканевой перфузии, что стало предметом обширных исследований уже в первой половине ХХ века [5]. The efficiency of blood flow and tissue perfusion depend on blood rheology, which had been the subject of extensive research in the first half of the twentieth century [5].Некоторые авторы при оценке микроциркуляции особое значение в нарушениях вязкости крови придают изменениям деформирующих и агрегационных свойств эритроцитов, которые проявляются при любом уровне гематокрита и в сосудах любого диаметра, и эти нарушения напрямую связывают с тканевыми процессами обмена кислорода [6–10]. Analyzing microcirculation, some authors find changes of deformation and aggregation properties of red blood cells particular important among blood viscosity disorders, which appear at any level of hematocrit in the blood vessels of any size, and these disorders are directly associated with tissue oxygen exchange [6-10].

На текучесть крови оказывают влияние и нарушения гемостатических показателей. Violation of hemostatic parameters also affect flow properties of blood. Rheology and hemoстаз составляют единую систему, обеспечивающую способность крови к течению на всех уровнях [11].stasis, which carry out functions in a single blood stream, form a single system that provides the ability of blood to flow at all levels [11].

**Цель:** оценить гемореологический статус и некоторые показатели гемостаза практически здоровых добровольцев с точки зрения возрастных изменений. **Objective:** to evaluate the hemorheological status and some indicators of hemostasis in healthy volunteers in terms of age-related changes.

**Материал и методы** **Material and Methods**

В исследование были включены 67 человек (35 The study included 67 people (35мужчин и 32 женщины) из числа сотрудников НИИ скорой помощи им. men and 32 women) from among employees over 60 year years of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine and donors of the Transfusion Department (head of the Department – E.N. Kobzeva, Cand. Med. Scs.), who were divided into 3 age groups.В 1-ю вошли 22 добровольца в возрасте 67±1 г., во 2-ю The Group 1 included 22 volunteers aged 67±1, the Group 2 included 23 volunteersчеловека, возраст которых составил 47±1 г., возраст 22 лиц 3-й группы — 31±1 г. aged 47 ±1, and the Group 3 included 22 volunteers aged 31±1.

Показатели реологии определяли в венозной крови. Rheological parameters were determined in venous blood.Для оценки состояния гемореологии в крови обследуемых определяли вязкость цельной крови ( η ) при различных скоростях сдвига ( γ ⋅ ) в диапазоне 10 с -1 и 250 To assess the state of blood hemorheology we measured whole blood viscosity η at various shear rates () between 10 sec-1 and 250 sec-1с -1 на ротационном вискозиметре АКР-2 (Россия); by the rotary viscometer AKR-2 (Russia);вязкость и вискоэластичность крови при γ ⋅ 62,8; blood viscosity and viscoelasticity at shear rates 12,6 и 2,5 с -1 — на капиллярном вискозиметре *ВiоРrоfiler* (США).62.8; 12.6; 2.5 sec-1 were measured by the capillary viscometer *BioProfiler* (USA). Индексы агрегации эритроцитов в покое (ИАм) и в движении (ИАм 1 ) [12] фиксировали на агрегометре MA-1 ( *Myrenne GmbH* , Германия), коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов — на агрегометре *Сhronolog* , модель 590 (США).The indices of red blood cells aggregation at rest (RBCA) and during exercise (RBCA1) [12] were measured by the aggregometer MA-1 *(Myrenne* GmbH, Germany), collagen-induced platelet aggregation — by the *Chronolog* aggregometer, model 590 (USA).Гематокрит определяли на гематологическом анализаторе *Act diff* 2 *Beckman Coulter* (США), концентрацию фибриногена, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ) — на коагулометре *SА* 1500 ( *Sysmex* , Япония). Hematocrit was measured by the hematology analyzer *Act diff* 2 *Beckman Coulter (USA),* fibrinogen concentration, international normalized ratio (INR), activated partial thrombin time (APTT) were measured by the coagulometer *SA* 1500 *(Sysmex,* Japan). Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с расчетом критерия значимости различий по Стьюденту. Statistical processing of results was carried out by the method of variation statistics using the significance Student test. The level of statistical significance was *p ≤0.05.*

**Результаты и обсуждение** **Results and discussion**

Сравнительная характеристика параметров геморео Comparative characteristic of hemorheo­логического статуса и свертывающей системы крови обследованных больных представлена в табл.logical status and coagulation of examined patients is presented in Table1. 1.

