



Показатели системы гемостаза и уровень магния у пациентов с β -талассемией

Наргиз Рафик гызы Алиева*

Научно исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,
центр талассемии, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Изучение показателей системы гемостаза и уровня магния у больных β -талассемией.

Методы. Объектом исследования служила сыворотка крови 96 женщин с β -талассемией: 46 больных промежуточной β -талассемией и 50 пациенток с малой β -талассемией, не имеющих клинических проявлений гиперкоагуляции. В качестве контроля использована сыворотка крови 30 практически здоровых женщин-доноров крови. Исследованы показатели гемостаза: количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, уровень фибриногена плазмы крови, содержание D-димера, время лизиса эуглобулинового сгустка, активность антитромбина III. Определены уровень магния в сыворотке крови и риск дефицита посредством опросника MDQ (от англ. Menstrual Distress Questionnaire).

Результаты. У больных промежуточной β -талассемией выявлено повышение уровня маркера тромбинемии D-димера (>500 нг/мл.). Больные промежуточной β -талассемией по выявленному уровню D-димера были разделены на две группы: первая — 14 (30,4%) больных с латентной гиперкоагуляцией, вторая — 32 (69,6%) больных без латентной гиперкоагуляции. Установлено, что в группе с высоким содержанием D-димера был повышен уровень фибриногена, увеличено время фибринолиза, снижено активированное частичное тромбопластиновое время и несколько уменьшена активность антитромбина III. Уровень магния в сыворотке крови первой группы больных был ниже, а риск дефицита по опроснику — выше, чем у больных второй группы. Показатели гемостаза и уровень магния у пациенток с малой β -талассемией не отличались от группы контроля.

Вывод. Треть пациенток с промежуточной β -талассемией имеют предтромботическую готовность гемостаза — латентную гиперкоагуляционную активность и дефицит магния, которые могут служить предикторами клинических признаков тромбозов.

Ключевые слова: β -талассемия, латентная гиперкоагуляция, D-димер, дефицит магния.

Для цитирования: Алиева Н.Р. Показатели системы гемостаза и уровень магния у пациентов с β -талассемией. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 188–192. DOI: 10.17816/KMJ2020-188.

Hemostatic system parameters and level of magnesium in patients with beta-thalassemia

N.R. Aliyeva

Scientific research institute of hematology and blood transfusion named after B. Eyvazov, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To study the hemostatic system parameters and magnesium levels in patients with beta-thalassemia.

Methods. The object of the study was the blood serum of 96 women with beta-thalassemia: 46 patients with intermediate beta-thalassemia and 50 patients with beta-thalassemia minor, without clinical manifestations of hypercoagulation. The blood serum of 30 healthy donors was used as the control group. It was studied hemostasis system parameters: platelet count activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time, plasma fibrinogen level, D-dimer level, euglobulin clot lysis time, antithrombin III activity. The serum magnesium level and risk of deficiency were determined using the MDQ questionnaire.

Results. In patients with intermediate beta-thalassemia, an increase in the level of thrombinemia marker D-dimer (>500 ng/ml) was revealed. Patients with intermediate beta-thalassemia were divided into two groups according to

the revealed level of D-dimer: 14 (30.4±6.8%) patients with latent hypercoagulation in group 1 and 32 (69.6±6.8%) patients without latent hypercoagulation in group 2. It was found that in the group with a high levels D-dimer, fibrinogen level was increased ($p < 0.05$), fibrinolysis time was prolonged ($p < 0.05$), activated partial thromboplastin time was shortened ($p < 0.05$), and antithrombin III activity was slightly reduced ($p > 0.05$). The serum magnesium level in patients of the first group was lower ($t=7.3$; $p < 0.001$), and the risk of deficiency in the questionnaire was higher than in patients of the second group ($r=-0.785$, $p < 0.05$). Hemostasis and magnesium levels in patients with beta-thalassemia minor did not differ from the control group ($p > 0.05$).

Conclusion. One-third of patients with intermediate beta-thalassemia have a pre-thrombotic state for hemostasis — latent hypercoagulation and magnesium deficiency which can be predictors of clinical signs of thrombosis.

Keywords: beta-thalassemia, latent hypercoagulation, D-dimer, magnesium deficiency.

For citation: Aliyeva N.R. Hemostatic system parameters and level of magnesium in patients with beta-thalassemia. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 188–192. DOI: 10.17816/KMJ2020-188.

