

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ЛАТЕНТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ
БЕТА-ТАЛАССЕМИЕЙ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ
АНЕМИЕЙ**

Специальность: 3232.01 – Гематология и переливание крови

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Наргиз Рафиг гызы Алиева**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

Баку – 2025

Диссертационная работа выполнена в Национальном центре гематологии и трансфузиологии

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор
Азер Алиджаббар оглу Керимов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Эльдор Джасурович Исхаков

доктор медицинских наук (РФ)

Джейхун Беюкага оглу Гаджиев

доктор философии по медицине

Гияс Адиль оглу Гусейнов

Диссертационный совет ВЕД 2.27 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского медицинского университета

Председатель диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор

Алигусейн Алышан оглу Гидаятов

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор философии по медицине,

доцент

Тора Акиф гызы Садыгова

Председатель научного семинара:

доктор медицинских наук, профессор

Фархад Юсиф оглу Талыбов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Тромботические осложнения являются одной из главных причин, существенно и негативно влияющих на клиническое течение многих заболеваний, приводя нередко к инвалидизации и смерти больных¹. Эти осложнения диагностируются после развития первого эпизода тромбообразования, а предрасположенность больного к раннему появлению тромбозов не учитывается. Однако у больного может быть предтромботическое состояние, при котором нет клинических проявлений тромбоза, но циркулирующая кровь находится в состоянии повышенной готовности к свертыванию (латентный ДВС)². Постоянное повышение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, не проявляющееся изменениями клинической картины заболевания, может наблюдаться при многих хронических заболеваниях с латентно протекающей гиперкоагуляцией³.

Артериальные и венозные тромботические осложнения наблюдаются и у больных с анемиями различного генеза. Имеются сообщения о встречаемости таких осложнений у больных бета-талассемией⁴ и у больных с низким уровнем сывороточного железа⁵. У больных бета-талассемией тромботические ослож-

¹ Бокарев, И.Н., Попова, Л.В. Современные проблемы тромбозов артерий и вен // Практическая медицина. Кардиология, – 2014. №6 (82), – с. 13-17.

² Verigou, E. Disseminated intravascular coagulation: An uncontrolled explosion of coagulation leading to consumptive coagulopathy / E.Verigou, K.-Ch.Valera, T. Chatzilygeroudi et al. // АСНАΙΚΙ ΙΑΤΡΙΚΙ, – 2024. 43(1), – p. 23-38.

³ Керимов, А.А. Латентные гиперкоагуляционные нарушения гемостаза // – Баку: Современные достижения азербайджанской медицины, – 2014. №4, – с.116-122.

⁴ Bou-Fakhredin, R. Hypercoagulability in hemoglobinopathies: Decoding the thrombotic threat / R.Bou-Fakhredin, M.D.Cappellini, A.T.Taher et al. // Am. J. Hematol., – 2025. Jan. 100 (1), – p. 103-115. doi: 10.1002/ajh.27500.

⁵ Livesey, A. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia / A.Livesey, R.M.Richard, J.H.Meek et al. // Thorax, – 2012. 67(4), – p. 328-333. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201076.

нения связывают как с тромбоцитарным звеном гемостаза⁶, так и с хронической (латентной) гиперкоагуляцией⁷. У больных железодефицитной анемией (ЖДА) и анемией хронических заболеваний отмечают латентную гиперкоагуляцию, с возможной предтромботической готовностью гемостаза у этих пациентов⁸. Вместе с тем, до момента воздействия провоцирующих факторов такие больные обычно не имеют тромботических осложнений. В настоящее время продолжается поиск новых предикторов тромбоза и способов своевременной коррекции тромбообразования. Появились сведения о том, что первичная гиперкоагуляция и образование у больных тромбов кровеносных сосудов могут быть связаны с дефицитом магния, который можно рассматривать как дополнительный существенный фактор риска развития тромбоэмболии. Однако при высоком риске развития тромбоэмболии назначения антиагрегантов и антикоагулянтов не могут ни в коей мере компенсировать дефицит магния в крови⁹.

Своевременное выявление повышенной склонности к тромбозу у больных бета-талассемией и ЖДА важно для эффективного лечения этих широко распространенных в мире анемий¹⁰.

Гипомагниземия и дефицит магния, обнаруженные ранее у больных бета-талассемией¹¹ и ЖДА¹², актуализировали иссле-

⁶ Musallam, K.M., Taher, A.T., Rachmilewitz, E.A. β -Thalassemia intermedia: a clinical perspective // Cold Spring Harb Perspect. Med., – 2012. Jul. 2(7), – a013482. doi: 10.1101/cshperspect.a013482.

⁷ Taher, A.T. Thalassemia and hypercoagulability / A.T.Taher, Z.K.Otrock, I.Uthman et al. // Blood Rev., – 2008. Sep. 22 (5), – p. 283-292. doi: 10.1016/j.blre.2008.04.001.

⁸ Копина, М.Н., Гаевский, Ю.Г. Гиперкоагуляционные нарушения гемостаза у больных с впервые выявленной железодефицитной анемией // Вестник Новгородского Государственного Университета, – 2013. №71, – Т.1, – с.21-24.

⁹ Fritzen, R. Magnesium deficiency and cardiometabolic disease // Nutrients, – 2023. May. 15(10), – 2355. doi: 10.3390/nu15102355.

¹⁰ Al-Samkari, H., Kessler, C.M., Auerbach, M. Recognition of thrombotic risk of thrombocytosis in iron deficiency // Haematologica, – 2021. Mar; 1. 106(3), – p.661-663. doi: 10.3324/haematol.2020.270496.

¹¹ Qafarova, S.N. β -Talassemiyanın müxtəlif formalarında mineral mübadiləsinin öyrənilməsi: / Biol. elm. nam. ... dis. / – Bakı, – 2007. – 142 s.

дование характера тромботических осложнений, тромбогенных факторов риска, наличия и специфичности латентной гиперкоагуляции у этих больных, что и определило цель и задачи данного исследования.

Объект исследования. 420 пациенток в возрасте 18-40 лет, в том числе 285 пациенток с бета-талассемией (130 пациенток с большой бета-талассемией, 95 пациенток с промежуточной бета-талассемией, 60 пациенток с малой бета-талассемией) и 135 пациенток с ЖДА. Контрольную группу составили 30 женщин – доноров крови.

Цель работы. Изучить гиперкоагуляционные нарушения гемостаза на фоне содержания биоэлемента магния у больных бета-талассемией и железодефицитной анемией.

Задачи исследования:

1. Исследовать клинические проявления и анамнестические признаки гиперкоагуляций у больных бета-талассемией и ЖДА.
2. Провести адаптацию и валидизацию опросника склонности к повышенному тромбообразованию (СПТ) и опросника для выявления дефицита магния (MDQ).
3. Исследовать показатели гемостаза и уровень магния у больных бета-талассемией и ЖДА.
4. Выявить латентные гиперкоагуляционные нарушения гемостаза у больных бета-талассемией и ЖДА.
5. Исследовать влияние терапии препаратом магния на показатели гемостаза у больных бета-талассемией и ЖДА.

Методы исследования. В ходе исследования были использованы клиничко-анамнестические, лабораторные, статистические методы исследования, а также опросники по определению дефицита магния и склонности к повышенному тромбообразованию.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

¹²Shi, Z. Joint association of magnesium and iron intake with anemia among Chinese adults // Nutrition, – 2008. Oct. 24 (10), – p. 977-984. doi: 10.1016/j.nut.2008.05.002.

- У больных с бета-талассемией, по сравнению с больными ЖДА достоверно значительно чаще выявляются тромботические осложнения.
- Значительная часть (около трети) пациенток с гомозиготной бета-талассемией и с ЖДА, имеет латентную гиперкоагуляцию, т.н. предтромботическую готовность гемостаза.
- У значительной части больных с гомозиготной формой бета-талассемии и при ЖДА выявлен дефицит магния, что позволяет рассматривать этот биоэлемент в качестве прогностического маркера повышенного тромботического риска у данной категории пациентов.
- Латентная гиперкоагуляция у пациенток с гомозиготной бета-талассемией и ЖДА может происходить на фоне дефицита магния и характеризуется рядом клинических проявлений, анамнестических признаков и специфичностей показателей гемостаза.
- Терапия препаратом цитрата магния (Магне В₆ форте) улучшает параметры гемостаза у пациенток с гомозиготной промежуточной бета-талассемией и ЖДА, имеющих дефицит магния и латентную гиперкоагуляцию.

Научная новизна исследования. Впервые в Азербайджане исследована встречаемость тромботических осложнений среди женщин, больных большой и промежуточной формами бета-талассемии и ЖДА.

Впервые у этих пациенток изучена латентная гиперкоагуляция, как вариант повышенной тромботической готовности системы гемостаза. Определена специфичность латентных гиперкоагуляционных состояний по параметрам гемостаза на фоне дефицита магния, на основе чего был разработан диагностический алгоритм, способствующий эффективному выявлению латентной гиперкоагуляции у больных бета-талассемией и ЖДА.