*Таблица 1* *Table 1*

**Сравнительная оценка параметров реологии и свертывающей системы крови в разных возрастных группах** **Comparative evaluation of rheological parameters and blood coagulation in different age groups**

|  |  |
| --- | --- |
| Параметры Parameters   | Группы обследованных Groups   |
| 1-я 1(60–84 г.) (60-84 years)  | 2-я 2(40–59 лет) (40-59 years)  | 3-я 3 (21–39 лет) (21-39 years)  |
| Скорость сдвига, с -1 Shear rate, sec-1   | 250 250  | Вязкость крови, мПа·с Blood viscosity, mPa x sec  | 5,22±0,14 5.22 ±0.14  | 4,83±0,16 4.83±0.16  | 5,0±0,16 5.0±0.16  |
| 10 10  | 10,62±0,61 10.62±0.61  | 9,93±0,81 9.93±0.81  | 9,4±0,54 9.4±0.54  |
| 62,8 62.8  | 4,65±0,12 4.65±0.12  | 4,40±0,19 4.40±0.19  | 4,17±0,13\* 4.17±0.13\*  |
| 12,6 12.6  | 5,18±0,13 5.18±0.13  | 5,09±0,29 5.09±0.29  | 4,67±0,15\* 4.67±0.15\*  |
| 2,5 2.5  | 5,96±0,16 5.96±0.16  | 5,97±0,37 5.97±0.37  | 5,46±0,15\* 5.46±0.15\*  |
| Скорость сдвига, с -1 Shear rate, sec-1  | 62,8 62.8  | Вискоэластичность крови, мПа·с Viscoelastic blood mPa x sec  | 0,98±0,07 0.98±0.07  | 0,80±0,08 0.80±0.08  | 0,81±0,07 0.81±0.07  |
| 12,6 12.6  | 2,12±0,14 2.12±0.14  | 1,81±0,15 1.81±0.15  | 1,73±0,12 1.73±0.12  |
| 2,5 2.5  | 4,67±0,24 4.67±0.24  | 3,98±0,28 3.98±0.28  | 3,66±0,25\* 3.66±0.25\*  |
| Вязкость плазмы, мПа·с Plasma Viscosity, mPa x sec  | 1,82±0,03 1.82±0.03  | 2,03±0,22 2.03±0.22  | 1,98±0,04 1.98±0.04  |
| Гематокрит, % Hematocrit, %  | 42,2±0,8 42.2±0.8  | 42,9±0,8 42.9±0.8  | 41,9±1,4 41.9±1.4  |
| Агрегация эритроцитов ИАм RBCA  | 16,89±0,73 16.89±0.73  | 13,57±0,95\* 13.57±0.95\*  | 13,2±0,81\* 13.2±0.81\*  |
| Агрегация эритроцитов ИАм 1 RBCA1  | 25,20±1,12 25.20±1.12  | 19,23±0,94\* 19.23±0.94\*  | 17,37±1,19\* 17.37±1.19\*  |
| Агрегация тромбоцитов, Ом Platelets aggregation, Ohms  | 17,09±0,62 17.09±0.62  | 13,67±0,56\* 13.67±0.56\*  | 12,34±0,78\* 12.34±0.78\*  |
| Фибриноген плазмы, г/л Plasma Fibrinogen, g/l  | 2,63±0,13 2.63±0.13  | 2,68±0,10 2.68±0.10  | 2,16±0,09\*2 2.16±0.09\*2  |
| МНО, ед. INR units.  | 1,04 ±0,02 1.04±0.02  | 0,99±0,02 0.99±0.02  | 1,03±0,01 1.03±0.01  |
| АЧТВ, с APTT, sec | 26,40±0,19 26.40±0.19  | 26,27±0,61 26.27±0.61  | 26,34±0,37 26.34±0.37  |