Известно, что у больных β -талассемией нередко развиваются артериальные и/или венозные тромбоэмболические осложнения [1, 2]. Несмотря на разнообразие факторов риска возникновения тромбоэмболических осложнений у больных β -талассемией, роль прокоагулянтных факторов риска исследована недостаточно. Особый интерес представляют больные с предтромботическим состоянием без клинических проявлений тромбоза. Предтромботические состояния при хронических заболеваниях обозначают как «гиперкоагуляционный синдром» [3] или сходными терминами «состояние тромботической готовности» [4], «латентный гиперкоагуляционный синдром» [5, 6], «латентная гиперкоагуляция» (ЛГ) [6, 7].

Гиперактивация гемостаза может быть связана с дефицитом магния, который нередко выявляют у больных β -талассемией и железодефицитной анемией [7–9]. Магний в основном влияет на тромбоцитарное звено гемостаза, однако есть указание на опосредованное влияние магния и на фибринолитическую активность крови [1, 9].

Цель настоящего исследования — изучение показателей системы гемостаза и уровня магния у больных β -талассемией, не имеющих клинически выраженных тромботических осложнений.

Исследованы 96 женщин с β -талассемией в возрасте 18–40 лет: 46 человек с промежуточной β -талассемией (ПТ), средний возраст 28,6±1,2 года; 50 пациенток с малой β -талассемией, средний возраст 30,1±1,3 года. Все женщины находились на учёте в Научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии и Центре талассемии Минздрава Азербайджана. Контрольной группой были 30 доноров первичной кроводачи, средний возраст 29,7±1,2 года. При сравнении групп по полу и возрасту не выявлено статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

У исследуемых женщин не было при осмотре и в анамнезе клинических проявлений гиперкоагуляции, спленэктомии, трансфузий эритроцитарной массы, дефицита железа. Исследованы следующие показатели гемостазиограммы на коагулометре Sysmex CA-50 (набор HUMEN GBD mbH):

- активированное частичное тромбопластиновое время;
- протромбиновое время (по Quik);
- уровень фибриногена плазмы (по Clauss);
- XIIa-зависимый эуглобулиновый лизис с использованием водяного термостата (по Kowarzyk);
- активность антитромбина III (по Abildgaard и соавт. — набор ХромоТех-антитромбин фирмы «Технология стандарт») на спектрофотометре BioScreen MS-2000;
- уровень D-димера с использованием рефлектометра SelexOn и диагностического набора INFOPIA Co., Ltd;
- количество тромбоцитов определено на автоматическом анализаторе Sysmex XN-1000 [10–13].

Содержание Mg в сыворотке крови (по G. Weis) определяли на спектрофотометре BioScreen MS-2000 (набор HUMEN GBD mbH), риск дефицита Mg — посредством стандартизированного опросника MDQ (Menstrual Distress Questionnaire) [11]. Забор крови осуществляли из локтевой вены строго натощак.

При статистической обработке материала ввод данных производили в системе MS Excel. Описательные числовые характеристики исследуемых переменных (средние величины, стандартные отклонения и стандартные ошибки) получали с помощью программы Statistica 6.0. Оценка взаимосвязи двух признаков проведена при помощи непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена.

Полученные результаты по исследованию показателей гемостаза больных ПТ представ-

Таблица 1. Показатели гемостаза при β -талассемии и у доноров крови

Показатель	Больные промежуточной β -талассемией			Пациентки с малой β -талассемией, n=50	Группа контроля, n=30
	Все, n=46	С латентной гиперкоагуляцией, n=14	Без латентной гиперкоагуляции, n=32		
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	233,6 \pm 16,8	230,3 \pm 20,6	235,0 \pm 15,1	237,2 \pm 17,8	220,1 \pm 1,2
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	30,3 \pm 2,1	27,3 \pm 0,88*	31,7 \pm 1,3*	30,2 \pm 1,2	33,3 \pm 0,8
R	0,99 \pm 0,07	0,9 \pm 0,03*	1,04 \pm 0,04*	0,99 \pm 0,04	0,98
Протромбиновое время, активность по Квику, %	94,3 \pm 6,1	95,7 \pm 5,3	93,7 \pm 6,3	101,0 \pm 1,0	100,1 \pm 0,9
Международное нормализованное отношение	1,03 \pm 0,03	1,02 \pm 0,02	1,03 \pm 0,03	1,02 \pm 0,03	1,01 \pm 0,1
Фибриноген, мг/дл	340,0 \pm 73,1	460,0 \pm 25,0**	287,4 \pm 11,6**	290,4 \pm 12,9	288,1 \pm 2,0
D-димер, нг/мл	466,3 \pm 134,9	679,5 \pm 75,1*	373,0 \pm 47,9*	320,1 \pm 35,6	299,1 \pm 4,8
Время фибринолиза, мин	6,2 \pm 1,6	8,5 \pm 1,0*	5,2 \pm 0,92*	6,73 \pm 1,22	7,0 \pm 0,5
Антитромбин III, активность, %	102,5 \pm 5,6	99,6 \pm 5,6	103,8 \pm 5,4	108,7 \pm 5,3	107,5 \pm 1,8

Примечание: достоверность различий между пациентками с латентной гиперкоагуляцией и без неё: *p < 0,05; **p < 0,01.

лены в табл. 1. Показатели гемостаза у больных ПТ в основном не отличались от данных контрольной группы. Исключение составил маркёр тромбинемии D-димер, который в настоящее время считают специфическим маркёром активации внутрисосудистого свёртывания крови. Показатели нормы этих маркёров подвержены колебаниям и различаются в разных лабораториях. Однако физиологической нормой принято считать содержание D-димера < 500 нг/мл. Увеличение уровня D-димера выше этих показателей расценивали как склонность к гиперкоагуляции.

Проведённый анализ полученных данных выявил значительное повышение уровня этого маркёра тромбинемии выше нормы у некоторых больных ПТ. У части больных ПТ зарегистрировано повышение уровня D-димера > 500 нг/мл. Больные ПТ по выявленному уровню D-димера были разделены на две группы: первая — 14 (30,4 \pm 6,8%) больных с ЛГ, вторая — 32 (69,6 \pm 6,8%) пациентки без ЛГ. При сравнении этих двух групп у больных первой группы обнаружены изменения показателей гемостаза. Так, по сравнению со второй активированное частичное тромбопластиновое время было ниже (p < 0,05), уровни фибриногена и D-димера повышены (p < 0,05), а время

фибринолиза (время лизиса эуглобулинового сгустка) увеличено (p < 0,05). Протромбиновое время и международное нормализованное отношение у первой и второй групп больных ПТ не имели статистически значимых различий (p > 0,05). При анализе антикоагулянтного звена гемостаза оказалось, что активность антитромбина III была недостоверно несколько ниже в первой группе больных (p > 0,05). При сравнении содержания тромбоцитов у больных с ЛГ и без ЛГ значимых различий не выявлено (p > 0,05). У пациенток с малой β -талассемией ЛГ не выявлено, и все показатели гемостаза не отличались от показателей контроля (p > 0,05).

Исследование уровня Mg в сыворотке крови больных ПТ показало, что содержание этого макроэлемента в среднем составило 0,77 \pm 0,09 ммоль/л (разброс 0,57–0,91 ммоль/л), что было ниже, чем в контрольной группе — 0,88 \pm 0,05 ммоль/л (разброс 0,86–0,90 ммоль/л), p > 0,05. Уровень Mg в сыворотке крови пациенток с малой β -талассемией составлял в среднем 0,84 \pm 0,02 ммоль/л (разброс 0,78–0,90 ммоль/л) и практически не отличался от контроля (p > 0,05).

Мы провели сравнение показателей уровня Mg в сыворотке крови в первой и второй группах пациенток с β -талассемией. Снижение

Таблица 2. Уровень риска дефицита магния у больных промежуточной и малой β -талассемией и доноров крови по результатам опросника MDQ (от англ. Menstrual Distress Questionnaire)

Категория вероятности риска дефицита Mg (баллы)	Промежуточная β -талассемия		Малая β -талассемия		Доноры первичной кроводачи	
	Абс. (%)	Значение среднего балла	Абс. (%)	Значение среднего балла	Абс. (%)	Значение среднего балла
Высокий риск дефицита Mg (≥ 51)	4 (8,7)	60,3 \pm 2,3**	0	0	0	0
Средний риск дефицита Mg (50–30)	15 (32,6)	39,2 \pm 4,1**	0	0	0	0
Нет риска дефицита Mg (29–0)	27 (58,7)	12,4 \pm 2,6	50 (100)	5,9 \pm 2,3	30	4,3 \pm 2,0
Итого	46 (100)	25,3 \pm 15,1	50 (100)	5,9 \pm 2,3	30	4,3 \pm 2,0

Примечание: достоверность различий между группами с риском и без риска дефицита магния ** $p \leq 0,01$.

уровня Mg в сыворотке крови ниже 0,7 ммоль/л расценено как тенденция к гипомагниемии. Содержание Mg в сыворотке крови $< 0,66$ ммоль/л принято за дефицит макроэлемента [12]. Оказалось, что уровень Mg ниже в сыворотке крови больных, имеющих ЛГ. Так, в группе больных ПТ с ЛГ концентрация Mg в сыворотке крови в среднем составила 0,62 \pm 0,02 ммоль/л (разброс 0,57–0,66 ммоль/л), а в группе больных ПТ без ЛГ уровень Mg в сыворотке составил 0,84 \pm 0,03 ммоль/л (разброс 0,74–0,91 ммоль/л), $t=7,3$; $p < 0,001$.

Одновременно с определением содержания Mg в сыворотке крови определяли риск возникновения дефицита Mg у пациенток с β -талассемией и доноров первичной кроводачи. Результаты анкетирования по опроснику MDQ представлены в табл. 2.

Вероятность высокого и среднего риска дефицита Mg в баллах у больных ПТ была высокой. Риск дефицита этого макроэлемента по опросу не выявлен у 58,7% опрошенных больных ПТ, а также ни у одной из пациенток с малой β -талассемией и в контрольной группе. Как можно видеть, дефицит Mg обнаружен в сыворотке крови у 30,4 \pm 12,3% обследованных больных ПТ, а риск дефицита Mg по опроснику MDQ определен у 41,3 \pm 7,3% обследованных больных ПТ. Средние значения риска дефицита Mg составили в группе высокого риска 60,3 \pm 2,3 балла, а в группе среднего риска — 39,2 \pm 4,1 балла, различия достоверны в сравнении с группой без риска — 12,4 \pm 2,6 балла ($p \leq 0,01$).

Корреляционная связь между показателями уровня Mg в сыворотке крови и риска дефицита Mg по опроснику MDQ описывается коэффициентом $r = -0,785$ (корреляция обратно пропорциональная и сильная, $p < 0,05$). У пациенток с ПТ, имеющих ЛГ ($n=14$), среднее значение составляло 44,0 \pm 9,6 балла, в группе без гипер-

коагуляции ($n=32$) — 17,2 \pm 8,2 балла ($p \leq 0,05$). Баллы имели значительный разброс (64–0), и различия между ними по категориям вероятности риска дефицита Mg были статистически значимы ($p \leq 0,01$).

В современной литературе подтверждено наличие гиперкоагуляции у больных талассемиями, связанной с функциональной активностью тромбоцитов [1]. В то же время одной из причин тромбоэмболических осложнений при β -талассемии может быть появление на самых ранних стадиях болезни состояния хронической гиперкоагуляции [13]. Есть сведения о повышении активации свёртывания крови и наличии внутрисосудистых образований фибрина при анемиях хронических заболеваний и гемолитических анемиях. У части больных железodefицитной анемией был выявлен латентный гиперкоагуляционный синдром, сопровождавшийся наличием маркёров тромбинемии, повышением содержания фибриногена, снижением активированного частичного тромбопластинового времени и увеличением времени фибринолиза [5].

Среди ряда потенциально возможных маркёров активации свёртывания крови особый интерес вызывает исследование уровня в плазме маркёра тромбинемии — D-димера. Это специфический продукт деградации стабилизированного фибрина, входящего в состав тромба. D-димеры образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием пламина и некоторых неспецифических фибринолитиков до растворимых фрагментов, высвобождающихся в кровь. Определение содержания D-димера в крови позволяет судить об активности фибринолиза и интенсивности внутрисосудистой гемокоагуляции.

Есть мнение, что в механизме антикоагулянтного действия магния определённую

роль играет снижение выброса серотонина, достоверное повышение фибринолитической активности без изменения активности плазминогена [9]. По-видимому, дефицит Mg и латентная гиперкоагуляционная активность гемостаза у больных ПТ могут быть предикторами клинически чётких признаков тромбозов, что можно использовать в прогнозировании и профилактике тромбоэмболических осложнений у больных β -талассемией и железodefицитной анемией.

Таким образом, у 30,4% пациенток с ПТ без клинических признаков нарушения гемостаза выявлена ЛГ. Она характеризовалась увеличением содержания в крови D-димера, повышением уровня фибриногена в плазме крови, уменьшением активированного частичного тромбопластинового времени и снижением фибринолиза. Дефицит магния выявлен у 30,4%, а риск дефицита магния — у 41,3% пациенток с ПТ. Наличие маркера тромбинемии и других коагуляционных нарушений в циркулирующей крови указывает на предтромботическую готовность у трети больных ПТ.

ВЫВОД

Треть пациенток с промежуточной β -талассемией имеют предтромботическую готовность гемостаза — латентную гиперкоагуляционную активность и дефицит магния, которые могут служить предикторами клинических признаков тромбозов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Thalassemia as a hypercoagulable state. *US Oncol. Hematol.* 2011; 7: 157–160. DOI: 10.17925/OHR.2011.07.2.157.
2. Cappellini M.D., Motta I., Musallam K.M., Taher A.T. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 120: 231–236. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05548.x.
3. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. и др. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематол. и трансфузиол.* 2016; (3): 116–122. [Vorobev A.I., Vasilev S.A., Qorodezkij V.M. et al. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Qematologiya i transfuziologiya.* 2016; (3): 116–122. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122.
4. Момот А.Р. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Рос. ж. детской гематол. и онкол.* 2015; (1): 36–48. [Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii.* 2015; (1): 36–48. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
5. Копина М.Н., Гаевский Ю.Г. Гиперкоагуляционные нарушения гемостаза у больных впервые выявленной железodefицитной анемией. *Вестн. Новгородского гос. ун-та.* 2013; 1 (71): 21–24. [Kopina M.N., Gaevskij Yu.G. Hypercoagulability disorders in patients with newly diagnosed iron deficiency anemia. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2013; 1 (71): 21–24. (In Russ.)]
6. Керимов А.А. Латентные гиперкоагуляционные нарушения гемостаза. *Современные достижения азербайджанской медицины.* 2014; (4): 116–122. [Kerimov A.A. Latent hypercoagulability disorders. *Sovremennye dostizheniya azerbajdzhanskoj mediciny.* 2014; (4): 116–122. (In Russ.)]
7. Громова О.А., Калачёва А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека.* 2013; (6): 16–28. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu. et al. Magnesium deficiency — a significant risk factor for comorbidity: results of large-scale screening of magnesium status in russian regions. *Far-mateka.* 2013; (6): 16–28. (In Russ.)]
8. Керимов А., Алиева Н., Мамедова Т., Гафарова С. Значение уровня магния в гемостазе больных бета-талассемией. *Биомедицина (Баку).* 2016; (1): 15–19. [Kerimov A., Alieva N., Mamedova T., Qafarova S. The value of the level of magnesium in hemostasis patients beta-thalassemia. *Biomedisina (Baku).* 2016; (1): 15–19. (In Russ.)]
9. Андриадзе Н.А., Кобалава М.А. Повышение риска стимуляции тромбоцитзависимого тромбоза низким уровнем магния в плазме крови при остром инфаркте миокарда. *Рос. кардиол. ж.* 2004; (6): 14–17. [Andriadze N.A., Kobalava M.A. Increased risk of platelet thrombosis stimulated by hypomagnesiemia in acute myocardial infarction. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2004; (6): 14–17. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2004-6-14-17.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.* М.: Нью-Диамед. 2008; 292 p. [Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostics and controlled therapy of violations of a hemostasis.* Moscow: Nyu-Diamed. 2008; 292 p. (In Russ.)]
11. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Дзобова Е.М. Результаты исследования распространённости дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекол.* 2014; (6): 33–40. [Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. Results of an investigation of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014; (6): 33–40. (In Russ.)]
12. Громова О.А., Калачёва А.Г., Торшин И.Ю. О диагностике дефицита магния. Часть 1. *Арх. внутренней мед.* 2014; (2): 5–10. [Gromova O.A., Kalachova A.G., Torshin I.Y. On the diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Arxiv vnutrenney meditsini.* 2014; (2): 5–10. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-5-10.
13. Cappellini M.D., Poggiali E., Taher S. et al. Hypercoagulolity in beta-thalassemia — a status quo. *Expert. Rev. Hematol.* 2012; 5: 505–512. DOI: 10.1586/ehm.12.42.