Гиперкоагуляция выражалась в увеличении маркера тромбинемии – D-димера, уровней фибриногена, времени лизиса эуглобулинового сгустка, снижении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и антитромбина III.

У части больных гомозиготной бета-талассемией и ЖДА выявлен дефицит магния, который рассматривается в качестве предиктора тромбогенной опасности у этих больных.

Установлено, что препарат цитрата магния (Магне В₆ форте) улучшает параметры гемостаза у пациенток с промежуточной формой бета-талассемии и ЖДА, имеющих одновременно дефицит магния и латентную гиперкоагуляцию.

Установлено, что выявление признаков латентной гиперкоагуляции у больных играет важную роль в дальнейшей фармакологической регуляции степени интенсивности постоянного внутрисосудистого свертывания крови и приводит к улучшению прогноза заболевания.

Практическая значимость работы. На основании результатов исследования разработан специализированный опросник – СПТ (склонность к повышенному тромбообразованию), для выявления клинических и анамнестических признаков латентной гиперкоагуляции у больных анемиями. Проведена адаптация и валидизация опросника СПТ.

Одновременное исследование у больных содержания магния в сыворотке крови и определение дефицита магния по стандартизированному опроснику MDQ позволяет своевременно выявить у них дефицит данного биоэлемента. Для доступного внедрения опросника MDQ в учреждения республики, был проведен его перевод на азербайджанский язык, адаптация и валидизация.

У части больных бета-талассемией и ЖДА, не имеющих клинических проявлений тромбоза выявлены изменения параметров гемостаза: повышение уровней маркера тромбинемии D-димера, фибриногена, времени фибринолиза и снижения АЧТВ и антитромбина III, повышенная индуцированная агрегация тромбоцитов на индукторы АДФ (ADP) и ристоцетин (ASPI), что способствует ранней диагностике данной патологии.

Применение цитрата магния (Магне В₆ форте) позитивно влияет на некоторые параметры гемостаза у больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА, имеющих дефицит магния и латентную гиперкоагуляцию. Раннее выявление предикторов,

ассоциированных с тромбогенным риском, позволяет провести своевременную антикоагуляционную коррекцию и тем самым повысить эффективность лечебных мероприятий у пациентов с предрасположенностью к тромбозам.

Апробация результатов работы. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на IX International Eurasian Hematology Oncology Congress (Istanbul, Turkey, 2018,), XI International Eurasian Hematology Oncology Congress (Istanbul, Turkey, 2020), международной конференции, посвященной 75-летию Научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии «Актуальные проблемы гематологии» (Баку, 2019), I Азербайджанском международном конгрессе специалистов-гематологов, посвященном 10-летию начала деятельности Центра талассемии (Баку, 2019), V Международном научном конгрессе на тему «Современные проблемы фармации» (Баку, 2021).

Первичное обсуждение диссертации проведено на заседании Ученого Совета Национального Центра Гематологии и трансфузиологии (28.07.2022, протокол №5). Результаты исследования также были представлены и обсуждены на научном семинаре по специальности 3232.01 – "Гематология и трансфузия крови" (30.06.2025, протокол № 1) Диссертационного совета BED 2.27 при АМУ.

Место выполнения работы. Работа проведена в НИИ Гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова и Центре талассемии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики (ныне Национальный центр гематологии и трансфузиологии).

Связь работы с научно-исследовательским планом учреждения. Диссертация выполнялась в рамках НИИ «Разработка на современном уровне организации диагностики, лечения и профилактики гемоглобинопатии в Азербайджане. Исследование молекулярных основ талассемии в Азербайджане» (2014-2018 годы, № гос. регистрации 01144058).

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты исследования внедрены в повседневную ра-

боту Центра Талассемии и поликлинического отделения Национального Центра Гематологии и трансфузиологии, а также в учебный процесс кафедры гематологии при преподавании курса гематологии и трансфузиологии.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 22 работы, из них 14 статей (из них 2 – зарубежом), 7 – тезисов (из них – 4 зарубежом) и 1 методические рекомендации.

Структура и объем исследовательской работы. Диссертационная работа изложена на 200 страницах компьютерного текста (240554 знаков), состоит из введения (6 стр.), обзора литературы (36 стр.), описания материала и методов исследования (21 стр.), 4-х глав изложения результатов собственных исследований (77 стр.), обсуждения полученных результатов в виде заключения (24 стр.), выводов (2 стр.), практических рекомендаций (1 стр.), списка литературы (29 стр.), содержащего 262 источников, из которых 6 работы на азербайджанском языке, остальные – на русском и английском языках. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей, 15 графиками и 3 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование включали больных, находившихся на лечении и амбулаторном наблюдении в Национальном центре гематологии и трансфузиологии. В период 2014-2018 гг. по мере изучения медицинской документации (медицинская карта амбулаторного больного) в исследование отбирались пациентки с диагнозами: бета-талассемия (D.56.1 по МКБ-10); железодефицитная анемия (D.50). В разработку были включены пациентки с большой бета-талассемией, с промежуточной бета-талассемией, с малой бета-талассемией и с первично установленной железодефицитной анемией (ЖДА).

Исследование состояло из 3-х этапов. На первом этапе проводилось исследование медицинских карт амбулаторных больных. Всего обследована медицинская документация 420 пациентов в возрасте 18-40 лет: из них 285 пациенток с βT (средний возраст $26,4 \pm 1,3$ лет), 135 пациенток с ЖДА (средний возраст $28,2 \pm 1,0$ лет). Среди пациенток с бета-талассемией 130 пациен-

ток были с большой бета-талассемией (средний возраст $26,2 \pm 1,4$ лет), 95 пациенток – с промежуточной бета-талассемией (средний возраст $28,6 \pm 1,2$ лет), 60 пациенток – с малой бета-талассемией (средний возраст $30,1 \pm 1,3$ лет). Проведено выявление клинически выраженных случаев тромботических осложнений у спленэктомированных и неспленэктомированных больных бета-талассемией и ЖДА. На этом этапе была отобрана также группа контроля, состоящая из 30 женщин – первичных доноров крови, средний возраст $29,7 \pm 1,2$ лет.

Проведена культурная адаптация и валидизация опросника СПТ –склонность к повышенному тромбообразованию и опросника MDQ – Menstrual Distress Questionnaire (опросник менструального недомогания) риска дефицита магния.

На втором этапе исследования проводилось изучение латентной гиперкоагуляционной активности и уровня магния у больных бета-талассемией и ЖДА и сопоставимых по возрасту, практически здоровых женщин – доноров крови (визит-1). С этой целью при визите-1 было проведено анкетирование больных и доноров; проведены исследования общего анализа крови, показателей гемостаза, агрегационной способности тромбоцитов (у больных промежуточной бета-талассемией), уровня магния в сыворотке крови. Выявление латентного предтромботического состояния проведено посредством опросника СПТ, повышенного риска дефицита магния – посредством опросника MDQ.

На третьем этапе проводилось исследование уровня магния и гиперкоагуляционной активности у больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА в процессе лечения (визит-2). Визит-2 осуществлялся после предварительного приглашения больного на обследование через месяц после начала лечения. Во время амбулаторного приёма проводилось повторное лабораторное обследование и ответ больного на анкеты опросников СПТ и MDQ.

Для адаптации и валидизации опросника СПТ анкеты были розданы (посланы) 307 пациенткам (70 с большой бета-талассемией, 55 с промежуточной бета-талассемией, 60 с малой бета-талассемией, 122 с ЖДА) и 30 женщинам донорам крови.

Исследуемые лица не имели при осмотре и в анамнезе клинически выраженные тромботические осложнения, а также у них не было спленэктомии. В связи с отсутствием информационного согласия исследование по опроснику СПТ было проведено всего у 150 женщин бета-талассемией: 50 с большой бета-талассемией, 40 с промежуточной бета-талассемией, 60 пациенток с малой бета-талассемией. Из 135 больных ЖДА, находящихся под наблюдением, были исключены 13 пациенток (у 7 больных были выявлены различные тромботические осложнения, а 6 больных в связи с отсутствием информационного согласия).

Анкетирование по опроснику MDQ было проведено у 420 пациенток (130 пациенток с большой бета-талассемией, 95 пациенток с промежуточной бета-талассемией, 60 пациенток с малой бета-талассемией, 135 с ЖДА) и 30 женщин доноров крови.

Сравнение результатов анкетирования по опроснику MDQ с содержанием магния в сыворотке крови было проведено всего у 312 женщин. Из них 154 пациенток с бета-талассемией (58 с большой бета-талассемией, 46 с промежуточной бета-талассемией, 50 пациенток с малой бета-талассемией) и 128 пациенток с ЖДА (из анализа были исключены 7 пациенток с ЖДА у которых наблюдались различные тромботические осложнения).