Примечания: \* — статистически значимое отличие от показателя обследованных 1-й группы; Notes: \* – statistically significant difference from the index of the surveyed Group 1; 2 — статистически значимое отличие от показателя 2-й группы (p≤0,05 по Стьюденту). 2 – a statistically significant difference from the index of the Group 2 (p≤0.05 according to the Student test);ИАм — индекс агрегации эритроцитов в покое; INR — international normalized ratio; RBCA — red blood cells aggregation at rest; RBCA1 — red blood cells aggregation during exercise

Из данных табл.Table 1 видно, что η , измеренная на ротационном вискозиметре, при высокой (250 с -1 ) и низкой (10 с -1 ) γ ⋅ у лиц 1-й группы статистически незначимо превышала аналогичные показатели обследованных 2-й и 3-й групп в диапазоне от 4 до 13%.1 shows that η measured by the rotary viscometer, at a high (250 sec-1 ) and low (10 sec-1 )  in individuals in Group 1 statistically was insignificantly higher than in the surveyed Group 2 and Group 3 by 4-13%.Аналогично, η , определенная на капиллярном вискозиметре при γ ⋅ 62,8 Similarly, η determined by the capillary viscometer at 12,6 и 2,5 с -1 — на капиллярном вискозиметре *ВiоРrоfiler* (США).62.8; 12.6; 2.5 sec-1 in Group 2 did not differ from Group 1 parameters.Напротив, выличины изучаемых показателей 3-й группы были значимо ниже, чем в 1-й в среднем на 10%. In contrast, the study parameters of the Group 3 were significantly lower than in the Group 1 by 10% on the average.

При сходном с вязкостью крови характере изменений вискоэластичности статистически значимое по сравнению с 1-й группой снижение на 27% выявлено только при низкой γ ⋅ (2,5 с -1 ) у лиц 3-й группы. Blood viscoelasticity changes similar to viscosity and statistically significant as compared to the Group 1 decrease of 27% was observed only at low  (2.5 sec-1) in patients of Group 3. In addition,При этом статистически незначимое снижение остальных показателей в пределах 17–22% отмечено у обследованных как 2-й, так и 3-й группы.ШШ the statistically significant fall in other indicators within 17-22% of was noted both in Group 2 and Group 3.Существенные изменения у обследованных 1-й группы были обнаружены со стороны клеточного звена гемореологии. Significant changes in cells aggregation were revealed in the examined Group 1.Так, ИАм превышал значения показателей в сравниваемых группах на 24–27% ( *р* <0,05), ИАм 1 So, RBCA exceeded the values ​​of the indicators in compared groups by 24-27% *(p* <0.05), RBCA1 — by 31-45% *(p* <0.05), and platelet aggregation — by 25-38% *(p* <0.05).Концентрация фибриногена у лиц 1-й группы была на 21% ( *р* <0,05) выше, чем в 3-й группе. The concentration of fibrinogen in patients of Group 1 was 21% *(p* <0.05) higher than in the third group.Различий в значениях МНО и АЧТВ в сравниваемых группах не обнаружено. Differences in INR and APTT values ​​in compared groups were found.У лиц 1-й группы обнаружено незначимое снижение по сравнению с другими обследуемыми вязкости плазмы в среднем на 10%. In patients of Group 1 we revealed an insignificant fall in comparison with other surveyed plasma viscosity by an average of 10%.Таким образом, проведенные исследования показали, что с увеличением возраста происходит повышение значений подавляющего числа гемореологических показателей, наиболее выраженное после 60 лет. Thus, studies have shown that values ​​of the vast number of hemorheological indexes increase with age, mostly after 60 years.

Указанные изменения происходят в силу разных причин. These changes occur due to various reasons.

Доказано, что ряд медикаментов способствует гипервискозности и повышению риска тромботических осложнений: мочегонные средства, иммуно We prove that some drugs induced hyperviscosity and increased the risk of thrombotic complications: diuretics, intravenous immuno­глобулины для внутривенного введения, препараты, стимулирующие эритропоэз, рентгеноконтрастные вещества и т.д.globulin, drugs stimulating erythropoiesis, radiopaque agents, etc. [13]. [13].

В настоящее время вязкость цельной крови при низкой скорости сдвига стала показателем диагностики скрытого инфаркта мозга, ассоциированного с риском преходящей ишемической атаки, инсульта, деменции независимо от классических факторов сердечно-сосудистого риска [14]. Currently, whole blood viscosity at low shear rate has become a diagnostic indicator of hidden cerebral infarction associated with the risk of transient ischemic attacks, stroke, dementia, regardless of normal cardiovascular risk factors [14].Повышенная вязкость цельной крови ассоциирована с инсулинорезистентностью и неалкогольным жировым гепатозом среди населения среднего и пожилого возраста [15]. Increased viscosity of the whole blood is associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among middle-aged and elderly population [15].

Более 25 лет назад было продемонстрировано, что улучшение различных параметров кровотока у пациентов, имеющих синдром повышенной вязкости крови, улучшает коронарный кровоток [16]. Over 25 years ago it was demonstrated that the improvement of various parameters of blood flow in patients with hyperviscosity syndrome improved myocardial blood flow [16].

В литературе при разных заболеваниях достаточно широко освещаются параметры вязкости цельной крови, при этом параметры вискоэластичности крови мало известны. In the literature, whole blood viscosity parameters are widely observed in various diseases, while parameters of blood viscoelasticity are little known.В первую очередь их использование связано с оценкой степени ригидности эритроцитов при гематологических заб олеваниях и, в частности, при наследственном сфероцитозе [17], а также с оценкой эффективности препаратов, стабилизирующих мембрану эритроцитов при малярии и гомозиготной форме серповидноклеточной анемии [18, 19]. First of all, they may be used to assess the degree of red blood cells rigidity under hematological diseases (hereditary spherocytosis, in particular) [17] as well as to assess drugs efficacy, stabilizing the membrane of red blood cells under malaria and homozygous form of sickle-cell anemia [18, 19]. Проведенные нами исследования показали, что в пожилом возрасте нарушения вискоэластичности крови носят более выраженный характер, чем ее вязкостные характеристики и в наибольшей степени проявляются на уровне микроциркуляторного кровотока, о чем свидетельствует статистически значимое ее повышение при низкой скорости сдвига.Our studies have shown that blood viscoelasticity disorders are more evident in elderly people than viscosity parameters and are mostly manifested by microcirculatory blood flow, as evidenced by a statistically significant increase in its low shear rate.Изменения вискоэластичности, соответствующие магистральным сосудам, оказались незначимыми. Changes of viscoelasticity corresponding to major vessels, were insignificant. Возможно, это обусловлено свойственному старшему возрасту перераспределению популяций эритроцитов в пользу более крупной фракции и ретикулоцитов, что отражает сниженный срок их функционирования [20, 21].Perhaps this happens due to the inherent redistribution of red blood cells in elderly population in favor of a larger fraction and reticulocytes, which reflects the reduced duration of their function [20, 21].

Следует также отметить, что в настоящее время более 90% клинических лабораторий для определения вязкости крови используют метод капиллярной вискозиметрии и только около 10% — ротационный метод [22]. It should also be noted, that today, 90% of clinical laboratories use capillary viscometry method to measure blood viscosity, and only about 10% use a rotary method [22]. Согласно нашим данным, метод капиллярной вискозиметрии оказался более чувствительным к возрастным изменениям вязкости цельной крови по сравнению с ее оценкой с помощью ротационного вискозиметра.According to our data, the capillary viscometry method was more sensitive to age-related changes of whole blood viscosity compared to a rotational viscometer.

**Заключение** **conclusion**

На основании полученных данных можно заключить, что параметры гемореологии у пожилых добровольцев имеют более высокие значения, чем у лиц трудоспособного возраста. According to findings we may suggest that hemorheology parameters in elderly volunteers have higher values ​​than those of working age. Эти результаты следует использовать в качестве контрольной группы при оценке тяжести заболевания и эффективности лечения у геронтологических больных. These results should be used as a control group in assessing the severity of disease and the effectiveness of treatment in geriatric patients.