Получение образцов плазмы крови для анализа осуществлялось взятием венозной крови из локтевой вены строго натошак в пробирки/устройство типа шприцев «Vacutainer» с вакуумом внутри, содержащие антикоагулянт.

Общий анализ крови проводился с использованием автоматического анализатора «SysmexXN-1000». Дополнительно осуществлялся мануальный посчет тромбоцитов по методу Фонио.

Уровень магния в сыворотке крови определяли на спектрофотометре «BioScreenMS-2000», набор HUMEN GBD mbH.

Исследование показателей гемостаза проводили согласно общепринятым стандартам. *Активированное частичное тромбопластинное время (АЧТВ)* исследовано на коагулометре «SysmexCA-50». *Протромбиновое время (по Quik)* определяли на коагулометре «SysmexCA-50» набором HUMEN GBD mbH. *INR (International Normalised Ratio, или МНО – международное*

нормализованное отношение) вычисляется по формуле: $INR = (\text{протромбиновое время пациента} / \text{протромбиновое время контроля}) \times \text{МИЧ}$, где МИЧ (международный индекс чувствительности) – коэффициент чувствительности тромбопластина относительно международного стандарта. Уровень фибриногена плазмы (по Clauss) определяли на коагулометре «SysmexCA-50» набором HUMEN GBD mbH. Уровень D-димера определен методом иммунохроматографической экспресс-диагностики с использованием рефлектометра «SelexOn» и диагностического набора INFOPIACo., Ltd. Фибринолитическая активность определяется по времени лизиса эуглобулинового сгустка под действием плазмينا *in vitro*. Активность антитромбина III определяли на спектрофотометре «BioScreenMS-2000». Агрегацию тромбоцитов определяли с использованием анализатора Multiplate (SW Version 2.04 Operator's Manual). Использованы реагенты Multiplate^R – ASPI test (лиофилизированный препарат арахидоновой кислоты, исходная концентрация 15 мМ). Использовался набор реагентов для мониторинга ингибиторов в рутинных исследованиях агрегации тромбоцитов для оценки нормальной функции тромбоцитов на анализаторе Multiplate^{Rio}.

При проведении терапии под наблюдением находились больные промежуточной бета-талассемией (n=46) и ЖДА (n=80). Больным промежуточной бета-талассемией была назначена метаболическая терапия: *per os* Фолиевая кислота 5 мг/сут 30 дней, Витамин Е 400 МЕ/сут 30 дней. Больным ЖДА назначена базисная терапия *per os* «Сорбифер Дурулес» Fe 2+, Эгис, Венгрия, 30 дней. Группы больных, которым применяли только базисную терапию – пациентки с промежуточной бета-талассемией (n=32) и ЖДА (n=40). Пациенткам с промежуточной бета-талассемией (n=14) и пациенткам с ЖДА (n=40), имеющим дефицит магния и латентную гиперкоагуляцию, дополнительно назначался препарат Магне В₆ форте (магния цитрат, Mg 2+, 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 10 мг) по 300мг/сутки 30 дней на курс 9000 мг препарата.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения

Microsoft Excel 2013, Microsoft Access 2013 и SPSS18.0. При статистической обработке материала ввод данных производился в системе Excel Office. Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, стандартные отклонения и стандартные ошибки получали с помощью программы Statistika 6.0. Оценка взаимосвязи двух признаков проводилась при помощи непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было проведено изучение клинических проявлений тромботических осложнений у женщин с наследственными и приобретенными анемиями. Исследованы медицинские карты 420 пациенток: 130 ($31,0 \pm 2,3\%$) больных большой бета-талассемией, 95 ($22,6 \pm 2,0\%$) больных промежуточной бета-талассемией, 60 ($14,3 \pm 1,7\%$) пациенток с малой бета-талассемией и 135 ($32,1 \pm 2,3\%$) с ЖДА (график 1).

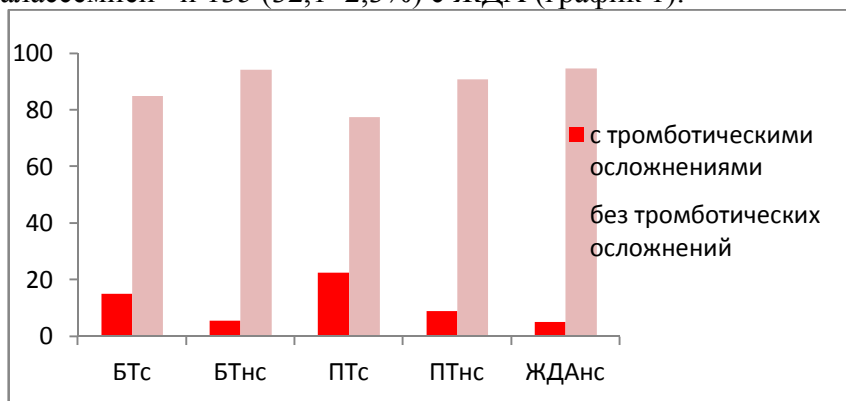


График 1. Частота тромботических осложнений у больных с анемиями

Прим.: БТс – спленэктомированные больные большой β -талассемией ($n=60$); БТнс – несplenэктомированные больные большой бета-талассемией ($n=70$); ПТс – спленэктомированные больные промежуточной бета-талассемией ($n=40$); ПТнс – несplenэктомированные больные промежуточной бета-талассемией ($n=55$); ЖДА – несplenэктомированные больные желездефицитной анемией ($n=135$).

При исследовании клинических проявлений тромботических осложнений у женщин с наследственными и приобретенными анемиями на основе медицинских карт различные тромботические осложнения выявлены у 10,0% больных большой бета-талассемией, 14,7% больных промежуточной бета-талассемией и 5,2% больных ЖДА. Среди больных малой бета-талассемией и женщин контрольной группы тромботических осложнений не выявлено.

Наиболее частыми среди тромботических осложнений были случаи хронической венозной недостаточности 19 (5,3%) и наиболее редки случаи артериального тромбоза 4 (1,1%), причем разница между рассматриваемыми показателями была статистически достоверна.

При анализе данных спленэктомированных и неспленэктомированных больных большой и промежуточной бета-талассемией, а также больных с ЖДА установлено, что у больных большой бета-талассемией 2 раза чаще выявлялись случаи венозного тромбоза по сравнению с артериальным, однако данные были статистически недостоверны (4 и 2 случая соответственно). При промежуточной бета-талассемии венозный тромбоз также в 2,4 раза чаще выявлялся чаще артериального, однако тоже статистически недостоверно (5 и 2 случая соответственно). Абсолютные показатели выявляемости хронической венозной недостаточности практически не отличались при большой и промежуточной формах бета-талассемий – по 7 случаев. У женщин с ЖДА венозный тромбоз выявлен в 1,5% случаев, признаки хронической венозной недостаточности – в 3,7% случаев. Эпизодов с артериальным тромбозом, трофической язвой, либо венозной экземой у пациенток с ЖДА не отмечалось.

В настоящее время используются различные алгоритмы и шкалы для оценки риска тромбоза у больных при различных клинических ситуациях. Однако оценка склонности к предтромботическому состоянию одновременно на основании клинических признаков и данных анамнеза до нашего исследования не проводилась, в связи с чем нами был разработан опросник с целью выявления латентной гиперкоагуляционной активности у

больных бета-талассемией и железодефицитной анемией. Нами проведена культурная адаптация и валидизация опросника СПТ и оценка его надежности по коэффициенту альфа Кронбаха.

Мы изучили склонность к повышенному тромбообразованию у 302 женщин без спленэктомии и клинически выраженных тромботических осложнений: 50 с большой бета-талассемией, 40 с промежуточной бета-талассемией, 60 с малой бета-талассемией, 122 с ЖДА и контрольная группа – 30 женщин доноров крови. Были проанализированы данные больных со склонностью к гиперкоагуляции (1-я группа, сумма баллов >30) и не имеющих повышенный уровень факторов риска тромбообразования (2-я группа, сумма баллов <30) на основе ответов на 39 симптома и признака, входящих в вопросы предложенной анкеты и получены следующие результаты. При большой бета-талассемии и при ЖДА имели место статистически значимые различия как по количеству больных, так и по сумме баллов. При промежуточной бета-талассемии статистически значимо отличались только средние значения баллов (32,9 балла и 14,9 балла). У пациенток с малой бета-талассемией и женщин доноров крови склонности к гиперкоагуляции по опроснику СПТ не выявлено. Для пациентов с большой, промежуточной и малой формами бета-талассемии с сохраненной селезенкой, а также для больных ЖДА показатель коэффициента альфа Кронбаха в разработанном нами опроснике СПТ имел значение в среднем = 0,75 (0,78 - 0,79 - 0,74 - 0,68). Полученные нами данные свидетельствуют о конструктивной валидности и внутренней согласованности в данном опроснике.

При сравнении часто выявляемых факторов риска больных бета-талассемией и ЖДА 1-й и 2-й групп установлено, что у больных большой бета-талассемией в 1-й группе было отмечено 96 факторов риска латентной гиперкоагуляции, во 2-й группе – 33 фактора, разница была статистически значимой. Наиболее статистически значимыми факторами латентной гиперкоагуляции были повышение АД, постоянно холодные конечности (соответственно 72,2% и 21,9%).

Что касается больных промежуточной бета-талассемией, то в

1-й группе общее количество факторов риска латентной гиперкоагуляции составило 100 случаев, во 2-й группе – 35 случаев, что также было статистически достоверно. У данной категории больных чаще всего наблюдался фактор утомляемость – 20,7%, реже – беременность на момент опроса – 2,2% и катетер в центральной вене в анамнезе – 2,2%.

У больных ЖДА в 1-й группе факторы риска латентной гиперкоагуляции составили 69,7%, в группе 2 – 30,3%, разница была статистически достоверной. Для 1-й группы максимальны были следующие показатели – гиподинамия (83,3%), повышенное артериальное давление (73,3%) и видимые вены на ногах (66,7%). Во 2-й группе – гиподинамия (16,3%), частые стрессовые ситуации (15,2%) и сердечно-сосудистые заболевания (14,1%). Хочется отметить, что при сравнении в 1-й и 2-й группах факторов риска у больных ЖДА наблюдали статистически достоверные различия практически по всем показателям.

Таким образом, результаты первого этапа исследования показали, что тромботические осложнения наблюдались у женщин с гомозиготной бета-талассемией и не выявлялись при гетерозиготной бета-талассемии. Выявляемость тромботических эпизодов у больных с большой и промежуточной формами бета-талассемии была практически идентичной. Тромботические осложнения достоверно чаще встречались у больных бета-талассемией, чем у больных с ЖДА. У части больных большой и промежуточной бета-талассемией и ЖДА в отличие от пациентов с малой бета-талассемией и доноров обнаружена склонность к латентной гиперкоагуляции.

В связи с наличием у значительной части больных с бета-талассемией и ЖДА тромботических осложнений очевидна важность определения склонности к латентной гиперкоагуляции, а именно исследования лабораторных показателей (предикторов) тромбогенного риска у этих больных. В клинической практике возможную латентную гиперкоагуляцию можно оценить, исследуя показатели свертывающей и фибринолитической систем крови и тромбоцитов, а также маркер тромбинемии D-димер.

Нами были исследованы показатели гемостаза 282 женщин с анемией (среди них 154 женщины с бета-талассемией и 128 женщин с ЖДА). Контрольной группой были 30 доноров крови, аналогичной возрастной группы. У исследованных женщин не было клинических выраженных тромботических осложнений. В результате проведенных нами исследований у части обследованных нами пациенток с анемиями установлена повышенная активация внутрисосудистого свертывания крови (таблица 1-3).

Таблица 1

Показатели гемостаза у больных большой бета-талассемией

Показатель	Больные большой бета-талассемией			Доноры крови n=30
	все, n=58	с ЛГ, n=22	без ЛГ, n=36	
Количество тромбоцитов $\times 10^9/L$	230,0 $\pm$ 20,8	253,1 $\pm$ 22,4	213,6 $\pm$ 14,5	220,1 $\pm$ 1,2
АЧТВ сек R=	30,4 $\pm$ 2,4 0,99 $\pm$ 0,08	27,3 $\pm$ 1,2* 0,89 $\pm$ 0,09	32,4 $\pm$ 0,97* 1,06 $\pm$ 0,03	33,3 $\pm$ 0,8 0,98
ПВ, активность по Квику, %	99,2 $\pm$ 2,7	99,2 $\pm$ 3,07	99,2 $\pm$ 2,4	100,1 $\pm$ 0,9
INR	1,02 $\pm$ 0,02	1,0 $\pm$ 0,02	1,03 $\pm$ 0,02	1,01 $\pm$ 0,1
Фибриноген плазмы, мг/дл	338,1 $\pm$ 84,5	449,5 $\pm$ 25,0**	270,0 $\pm$ 12,6**	288,1 $\pm$ 2,0
D-димер, нг/мл	439,2 $\pm$ 161,3	651,8 $\pm$ 75,3**	309,8 $\pm$ 47,2**	299,1 $\pm$ 4,8
Время лизиса эритробулинового сгустка, мин	7,0 $\pm$ 1,8	9,0 $\pm$ 1,7	5,6 $\pm$ 0,92	7,0 $\pm$ 0,5
Антитромбин III, активность, %	101,1 $\pm$ 6,0	94,7 $\pm$ 4,4	102,8 $\pm$ 4,5	107,5 $\pm$ 1,8

Прим.: достоверность между пациентками с латентной гиперкоагуляцией (ЛГ) и без ЛГ: *p $\leq$ 0,005; **p $\leq$ 0,001.

Таблица 2

Показатели гемостаза у пациенток промежуточной бета-талассемией

Показатель	Больные промежуточной бета-талассемией			Доноры крови n=30
	Все, n=46	с ЛГ, n=14	без ЛГ, n=32	
Количество тромбоцитов $\times 10^9/L$	233,6 $\pm$ 16,8	230,3 $\pm$ 20,6	235,0 $\pm$ 15,1	220,1 $\pm$ 1,2
АЧТВ сек R=	30,3 $\pm$ 2,1 0,99 $\pm$ 0,07	27,3 $\pm$ 0,88* 0,9 $\pm$ 0,03*	31,7 $\pm$ 1,3* 1,04 $\pm$ 0,04*	33,3 $\pm$ 0,8 0,98
ПВ, активность по Квику, %	94,3 $\pm$ 6,1	95,7 $\pm$ 5,3	93,7 $\pm$ 6,3	100,1 $\pm$ 0,9
INR	1,03 $\pm$ 0,03	1,02 $\pm$ 0,02	1,03 $\pm$ 0,03	1,01 $\pm$ 0,1
Фибриноген плазмы, мг/дл	340,0 $\pm$ 73,1	460,0 $\pm$ 25,0**	287,4 $\pm$ 11,6**	288,1 $\pm$ 2,0
D-димер, нг/мл	466,3 $\pm$ 134,9	679,5 $\pm$ 75,1*	373,0 $\pm$ 47,9*	299,1 $\pm$ 4,8
Время лизиса эуглобулинового сгустка, мин	6,2 $\pm$ 1,6	8,5 $\pm$ 1,0*	5,2 $\pm$ 0,92*	7,0 $\pm$ 0,5
Антитромбин III, активность, %	102,5 $\pm$ 5,6	99,6 $\pm$ 5,6	103,8 $\pm$ 5,4	107,5 $\pm$ 1,8

Прим.: достоверность между пациентками с латентной гиперкоагуляцией (ЛГ) и без ЛГ: *p $\leq$ 0,05; **p $\leq$ 0,01.

По выявленному маркеру тромбинемии пациентки с бета-талассемией и ЖДА были разделены на две группы: 1-я группа с гиперкоагуляцией (D-димер выше нормы, т.е. >500 нг/мл) и 2-я группа без гиперкоагуляции (D-димер в норме, т.е. <500 нг/мл). При сравнении уровня D-димера в 1-й группе по сравнению со 2-й группой были получены достоверные различия в его показателях: в среднем при большой бета-талассемии 651,8 нг/мл и 309,8 нг/мл; при промежуточной бета-талассемии –

Таблица 3

Показатели гемостаза у пациенток с малой бета-талассемией

Показатель	Пациентки с малой бета-талассемией n=50	Доноры крови n=30
Количество тромбоцитов $\times 10^9/L$	237,2 $\pm$ 17,8	220,1 $\pm$ 1,2
АЧТВ сек R=	30,2 $\pm$ 1,2* 0,99 $\pm$ 0,04	33,3 $\pm$ 0,8* 0,98 $\pm$ 0,04
ПВ, активность по Квику, %	101,0 $\pm$ 1,0	100,1 $\pm$ 0,9
INR	1,02 $\pm$ 0,03	1,01 $\pm$ 0,1
Фибриноген плазмы, мг/дл	290,4 $\pm$ 12,9	288,1 $\pm$ 2,0
D-димер, нг/мл	320,1 $\pm$ 35,6	299,1 $\pm$ 4,8
Время лизиса эуглобулинового сгустка, мин	6,73 $\pm$ 1,22	7,0 $\pm$ 0,5
Антитромбин III, активность, %	108,7 $\pm$ 5,3	107,5 $\pm$ 1,8

Прим.: достоверность между пациентками МТ и нормой: *p $\leq$ 0,05.

679,5 нг/мл и 373,0 нг/мл; при ЖДА – 610,0 нг/мл и 341,1 нг/мл соответственно.

В ходе исследования нами проведен ретроспективный анализ исследованных показателей гемостаза у больных бета-талассемией и ЖДА. При сравнении полученных данных 1-й и 2-й групп больных выявлена статистически достоверные различия в коагуляционных свойствах крови пациенток. Так, у больных большой бета-талассемией 1-й группы по сравнению со 2-й было укорочено АЧТВ (27,3 сек и 32,4 сек); повышен фибриноген (449,5 мг/дл и 270,0 мг/дл); незначительно удлинено время фибринолиза (9,0 мин и 5,6 мин); снижена активность антитромбина III (94,7% и 102,8% соответственно). У больных промежуточной бета-талассемией 1-й группы по сравнению со 2-й,

статистически значимая разница получена по следующим параметрам: укорочено АЧТВ (27,3 сек и 31,7 сек); повышен фибриноген (460,0 мг/дл и 287,4 мг/дл); незначительно удлинено время фибринолиза (8,5 мин и 5,2 мин соответственно). У больных ЖДА 1-й группы по сравнению со 2-й статистически достоверная разница была выявлена только по АЧТВ, которое было укорочено (30,2 сек и 34,0 сек соответственно).

Полученные данные свидетельствуют о гиперкоагуляционной направленности гемостаза части больных большой и промежуточной формой бета-талассемией и ЖДА. При этом у больных с латентной гиперкоагуляцией выявлено значительное изменение некоторых показателей гемостаза по сравнению с группой контроля (взято за 100%). Так, при большой бета-талассемии, промежуточной форме и ЖДА уровень D-димера составил 218%, 227% и 204% соответственно; уровень фибриногена – 156%, 160% и 106% соответственно; время фибринолиза – 129%, 121% и 120% соответственно; время АЧТВ – 82%, 82% и 90% соответственно; активность антитромбина III – 88%, 93% и 92% соответственно.

Исследования последних лет показывают, что дефицит магния или гипوماгнемия – это недооцененный фактор риска – дефицит магния все чаще ассоциируется с повышенной агрегацией тромбоцитов и возрастанием риска тромбозов и эмболий, в связи с чем нами проведено исследование содержания магния в сыворотке крови у 312 женщин (в том числе 58 женщин с большой бета-талассемией, 46 женщин – с промежуточной бета-талассемией, 50 женщин с малой бета-талассемией и 128 женщин с ЖДА) и 30 доноров крови.

Уровень магния в сыворотке у больных большой бета-талассемией составил в среднем 0,74 ммоль/л, у женщин с промежуточной бета-талассемией 0,7 ммоль/л, у пациенток с малой бета-талассемией – 0,84 ммоль/л, у больных ЖДА 0,79 ммоль/л. В группе контроля уровень магния составил 0,88 ммоль/л (График 2).

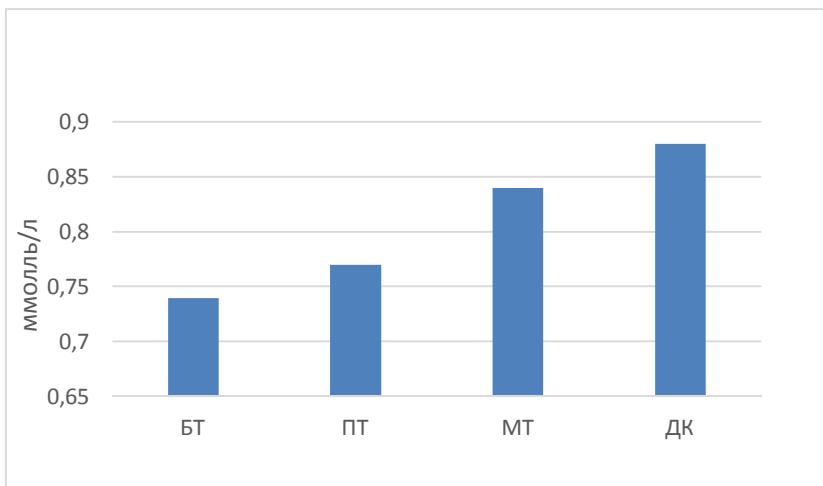


График 2. Показатели уровня магния у пациенток с бета-талассемией

Прим.: БТ – несplenэктомизированные больные с большой бета-талассемией (n=58); ПТ – несplenэктомизированные больные с промежуточной бета-талассемией (n=46); МТ – пациентки с малой бета-талассемией (n=50); ДК – доноры крови (n=30).

Было проведено сопоставление уровня магния в сыворотке крови больных с анемиями, имеющих латентную гиперкоагуляцию (1-я группа) и больных без латентной гиперкоагуляции (2-я группа). Установлено, что у больных с латентной гиперкоагуляцией содержание биоэлемента магния в крови было достоверно ниже. Так, в 1-й группе больных по сравнению со 2-й группой уровень магния в сыворотке крови составил при большой бета-талассемии – 0,64 ммоль/л и 0,80 ммоль/л соответственно; при промежуточной бета-талассемии – $0,62 \pm 0,02$ ммоль/л и $0,84 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно; при ЖДА – 0,66 ммоль/л и 0,85 ммоль/л соответственно. Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень магния в сыворотке крови меньше 0,7 ммоль/л указывает на недостаточность ионов магния в организме, поэтому снижение уровня магния в сыворотке крови ниже 0,7 ммоль/л

расценивалась нами как гипомагнемия.

Нами осуществлен перевод опросника MDQ на азербайджанский язык, проведена его культурная адаптация и оценка надежности по коэффициенту альфа Кронбаха. Исследование по опроснику MDQ проведено у 154 пациенток с бета-талассемией и 128 пациенток с ЖДА. Высокая вероятность дефицита магния выявлена у 10 (9,6%) больных гомозиготной бета-талассемией, в том числе 6 (10,3%) больных большой бета-талассемией и 4 (8,7%) промежуточной бета-талассемией. Средний риск дефицита магния выявлен у 35 (33,6%) больных: 20 (34,5%) и 15 (32,6%) случаев соответственно. У остальных исследованных больных с анемией и в группе контроля риск дефицита магния не был выявлен. Таким образом, у больных большой бета-талассемией риск дефицита магния по опроснику MDQ определен 44,8%, а дефицит магния в сыворотке в 37,9% случаев; у больных промежуточной бета-талассемией эти показатели составили 41,3% и 30,4% соответственно, причем при обеих формах талассемии статистически достоверные различия между показателями не отмечены. Корреляционная связь между показателями уровня магния в сыворотке крови и риска дефицита магния по опроснику MDQ была обратно пропорциональная и сильная.

У больных ЖДА высокая вероятность дефицита магния выявлена всего у 12 (9,4%) больных; средний риск дефицита магния – у 47 (36,7%) больных. У остальных пациенток ЖДА не было риска дефицита магния. Из 128 больных ЖДА риск дефицита магния по опроснику MDQ выявлен в 46,1% случаев, в то время как в сыворотке крови дефицит магния выявлен в 31,3% случаев, что статистически достоверно. Корреляция между тяжестью симптомов дефицита магния по балльной оценке опросника и уровнем магния в крови была сильно отрицательная.

По нашим данным, среди больных бета-талассемией наиболее часто (39,3-78,6% случаев) выявлялись следующие симптомы: потребность в углеводах, плохая память, частое употребление нездоровой пищи «fastfood», невнимательность, потребность в соли, гиперактивность, судороги, хроническая уста-

лость, мышечная слабость, подавленность, раздражительность, тики. Среди больных ЖДА наиболее часто (29,0-50,0% случаев) выявлялись следующие симптомы: гиперактивность; плохая память; раздражительность; судороги; хроническая усталость; потребность в углеводах; частое употребление нездоровой пищи «fastfood»; снижение активности; хроническая депрессия; повышенное АД; диареи/запоры; головная боль.

Таким образом, исследование содержания магния в сыворотке крови и результаты опросника MDQ свидетельствуют о том, что у части пациенток с бета-талассемией и ЖДА имеется дефицит магния. Выявленный дефицит магния и риск дефицита этого биоэлемента более выражены у больных, имеющих латентную гиперкоагуляцию. В некоторых случаях у больных, не имеющих латентную гиперкоагуляцию, обнаружено нормальное содержание биоэлемента при высоких баллах по опроснику MDQ.

Также было проведено исследование уровня магния и гиперкоагуляционной активности у 46-ти больных промежуточной бета-талассемией и 80-ти ЖДА в процессе лечения препаратом магния. Уровень магния у больных промежуточной бета-талассемией до лечения составлял 0,62 ммоль/л, а после лечения – 0,88 ммоль/л; у больных ЖДА – 0,66 ммоль/л и 0,90 ммоль/л соответственно, разница статистически достоверная. После лечения препаратом Магне В₆ форте как у 1-й, так и 2-й группы больных с промежуточной бета-талассемией и пациенток с ЖДА, средний балл по опроснику снизился, однако эти показатели статистически не отличались от показателей контрольной группы – здоровых доноров крови. Необходимо отметить, что после применения препарата Магне В₆ форте у больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА, имеющих до лечения дефицит магния, значительно улучшалось общее самочувствие и уменьшались жалобы. В процессе и после лечения больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА препаратом Магне В₆ форте у пациенток не было отмечено ни одного случая возникновения побочных эффектов.

По нашим данным, в процессе лечения препаратом Магне В₆

форте у больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА с латентной гиперкоагуляцией наблюдалась положительная динамика некоторых показателей гемостаза. В 1-й группе пациенток промежуточной бета-талассемией статистически значимо снизились уровни фибриногена плазмы (с 446,0 мг/дл до 300,7 мг/дл) и D-димера (с 679,5 нг/мл до 396,4 нг/мл). В 1-й группе больных ЖДА в крови достоверно снизился уровень фибриногена плазмы (с 306,7 мг/дл до 261,8 мг/дл) и D-димера (с 610,0 нг/мл до 323,6 нг/мл).

Результаты проведенных нами исследований показали, что терапия препаратом Магне В₆ форте улучшает агрегационную способность тромбоцитов как больных промежуточной бета-талассемией, так и пациенток с ЖДА, имеющих дефицит магния. У больных промежуточной бета-талассемией с дефицитом магния статистически значимо снижалась до нормы исходно повышенная агрегационная активность тромбоцитов в тесте на спонтанную агглютинацию, а также в тесте ADP и в тесте ASPI. Так, у больных промежуточной бета-талассемией показатель теста ADP до лечения в среднем составлял 141,4 U, после лечения 89,5 U, тест ASPI – 140,1 U и 93,1U соответственно. Обнаруженная до терапии у 1-й группы больных промежуточной бета-талассемией спонтанная агглютинация тромбоцитов (+++), не выявлялась после лечения препаратом магния (–) (Таблица 4, 5).

Проведенная терапия Магне В₆ форте улучшала агрегационную способность тромбоцитов и у больных ЖДА, имеющих дефицит магния. Так, после применения Магне В₆ форте у больных ЖДА агрегационная активность тромбоцитов значительно снижалась, достигая нормальных показателей. Так, у больных с ЖДА ADP test до лечения в среднем составлял 135,0 U, после лечения – 86,3 U; тест ASPI – 139,0 U и 88,6 U соответственно. Обнаруженная до терапии у 1-й группы больных ЖДА спонтанная агглютинация тромбоцитов (+++), после лечения препаратом магния не выявлялась (–). После применения Магне В₆ форте у 1-й группы больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА агрегационная активность тромбоцитов практически не отличалась от показателей нормы.

Таблица 4

Динамика показателей гемостаза и агрегационной активности тромбоцитов у больных промежуточной бета-талассемией до и после терапии

Показатель	Больные ПТ (1-я группа) n=14		Больные ПТ (2-я группа) n=32		Группа контроля (ДК) n=30
	до терапии	после	до терапии	после	
Количество тромбоцитов $\times 10^9/L$	228,5 $\pm$ 21,6	228,7 $\pm$ 20,7	235,0 $\pm$ 15,1	230,5 $\pm$ 12,9	220,1 $\pm$ 1,2
АЧТВ сек R=	27,3 $\pm$ 0,86 0,90 $\pm$ 0,03	29,5 $\pm$ 0,9 0,92 $\pm$ 0,03	31,7 $\pm$ 1,3 1,04 $\pm$ 0,04	30,7 $\pm$ 1,3 1,03 $\pm$ 0,04	33,3 $\pm$ 0,8 0,98
ПВ, %	95,4 $\pm$ 5,4	97,8 $\pm$ 5,1	93,4 $\pm$ 6,3	96,8 $\pm$ 5,7	100,1 $\pm$ 0,9
INR	1,02 $\pm$ 0,02	1,03 $\pm$ 0,03	1,03 $\pm$ 0,03	1,01 $\pm$ 0,02	1,01 $\pm$ 0,1
Фибриноген плазмы, мг/дл	446,0 $\pm$ 41,0*	300,7 $\pm$ 31,4*	287,4 $\pm$ 11,6	280,7 $\pm$ 12,0	288,1 $\pm$ 2,0
D-димер, нг/мл	679,5 $\pm$ 75,1*	396,4 $\pm$ 61,9*	373,0 $\pm$ 47,9	362,1 $\pm$ 47,7	299,1 $\pm$ 4,8
Время лизиса эуглобу- линового сгустка, мин	8,5 $\pm$ 1,0	7,0 $\pm$ 0,3	5,23 $\pm$ 0,92	5,9 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 0,5
Антитромбин III, актив- ность, %	99,6 $\pm$ 6,0	102,6 $\pm$ 5,6	103,7 $\pm$ 5,5	105,7 $\pm$ 5,3	107,5 $\pm$ 1,8
АДФ (ADP test), U	141,4 $\pm$ 10,2* (115-162)	89,5 $\pm$ 21,8* (58-113)	91,3 $\pm$ 9,2 (70 -111)	87,2 $\pm$ 14,2 (65-110)	85,0 $\pm$ 6,8 (57-113)
ASPI test, U	140,1 $\pm$ 7,2** (129-156)	93,1 $\pm$ 6,2** (80-110)	93,8 $\pm$ 8,1 (75-115)	93,0 $\pm$ 7,8 (77-112)	86,1 $\pm$ 7,4 (71-115)
Тромбин (TRAP test), U	94,8 $\pm$ 6,1 (88-120)	93,9 $\pm$ 6,3 (84-107)	109,1 $\pm$ 11,7 (84-126)	106,7 $\pm$ 9,5 (88-122)	105,5 $\pm$ 10,8 (84-128)
Ристомидин (Risto high), U	143,4 $\pm$ 20,3 (112-178)	140,7 $\pm$ 22,1 (110-170)	147,5 $\pm$ 20,3 (98-180)	139,5 $\pm$ 12,5 (99-180)	139,0 $\pm$ 20,0 (98-180)
Ристомидин (Risto low), U	13,5 $\pm$ 3,5 (9-18)	13,6 $\pm$ 3,7 (7-19)	12,0 $\pm$ 4,3 (2-19)	10,5 $\pm$ 3,8 (4-17)	10,2 $\pm$ 4,9 (0-20)
Тест на спонтанную агглютинацию	+++	—	— /+	—	—

Прим.1: ПТ – промежуточная бета-талассемия; достоверность различий между показателями до и после терапии: * $p \leq 0,05$. Прим. 2: ПТ-промежуточная бета-талассемия; достоверность различий между показателями до и после лечения, * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,005$.

Таблица 5

Показатели гемостаза и агрегационной активности тромбоцитов агрегационной активности тромбоцитов у больных ЖДА до и после лечения

Параметр	Больные ЖДА				Группа контроля (ДК) n=30 M±m (интервал)
	1-я группа, n=40 M±m (интервал)		2-я группа, n=40 M±m (интервал)		
	до терапии	после	до терапии	после	
Количество тромбоцитов x10 ⁹ /L	235,7±16,6	252,3±26,5	228,5±16,4	223,1± 13,5	220,1±1,2
АЧТВ сек R=	30,1±1,3 0,96±0,04	31,3±1,4 0,97±0,04	33,9±0,9 1,03±0,03	33,02±0,98 1,0±0,03	33,3±0,8 0,98
ПВ,%	95,8±5,1	96,9±4,3	93,6±5,2	95,1±5,2	100,1±0,9
INR	1,02±0,02	1,01±0,02	1,04±0,02	1,03±0,02	1,01±0,1
Фибриноген плазмы, мг/дл	306,7±27,7*	261,8±31,6*	266,8±12,2	278,2± 12,0	288,1±2,0
D-димер, нг/мл	610,0±78,1*	323,6±66,4*	340,1±47,6	309,3±47,9	299,1±4,8
Время лизиса эуглобулинового сгустка, мин	8,4±0,9	6,9±0,9	5,8±1,04	6,3±1,04	7,0±4,8
Антитромбин III, активность, %	99,05±5,6	100,4±5,2	107,6±4,8	106,6±4,8	107,5±0,5
АДФ (ADP test), U	135,0±10,9* (100-158)	86,3±15,2* (59-110)	94,5±5,4 (80 -105)	92,8±6,7 (65-102)	85,0 ±6,8 (57-113)
ASPI test, U	139,0±13,2* (120-158)	88,6±5,6* (79-110)	90,7±7,8 (74-112)	89,3±7,1 (75-109)	86,1±7,4 (71-115)
Тромбин (TRAP test), U	94,6±6,7 (90-110)	90,7±6,5 (84-106)	103,3±3,8 (98-115)	100,2±7,8 (89-111)	105,5±10,8 (84-128)
Ристомин (Risto high), U	127,3±12,4 (100-160)	122,2±14,8 (98-150)	139,6±16,0 (99-160)	129,2±16,7 (100-170)	139,0±20,0 (98-180)
Ристомин (Risto low), U	13,6±4,2 (9-20)	11,2±3,0 (7-19)	10,4±4,3 (3-19)	10,0±3,7 (3-18)	10,2±4,9 (0-20)
Тест на спонтанную агглютинацию	+++	—	—	—	—

Прим.: достоверность различий между показателями до и после терапии: *p≤0,05.

Таким образом, в результате лечения препаратом Магне В₆ форте у больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА отмечено увеличение содержания уровня магния в сыворотке крови, снижение выраженности некоторых симптомов дефицита магния по опроснику MDQ; у больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА, имеющих дефицит магния и латентную гиперкоагуляцию, наряду с нормализацией уровня магния, снижалась повышенная агрегация тромбоцитов на индукторы аденозин дифосфатная кислота и арахидоновая кислота, снижались повышенные уровни D-димера и фибриногена. Под влиянием лечения имелась тенденция к нормализации АЧТВ, времени лизиса эуглобулинового сгустка, и активности антитромбина III. Проведенные нами исследования показали, что лечение препаратом Магне В₆ форте больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА наряду с устранением магниевого дефицита приводило к снижению гиперкоагуляционной активности в крови больных.

Проведенные нами исследования обусловили необходимость разработки доступного диагностического алгоритма латентной гиперкоагуляции для внедрения его в широкую медицинскую практику республики. Алгоритм осуществляется в следующей последовательности. После сбора анамнеза и осмотра пациент с анемией подвергается клиническому обследованию и направляется на лабораторно-инструментальное обследование. Пациенту проводится верификация диагноза. Далее, после получения информированного согласия пациента, проводится опрос для выявления факторов латентного тромбогенного риска. Применяют разработанный нами опросник СПТ (склонность к повышенному тромбообразованию) и стандартизованный опросник для диагностики дефицита магния MDQ. Ответ на опросник MDQ в сумме >30 баллов принимается как склонность к дефициту магния и у пациента исследуется уровень магния в сыворотке крови. Ответ на опросник СПТ в сумме >30 баллов принимается как склонность к тромбообразованию и пациенту проводятся исследования следующих показателей гемостаза: уровень D-димера (маркер тромбинемии); АЧТВ, концентрация фибриногена,

фибринолитическая активность, активность антитромбина III, подсчет тромбоцитов по методу Фонио. В каждом конкретном случае решается необходимость проведения дополнительных углубленных исследований, а также коррекция гиперкоагуляции на фоне проводимой базовой терапии. Дополнительные исследования: генетические тромбофобические факторы риска, агрегационную способность тромбоцитов – тест на спонтанную агглютинацию, тест ADP (агрегация на индуктор аденозин дифосфатная кислота), тест ASPI (агрегация на индуктор арахидоновая кислота) и др. Коррекцию гиперкоагуляции предлагается проводится препаратами цитрата магния (в частности препарат Магне В₆ форте) и при необходимости антикоагулянтами и антиагрегантами. По-нашему мнению, использование предложенного алгоритма позволит своевременно определить предтромботическую готовность у больных и провести адекватную коррекцию гемостаза.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований установлено, что определенная часть больных большой и промежуточной формами бета-талассемии и ЖДА имеют клинически выраженные тромбофобические осложнения в виде артериальных и венозных тромбозов, хронической венозной недостаточности. Больные бета-талассемией и ЖДА, без клинически выраженных тромбофобических осложнений также могут быть склонны к повышенному тромбообразованию. Обнаружение дефицита магния и латентной гиперкоагуляция у больных бета-талассемией и ЖДА необходимо рассматривать в качестве предикторов тромбогенных нарушений у этих пациентов. Лечение препаратом Магне В₆ форте больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА устраняет магниевый дефицит и снижает гиперкоагуляционную активность в крови больных, тормозя тромбообразование. Эффективная и безопасная компенсация дефицита магния на этапе латентной гиперкоагуляции может явиться перспективным направлением профилактики тромбофобических осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Тромботические осложнения выявлены у $10,0 \pm 2,6\%$ больных большой бета-талассемией, $14,7 \pm 3,6\%$ больных промежуточной бета-талассемией и $5,2 \pm 1,9\%$ больных ЖДА. У больных чаще была хроническая венозная недостаточность (при бета-талассемии – $6,2 \pm 1,1\%$, при ЖДА – $5,2 \pm 1,9\%$ случаев), реже – артериальный тромбоз (при бета-талассемии – $1,1 \pm 0,55\%$, при ЖДА – 0%), $t=3,2$, $p \leq 0,005$; практически с одинаковой частотой выявлен венозный тромбоз (при бета-талассемии – $3,1 \pm 0,91\%$, при ЖДА – $2,96 \pm 0,9\%$, $p \geq 0,05$). Тромботические осложнения чаще возникали у спленэктомированных больных бета-талассемией, по сравнению с несplenэктомированными: соответственно, при большой форме $15,0 \pm 4,6\%$ и $5,7 \pm 2,8\%$, $p \geq 0,05$; при промежуточной $22,5 \pm 6,6\%$ и $9,1 \pm 3,9\%$, $p \geq 0,05$). У больных анемией, не имеющих тромботических осложнений, с высокой достоверностью установлена гиперкоагуляционная направленность показателей гемостаза у $37,9\%$ больных большой бета-талассемией (увеличены D-димер, фибриноген, время фибринолиза; снижено АЧТВ); у $30,4\%$ больных промежуточной бета-талассемией (увеличены D-димера, фибриноген, время фибринолиза); у $31,3\%$ больных ЖДА (увеличено содержание в крови – D-димера, снижено АЧТВ) [1, 6, 8, 11, 13, 15, 18, 19].

2. Показана валидность, надежность и внутренняя согласованность разработанного опросника СПТ (Коэффициент альфа Кронбаха до $r = 0,79$). Склонность к повышенному тромбообразованию по опроснику СПТ выявлена у $36,0 \pm 6,8\%$ пациентов с большой бета-талассемией, у $40,0 \pm 7,7\%$ с промежуточной бета-талассемией и у $24,6 \pm 3,9\%$ с ЖДА. Также показана конструктивная валидность и надежность адаптированного опросника MDQ (Коэффициент альфа Кронбаха до $r=0,79$). Риск дефицита магния по опроснику MDQ выявлен у $44,1 \pm 6,5\%$ пациенток большой бета-талассемией, у $41,3 \pm 7,3\%$ пациенток с промежуточной бета-талассемией, у $46,1 \pm 4,4\%$ больных ЖДА [2, 7, 22].

3. У больных анемией, не имеющих тромботических осложнений, дефицит магния в сыворотке крови выявлены у

37,9±6,4% больных большой бета-талассемией, 30,4±12,3% больных промежуточной бета-талассемией и 31,3±4,1% больных ЖДА [5, 15, 16].

4. У больных с латентной гиперкоагуляцией и без нее наиболее существенными предикторами по опроснику СПТ были: при большой бета-талассемией – повышение АД (соответственно, 72,2±10,6% и 21,9±7,3%, $t=4,0$; $p\leq 0,0001$) и постоянно холодные конечности (соответственно, 72,2±10,6%, и 21,9±7,3%, 95% $t=4,0$; $p\leq 0,0001$); при промежуточной бета-талассемией – утомляемость (соответственно 81,2±9,8%, 95% и 62,5±9,9%, $p\geq 0,05$), а также сухость во рту (соответственно, 75,0±10,8%, и 20,8±8,3%, $t=4,0$; $p\leq 0,005$); при ЖДА – гиподинамия (соответственно, 83,3±6,8% и 16,3±3,9, $p\leq 0,005$), АД (соответственно, 73,3±8,1 и 7,6±2, $p\leq 0,005$), видимые вены на ногах (соответственно, 66,7±8,6% и 6,5±2,6, $p\leq 0,005$).

Уровень магния и средние баллы опроснику MDQ достоверно ниже у больных имеющих латентную гиперкоагуляцию: при большой бета-талассемии, соответственно, 0,64±0,02 ммоль/л ($p\leq 0,01$), 44,1±7,1 балла ($p\leq 0,005$); при промежуточной бета-талассемии 0,62±0,02 ммоль/л ($p\leq 0,005$), 44,0±9,6 балла ($p\leq 0,005$); при ЖДА 0,66±0,02 ммоль/л ($t=4,2$; $p\leq 0,005$), 44,5±6,8 балла ($p\leq 0,05$) [3-5, 10, 12, 14-16, 21].

5. В процессе лечения препаратом магния у больных анемий с латентной гиперкоагуляцией наблюдалась достоверная нормализация повышенных показателей гемостаза: у больных промежуточной бета-талассемией D-димер с 679,5±75,1 нг/мл до 396,4±61,9 нг/мл ($p\leq 0,05$), фибриноген плазмы с 446,0±41,0 мг/дл до 300,7±31,4 мг/дл ($p\leq 0,05$), спонтанная и индуцированная агрегационная активность тромбоцитов в ADP ASPI тестах ($p\leq 0,05$); у больных ЖДА – D-димер с 610,0±78,1 нг/мл до 323,6±66,4 нг/мл, ($p\leq 0,05$), фибриноген плазмы с 306,7±27,7 мг/дл до 261,8±31,6 мг/дл, ($p\leq 0,05$), спонтанная и индуцированная агрегационная активность тромбоцитов в ADP ASPI тестах ($p\leq 0,05$) [9, 17, 20, 21].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с бета-талассемией и ЖДА необходимо учитывать существенные предикторы латентной гиперкоагуляции – группы клинических симптомов и анамнестических признаков, включающих «состояние хронического стресса», «неразумное употребления в пищу различных продуктов», «коморбидные состояния».

2. Пациенткам с большой и промежуточной бета-талассемией и ЖДА рекомендуется проводить диагностический алгоритм для выявления у них латентной гиперкоагуляции.

3. Пациентки с большой и промежуточной бета-талассемией и ЖДА, имеющие латентную гиперкоагуляцию и дефицит магния, должны находиться под регулярным медицинским контролем в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

4. Препарат цитрата магния рекомендуется широко использовать в комплексной терапии больных промежуточной бета-талассемией и ЖДА. Магне В₆ форте, проявляет гипокоагуляционный (нормализация реологических параметров крови) и плейотропный клинический эффект.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алиева, Н.Р. Латентные гиперкоагуляционные нарушения гемостаза у больных железодефицитной анемией // – Баку: Биомедицина, – 2015. № 4, – с. 23-25 (соавт.: Керимов, А.А., Гюльмамедова, С.Р., Аскерова, Э.С.).
2. Алиева, Н.Р. Значение уровня магния в гемостазе больных бета-талассемией // – Баку: Биомедицина, – 2016. № 1, – с. 15-19 (соавт.: Керимов, А.А., Мамедова, Т.А., Гафарова, С.Н.).
3. Алиева, Н.Р. Вопросы диагностики и значения уровня магния в организме человека // – Баку: Биомедицина, – 2016. № 4, – с. 8-12 (соавт.: Керимов, А.А.).
4. Алиева, Н.Р. Оценка гомеостаза магния у больных бета-талассемией / Конференция молодых ученых ОнкоЦентра, – Баку, – 2017. с. 18-19.
5. Алиева, Н.Р. Сравнительная оценка дефицита магния у больных бета-талассемией // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2018. № 1, – с. 24-28 (соавт.: Керимов, А.А., Сафарова, П.С., Кафарова, Ш.С.).
6. Алиева, Н.Р., Клинические и анамнестические признаки гиперкоагуляций у больных с β -талассемией и железодефицитной анемией // – Bakı: Tibb və Elm, – 2018. №3 (13), – с. 46-51.
7. Əliyeva, N.R. Beta-talassemiyalı xəstələrdə latent hiperkoagulyasiyanın klinik və anamnestik risk faktorları // – Bakı: Sağlamlıq, – 2018. № 3, – s. 133-136 (həmmüəll.: Kərimov, A.Ə., Səfərova, P.S.).
8. Алиева, Н.Р. Современные представления о гиперкоагуляционных нарушениях гемостаза // – Bakı: Sağlamlıq, – 2018. №5, – с. 30-35 (соавт.: Керимов, А.А.).
9. Aliyeva, N.R. Treatment with magnesium supplement of patients with beta-thalassemia / Leukemia Research, Istanbul / IX International Eurasian Hematology Oncology Congress, – 2018. – 17-20 October, – vol. 73, – Suppl. 1, OP-07 (coauthors: Kerimov, A., Safarova, P., Asgarova, E., Gafarova, S.).

10. Aliyeva, N.R. The value of magnesium levels in the haemostasis of patients with beta-thalassemia / Leukemia Research, Istanbul / IX International Eurasian Hematology Oncology Congress, – 2018. – 17-20 October, – vol. 73, – Suppl. 1, S1-S74 (coauthors: Kerimov, A., Mammadova, T.).
11. Aliyeva, N.R. Clinical and hemostasis factors of the latent hypercoagulation in patients with iron deficiency anemia / Leukemia Research, Istanbul / IX International Eurasian Hematology Oncology Congress, – 2018. – 17-20 October, – vol. 73, – Suppl. 1, S1-S74 (coauthors: Kerimov, A., Safarova, P., Asgerova, E.).
12. Əliyeva, N.R. β -Talassemiya və dəmir defisitli anemiyalı xəstələrdə latent hiperkoagulyasiya aktivliyinin aşkarlanması / – Bakı: Metodik tövsiyə, – 2019. – 23 s. (həmmüə. Kərimov, A.Ə., Məmmədova, T.Ə., Qafarova, Ş.S., Əsgərova, E.S., Səfərova, P.S.).
13. Əliyeva, N.R. β -talassemiya xəstələrdə latent hiperkoagulyasion pozulmalar / 1-ci Azərbaycan Beynəlxalq Hematologiya Azərbaycan Mütəxəssisləri Konqresi (AHMK), – Bakı, – 2019, – 25 may, – s. 22 (həmmüə. Kərimov, A., Səfərova, P., Əsgərova, E.).
14. Əliyeva, N.R. İrsi və qazanılmış anemiyalı xəstələrdə maqnezium defisitinin qiymətləndirilməsi / “Hematologiyanın aktual problemləri” Beynəlxalq Konfransı, – Bakı, – 2019, – 25 may, – s. 233-234 (həmmüə. Kərimov, A.Ə., Səfərova, P.S., Qafarova, Ş.S., Əsgərova, E.Ş.).
15. Əliyeva, N.R. Beta-talassemiya və dəmir defisitli anemiyalı xəstələrdə hemostaz sisteminin göstəriciləri və maqnezium səviyyəsi // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2020. № 1, – s. 23-29 (həmmüə. Əsgərova, E.Ş., Qafarova, Ş.S., Səfərova, P.S., Kərimov, A.Ə.).
16. Алиева, Н.Р. Показатели системы гемостаза и уровень магния у пациентов с β -талассемией // – Казань: Казанский медицинский журнал, – 2020. № 2, – с. 188-192.
17. Алиева, Н.Р. Применение Магне В6 форте у больных железодефицитной анемией с гиперкоагуляционными нарушениями гемостаза // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin

- Müasir Nailiyyətləri, – 2020. № 2, – с. 104-108 (соавт.: Аскерова, Э.С., Кафарова, Ш.С., Керимов А.А.).
18. Aliyeva, N.R. Clinical and anamnestic sings of hypercoagulation in patients with β -thalassemia / Hematology, Transfusion and Cell Therapy, Rio de Janeiro, – 2020, – October, – vol. 42, – Supl. 1, – p. 44-45 (coauthors: Safarova, P., Kerimov, A.).
 19. Əliyeva, N.R. Beta-talassemiya və dəmir defisitli anemiyalı xəstələrdə trombotik ağırlaşmalar // – Bakı: Sağlamlıq, – 2021. №4, – s. 52-57.
 20. Алиева, Н.Р. Применение препарата магния у больных промежуточной бета-талассемией // – Bakı: Əczaçılığın müasir problemləri / Azərbaycan Əczaçılar Assosiasiyasının V Beynəlxalq Elmi konqresi, с. 414-418 (соавт.: Аскерова, Э.С., Кафарова, Ш.С., Керимов, А.А.).
 21. Əliyeva, N.R. Maqnezium çatışmazlığı sorğu vərəqəsinin diaqnostik uyğunlaşdırılması və validizasiyası // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2022. № 2, – s. 116-122 (həmmüəli.: Kərimov, A.Ə., Səfərova, P.S., Məmmədsalahova, P.N., Dadaşova, X.A.).
 22. Алиева, Н.Р. Тромботические осложнения и латентная гиперкоагуляция у больных бета-талассемией // – Тбилиси: Georgian medical news, – 2022, № 3 (324), – с. 139-145 (соавт.: Керимов, А.А., Сафарова, П.С., Мамедсалахова П.Н.).

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖДА – железодефицитная анемия
СПТ – склонность к повышенному тромбообразованию
DASH – шкала DASH (D-dimer AgeSexHormones)
ISTH – Международное Общество специалистов по Тромбозу и Гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
MDQ – Menstrual Distress Questionnaire (Опросник менструального недомогания), опросник для выявления дефицита магния

Защита диссертации состоится _____ 2025 года в _____
на заседании Диссертационного совета ВЕД 2.27, действующего
на базе Азербайджанского медицинского университета.

Адрес: AZ 1022, г.Баку, ул. А. Гасымзаде, 14

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Азербайджанского медицинского университета.

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на
официальном сайте Азербайджанского медицинского
университета. (www.amu.edu.az)

Автореферат разослан по _____ 2025 года.
соответствующим адресам

Подписано в печать: 23.09.2025

Формат бумаги: 60 x 84 1/16

Объем: 37605

Заказ: 283

Тираж: 40

Типография «Тебиб»