References

1. Borisov V. Demograficheskaya situatsiya v sovremennoy Rossii [The demographic situation in modern Russia]. *Demograficheskie issledovaniya.* 2006; 1: 13–15. (In Russian).

2. Feher G., Koltai K., Kesmarky G., et al. Hemorheological parameters and aging. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006; 35 (1–2): 89–98.

3. Feher G., Koltai K., Toth K. Are hemorheological parameters independent of aging? *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007; 36 (2): 181–182.

4. Simmonds M.J., Meiselman H.J., Baskurt O.K. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol.* 2013; 10 (3): 291–301.

5. Whittaker S.R., Winton F.R. The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hindlimb of the dog and its variation with corpuscular concentration. *J Physio.* 1933; 78 (4): 339–368.

6. Dintenfass L. Blood rheology in pathogenesis of the coronary heart diseases. *Am Heart J*. 1969; 77 (1): 139–147.

7. Brown M.M., Marshall J. Effect of plasma exchange on blood viscosity and cerebral blood flow. Br Med J. (Clin. Res. Ed). 1982; 12 (284): 1733–1736.

8. Wood J.H., Kee D.B. Jr. Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke*. 1985; 16 (5): 765–772.

9. Dintenfass L. The cause of death: blood hyperviscosity? *J R Soc Med.* 1987; 80 (8): 536–537.

10. DeFilippis A.P., Law K., Curtin S., Eckman J.R. Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev.* 2007; 15 (1): 31–34.

11. Kozints G.I., Makarova V.A., ed. *Issledovanie sistemy krovi v klinicheskoy praktike* [The study of the blood system in clinical practice]. Moscow: Triada-X Publ., 1998. 480 p. (In Russian).

12. Sapari L., Khorvat B., Aleksi T., et al. Vliyanie kavintona na reologicheskie svoystva krovi u bol’nykh s khronicheskoy tserebrovaskulyarnoy nedostatochnost’yu [Influence Cavinton on the rheological properties of blood in patients with chronic cerebrovascular insufficiency]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii*. 2006; 6: 47–51. (In Russian).

13. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Iiatrogenic hyperviscosity and thrombosis. *Semi Thromb Hemost.* 2012; 38 (8): 854–864.

14. Li R.Y., Cao Z.G., Li Y., Wang R.T. Increased whole blood viscosity is associated with silent cerebral infarction. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015; 59 (4): 301–307.

15. Zhao H.Y., Li J., Xu M..,et al. Elevated whole blood viscosity is associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015, Mar 30. [Epub ahead of print].

16. Leschke M. Rheology and coronary heart disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133 Suppl 8: S270–273.

17. Caprari, P., Tarzia, A., Mojoli, G., et al. Hereditary spherocytosis and elliptocytosis associated with prosthetic heart valve replacement: rheological study of erythrocyte modifications. *Int J Hematol.* 2009; 89 (3): 285–293.

18. Richards P.D., Richards A.A., McKoy M.G., Pepple D.J. The in vitro effects of sulfadoxine/pyrimethamine and artemether/lumefantrine on the viscoelasticity of erythrocyte membrane of healthy females. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014; 58 (4): 507–514.

19. Hagley A.C., Younger-Coleman N.O., Richards A.A. The effect of sildenafil on the elasticity of erythrocytes in homozygous sickle cell disease. *Indian J Med Sci.* 2011; 65 (6): 243–249.

20. Glass G.A., Gershon D., Gershon H. Some characteristics of the human-erythrocyte as a function of donor and cell age. *Exp Hematol.* 1985; 13 (11): 1122–1126.

21. Pinkofsky, H.B. The effect of donor age on human erythrocyte density distribution. *Mech Age Dev.* 1997; 97 (1): 73–79.

22. Rosencranz R., Bogen S.A. Clinical laboratory measurement of serum, plasma, and blood viscosity. Am J Clin Pathol. 2006; 125 Suppl: S78-S86.

Article received on 8 July, 2015

For correspondence:

Elena Yevgenyevna Bitkova, Cand. Med. Sc.

Senior Researcher of the Laboratory for Transfusion, Conservation of Tissues and Artificial Nutrition

**N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of** the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian