

Громова О. А.<sup>1</sup>, Торшин И. Ю.<sup>1,2</sup>, Кобалава Ж. Д.<sup>3,4</sup>, Сорокина М. А.<sup>4</sup>, Виллевалде С. В.<sup>3</sup>, Галочкин С. А.<sup>3</sup>, Гоголева И. В.<sup>5</sup>, Грачева О. Н.<sup>6</sup>, Гришина Т. Р.<sup>5</sup>, Громов А. Н.<sup>1</sup>, Егорова Е. Ю.<sup>5</sup>, Калачева А. Г.<sup>5</sup>, Малявская С. И.<sup>2</sup>, Мерай И. А.<sup>3</sup>, Семенов В. А.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН», Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России Самара

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

## ДЕФИЦИТ МАГНИЯ И ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫЕ СОСТОЯНИЯ: МЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ВЫБОРКИ ПАЦИЕНТОВ 18–50 ЛЕТ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ РОССИИ

Ключевые слова: уровни магния в плазме крови, пищевое потребление магния, поперечные («кросс-секционные») исследования, интеллектуальный анализ данных, взрослые.

Ссылка для цитирования: Громова О. А., Торшин И. Ю., Кобалава Ж. Д., Сорокина М. А., Виллевалде С. В., Галочкин С. А., Гоголева И. В., Грачева О. Н., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Егорова Е. Ю., Калачева А. Г., Малявская С. И., Мерай И. А., Семенов В. А. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. Кардиология. 2018;58(4):20–32.

### РЕЗЮМЕ

Состояния, характеризующиеся выраженным гиперкоагуляционным компонентом (тромбоз глубоких вен, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания), обусловлены многочисленными патофизиологическими факторами, в частности, недостаточной обеспеченностью магнием и другими микронутриентами. Представлены **результаты** анализа базы данных Института микроэлементов (ИМБД) с точки зрения взаимосвязей недостаточности магния с гиперкоагуляционными состояниями у взрослых пациентов 18–50 лет, проходивших лечение в лечебно-профилактических учреждениях Центрального, Северо-Западного, Северного и Сибирского федеральных округов России. Работа проводилась в соответствии с дизайном поперечного («кросс-секционного») исследования. В сформированной по данным ИМБД когорте пациентов (n=1453) обеспеченность магнием оценивалась на основании его содержания в плазме крови ( $Mg_{\text{пк}} 0,69 \pm 0,15$  ммоль/л) и оценок суточного потребления магния по дневникам диеты (учет суточного рациона,  $Mg_{\text{д}} 185 \pm 90$  мг/сут). **Результаты** исследования позволили установить, что обеспечены магнием ( $Mg_{\text{пк}} > 0,80$  ммоль/л,  $Mg_{\text{д}} > 300$  мг/сут) не более 6% обследованных. Наличие у пациента признака «гиперкоагуляционные состояния» (тромбофлебиты или тромбоз эмболия легочной артерии в анамнезе) соответствовало большему количеству хронических заболеваний (2,3±2,1, без гиперкоагуляции – 0,83±0,8; p=0,0006) и резко повышало риск наличия у пациента более 4 сочетанных заболеваний (отношение шансов – ОШ 18 при 95% доверительном интервале – ДИ от 10 до 25; p=0,0006). Дефицит магния ( $Mg_{\text{пк}} < 0,70$  ммоль/л) был ассоциирован с гиперкоагуляционными состояниями (ОШ 5,42 при 95% ДИ от 1,83 до 16; p=0,0006), неврологической патологией (парциальная эпилепсия, неврозы, вертиго, синдром алкогольной зависимости, обсессивно-компульсивные расстройства) и с хроническим воспалением (язвенный колит, аллергия, ишемическая болезнь сердца). Гиперкоагуляционные состояния были ассоциированы также с назначением препаратов, которые могут провоцировать гиперкоагуляционные состояния и дефицит магния: андрогены и анаболические стероиды (ОШ 4,00 при 95% ДИ от 1,88 до 8,50; p=0,00008), иммунодепрессанты (ОШ 5,16 при 95% ДИ от 1,96 до 13,58; p=0,0002), тетрациклические антидепрессанты (ОШ 4,47 при 95% ДИ от 1,54 до 13; p=0,0026), эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы (ОШ 3,3 при 95% ДИ от 1,5 до 6,2; p=0,0028) и антибиотики (ОШ 1,80 при 95% ДИ от 1 до 3,36; p=0,058). Сниженные уровни магния в плазме крови были ассоциированы с усилением болевых ощущений и снижением эффективности обезболивания, а также с более выраженными повреждениями кожных покровов. Таким образом, для большинства взрослых пациентов лечебно-профилактических учреждений, особенно для пациентов с гиперкоагуляцией и полипрагмазией, показан регулярный прием препаратов магния.

Gromova O. A.<sup>1</sup>, Torshin I.Yu.<sup>1,2</sup>, Kobalava Z.D.<sup>3,4</sup>, Sorokina M. A.<sup>4</sup>, Villevalde S. V.<sup>3</sup>, Galochkin S. A.<sup>3</sup>, Gogoleva I. V.<sup>5</sup>, Gracheva O. N.<sup>6</sup>, Grishina T. R.<sup>5</sup>, Gromov A. N.<sup>1</sup>, Egorova E. Yu.<sup>5</sup>, Kalacheva A. G.<sup>5</sup>, Malyavskaya S. I.<sup>2</sup>, Meraĭ I. A.<sup>3</sup>, Semenov V. A.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center “Computer Science and Control” of Russian Academy of Science, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>3</sup> Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

<sup>4</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

<sup>6</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>7</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

## DEFICIT OF MAGNESIUM AND STATES OF HYPERCOAGULATION: INTELLECTUAL ANALYSIS OF DATA OBTAINED FROM A SAMPLE OF PATIENTS AGED 18–50 YEARS FROM MEDICAL AND PREVENTIVE FACILITIES IN RUSSIA

Keywords: magnesium plasma levels; dietary magnesium consumption; cross-sectional study; intellectual analysis.

*For citation: Gromova O. A., Torshin I. Yu., Kobalava Z. D., Sorokina M. A., Villevalde S. V., Galochkin S. A., Gogoleva I. V., Gracheva O. N., Grishina T. R., Gromov A. N., Egorova E. Yu., Kalacheva A. G., Malyavskaya S. I., Meraĭ I. A., Semenov V. A. Deficit of Magnesium and States of Hypercoagulation: Intellectual Analysis of Data Obtained From a Sample of Patients Aged 18–50 years From Medical and Preventive Facilities in Russia. Kardiologiya. 2018;58(4):20–32.*

### SUMMARY

The states characterized by pronounced hypercoagulable states (deep vein thrombosis, cardio- and cerebro-vascular pathologies) are caused by multiple pathophysiological factors, including insufficient supply of magnesium (Mg) and other micronutrients. *Aim:* to present **results** of analysis of the Institute of Microelements Data Base (IMDB) performed from point of view of interrelationships of Mg deficit and hypercoagulable states in adults treated in medico-preventive facilities of Central, Northwestern, Northern, and Siberian federal districts of Russia. *Methods.* The analysis was realized as analysis of data obtained in a cross-sectional study. In the cohort of patients (n=1453) formed from the IMDB adequacy of Mg supply was assessed by magnesium levels in blood plasma ( $Mg_{BP}$ ) ( $0.69 \pm 0.15$  mmol/L) and estimates of daily Mg consumption according to dietary diaries ( $Mg_D$ ) ( $185 \pm 90$  mg/day). *Results.* Mg supply was adequate ( $Mg_{BP} > 0.80$  mmol/L,  $Mg_D > 300$  mu/day) in not more than 6% of patients. Presence of “Hypercoagulation” label in data base was associated with greater number of chronic diseases ( $2.3 \pm 2.1$  and  $0.83 \pm 0.8$  with and without this label, respectively,  $p=0.000626$ ) and elevated risk of the presence on 4 comorbid pathologies (odds ratio [OR] 18, 95% confidence interval [CI] 10–25,  $p=0.000626$ ). Mg deficit ( $Mg_{BP} < 0.70$  mmol/L) was associated with hypercoagulation (OR 5.42, 95% CI 1.83–16,  $p=0.000589$ ), neurologic pathologies (partial epilepsy, vertigo, alcohol dependence syndrome, obsessive – compulsive disorder) and pathologies related to chronic inflammation (ulcerative colitis, allergy, ischemic heart disease). Blood hypercoagulation was associated with prescription of drugs capable to provoke hypercoagulable states and simultaneously Mg deficit: androgens and anabolic steroids (OR 4.00, 95% CI 1.88–8.50,  $p=0.000086$ ), immunodepressants (OR 5.16, 95% CI 1.96–13.58,  $p=0.000192$ ), tetracyclic antidepressants (OR 4.47, 95% CI 1.54–13,  $p=0.0026$ ), estrogen containing oral contraceptives (OR 3.3, 95% CI 1.5–6.2,  $p=0.002825$ ), and antibiotics (OR 1.80, 95% CI 1–3.36,  $p=0.05838$ ). Lowered  $Mg_{BP}$  levels were associated with augmented sensation of pain, lowering of efficacy of analgesia, and with more pronounced cutaneous lesions. *Conclusion.* Thus, regular intake of magnesium preparations is indicated for the vast majority of adult patients in medico-preventive facilities especially to those with hypercoagulation and polypragmasy.

**Б**аланс магния важен для поддержания нормальных уровней свертываемости крови. Магний влияет на синтез тромбосана, коагуляцию крови, липидный состав крови и воспаление эндотелия сосудов, являясь дезагрегантом и умеренным антикоагулянтом [1]. Магний ингибирует воздействие многих активаторов агрегации тромбоцитов и, прежде всего, тромбосана A2 [2], способствует значительному снижению уровней тромбосана A2 [3] и, соответственно, уменьшению поверхности тромба [4]. Магний уменьшает активность тромбоцитов и увеличивает среднее время кровотечения, при этом скорость фибринолиза остается неизменной [5]. Ионы магния могут ингибировать фосфолипазу, циклооксигеназу и липоксигеназу каскада арахидоновой кислоты [1]. Дефицит магния, наоборот, стимулирует биосинтез тромбосана A2, тромбосана B2, простагландинов E2, F1 и простациклина [6], увеличивая высвобождение арахидоновой кислоты из мембран [7].

Наиболее вероятными механизмами воздействия магния на коагуляцию являются следующие:

1. замещение кальция в структурах прокоагуляционных белков (протромбин F2, факторы свертывания крови F13, F10, F11, F7, F8, F9);
2. ускорение протеолиза фактора Виллебранда;
3. регулирование активности эктонуклеозид дифосфогидролазы [1].

Таким образом, обеспеченность организма магнием является существенным фактором, определяющим риск гиперкоагуляционных состояний у пациента. Оценка обеспеченности пациента магнием осуществляется посредством:

- измерения уровней магния в плазме крови и в эритроцитах;
- вычисления суточного потребления магния на основании дневников диеты и таблиц содержания магния в различных продуктах;

- с использованием верифицированных опросников и клинических шкал дефицита магния.

Проведенные нами ранее клинические исследования различных выборок россиян показали высокую распространенность недостаточной обеспеченности магнием и позволили выявить целый комплекс ассоциаций между недостаточностью магния и сочетанными заболеваниями. В нашей предыдущей работе [8] представлены результаты скринингового обследования 2433 пациентов из медицинских учреждений городов центральной России. Установлена значительная распространенность коморбидных состояний:  $1,9 \pm 1,3$  (при 95% доверительном интервале – ДИ от 1 до 6) диагноза на одного пациента. Показано, что недостаточность магния соответствует достоверному повышению риска таких состояний как «E66.3 Избыточная масса тела», «G47.8 Нарушения сна», «R56.8 Судороги», «H52 Миопия», «I63.0 Ишемический инфаркт мозга», «I10 Эссенциальная первичная гипертензия», «I34.1 Проплапс митрального клапана», «F43.0 Острая реакция на стресс», «I20.0 Нестабильная стенокардия», «N94.3 Предменструальный синдром», «E11.7 E11.8 Инсулиннезависимый сахарный диабет», «I47.9 Пароксизмальная тахикардия неуточненная», «D50 Железодефицитная анемия» и др. Показано, что уровень магния в плазме ниже 0,80 ммоль/л соответствует статистически значимому повышению риска развития перечисленных патологий [8].

В другой нашей работе представлены результаты анализа группы россиянок репродуктивного возраста (20–45 лет; n=689) [9]. В ходе работы были применены современные методы интеллектуального анализа данных, позволившие найти наиболее информативные предикторы патологий, ассоциированных с дефицитом магния. Полученные правила позволяют выявлять пациенток репродуктивного возраста, для которых восполнение дефицита магния является жизненно необходимым. К таковым относятся патологии, связанные с «быстрыми» эффектами дефицита магния – «F43.0 Острая реакция на стресс» (Mg плазмы крови –  $Mg_{\text{пк}} < 0,71$ , Mg эритроцитов  $< 1,92$  ммоль/л), «G47.8 Другие нарушения сна» ( $Mg_{\text{пк}} < 0,75$  ммоль/л, Mg эритроцитов  $< 1,68$  ммоль/л), «R56.8 Судороги другие и неуточненные», «I47.9 Пароксизмальная тахикардия неуточненная».

В настоящей работе представлены результаты анализа базы данных разносторонней медицинской информации для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра «Нейробиология» Института микроэлементов ЮНЕСКО в течение последних 10 лет. В частности, в базе данных Института микроэлементов (ИМБД)

имеется большой объем информации о взрослых пациентах, у которых при обследовании были определены:

1. уровни магния в плазме крови ( $Mg_{\text{пк}}$ );
2. суточное потребление магния по дневникам диеты ( $Mg_{\text{д}}$ );
3. наличие гиперкоагуляционных и коморбидных с ними состояний;
4. списки употребляемых лекарственных средств и витаминно-минеральных комплексов.

Для анализа комплексных взаимодействий в достаточно сложных данных (более 1000 пациентов, тысячи показателей для каждого пациента) были использованы современные методы интеллектуального анализа данных, основанные на теории классификации значений признаков [8, 10, 11].

### Материалы и методы

Для анализа использована база данных Московского сотрудничающего центра международного Института микроэлементов при ЮНЕСКО, которая содержит медицинскую информацию о нескольких тысячах пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ за последние 10 лет. Для каждого пациента в ИМБД вводится такая информация, как демографические параметры, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы, оценка физической активности, употребление алкоголя и курение, стандартный и биохимический анализы крови (в том числе глюкоза, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины, уровни магния), медицинский анамнез, все имеющиеся диагнозы, прием фармакологических препаратов, оценки потребления магния, витаминов и других микронутриентов по опросникам и дневникам диеты.

Гиперкоагуляционные состояния в нашем исследовании определялись как наличие в анамнезе пациента тромбоза глубоких вен (диагнозы I80.1 «Флебит и тромбоз флебит бедренной вены», I80.2 «Флебит и тромбоз флебит других глубоких сосудов нижних конечностей», I80.3 «Флебит и тромбоз флебит нижних конечностей неуточненный»), включая случаи тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА, диагноз I26 «Легочная эмболия» по МКБ-10). В настоящем исследовании не проводилось исследования фактического состояния свертывающей системы крови, так что выявленный комплекс ассоциаций между содержанием магния в плазме крови и в рационе относится к наличию в анамнезе тромбоемболических состояний.

Для стандартной обработки результатов исследования использовали методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение

прогнозируемых и наблюдаемых частот исследуемых признаков проводили с помощью критериев  $\chi^2$ , критерия t Вилкоксона – Манна–Уитни и теста Стьюдента. Использовали прикладную программу Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных показателей, нахождения метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [10–12].

## Результаты и обсуждение

Оценка обеспеченности пациентов лечебно-профилактических учреждениях магнием

Установлено, что средний уровень  $Mg_{пк}$  в группе обследованных составил  $0,69 \pm 0,15$  ммоль/л. При этом не обнаружено достоверных различий между различными возрастными подгруппами или между мужчинами и женщинами (рис. 1, А). На рис. 1, Б представлена интегральная форма эмпирической функции распределения уровней  $Mg_{пк}$ , указывающая на то, что уровень достаточной обеспеченности магнием (0,8 ммоль/л) достигается всего лишь у 5% женщин и 7% мужчин.

Тяжелый дефицит магния ( $Mg_{пк}$  менее 0,6 ммоль/л) встречался не более чем у 3% от всех обследованных пациентов. Выраженный дефицит магния ( $Mg_{пк}$  в диапазоне 0,6–0,7 ммоль/л) установлен у 20% обследованных, а умеренный дефицит или «недостаточность магния» ( $Mg_{пк}$  в диапазоне 0,7–0,8 ммоль/л) – у 72%.

Физиологический уровень магния ( $>0,8$  ммоль/л) установлен только у 6% обследованных.

Результаты анализа обеспеченности магнием в соответствии с дневником диеты  $Mg_{д}$  подтверждают результаты измерений уровней  $Mg_{пк}$  (рис. 2). Средняя оценка суточного потребления магния  $Mg_{д}$  составила  $185 \pm 90$  мг/сут. В ходе однофакторного анализа установлено статистически значимое различие между мужчинами и женщинами: женщины потребляли магния в среднем на 55 мг/сут меньше, чем мужчины (максимальное отклонение  $D=0,21$ ;  $p=0,00057$  по тесту Колмогорова–Смирнова). Однако данное различие исчезало после внесения поправок на калорийность потребляемой пищи ( $p>0,06$ ). Таким образом, данное различие в оценке  $Mg_{д}$  обусловлено не столько различиями в потреблении продуктов, содержащих магний, сколько в количестве употребляемой пищи.

Анализ интегральной функции распределения  $Mg_{д}$  в группе обследованных (см. рис. 2, б) показал, что достаточное потребление магния (300 мг/сут и более) отмечено у 25% обследованных, умеренно недостаточное потребление (200–300 мг/сут) – у 30%, недостаточное потребление (100–200 мг/сут) – у 36%, а дефицит потребления магния (менее 100 мг/сут) – у 9%. Таким образом, результаты исследования позволили установить, что обеспечены магнием (в соответствии с критериями  $Mg_{пк} >0,80$  ммоль/л,  $Mg_{д} >300$  мг/сут) не более 6–9% обследованных.

Результаты метрического кластерного анализа ассоциаций между обеспеченностью магнием, гиперкоагуляцией и другими показателями состояния пациентов

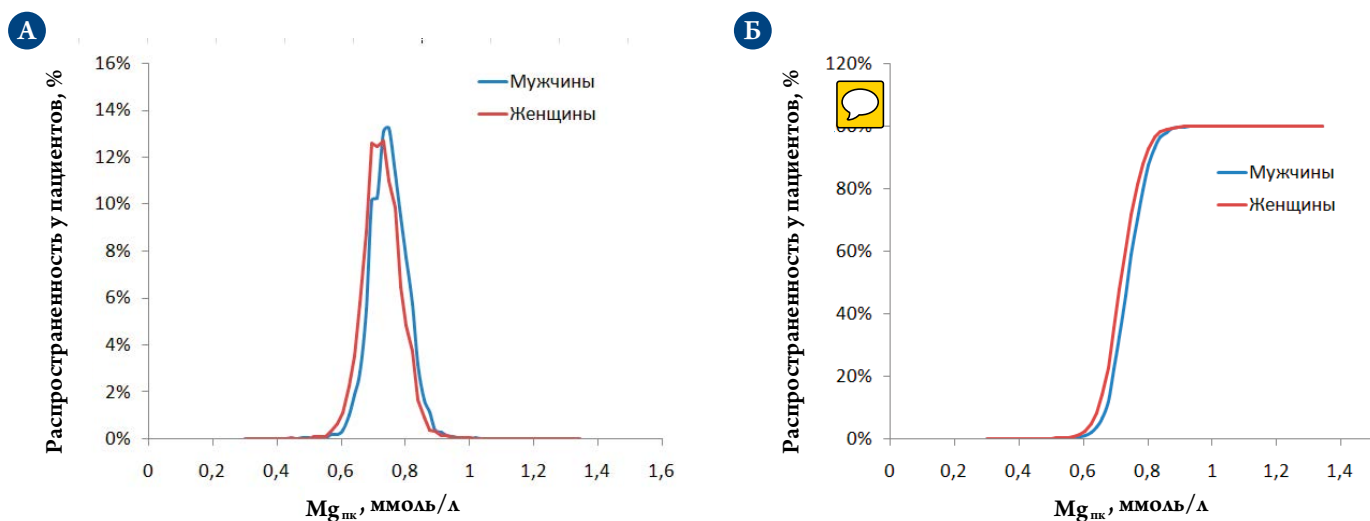


Рис. 1. Функция распределения уровней  $Mg_{пк}$ , отражающая распределение частот различных уровней  $Mg$  в плазме кровивзрослых 18–50 лет (n=1453).

А – данные для мужчин и женщин; Б – интегральная форма эмпирической функции распределения уровней  $Mg_{пк}$ , отражающая процент пациентов с уровнями  $Mg_{пк}$  ниже определенного уровня (например, уровни менее 0,8 ммоль/л встречаются более чем у 90% обследованных).



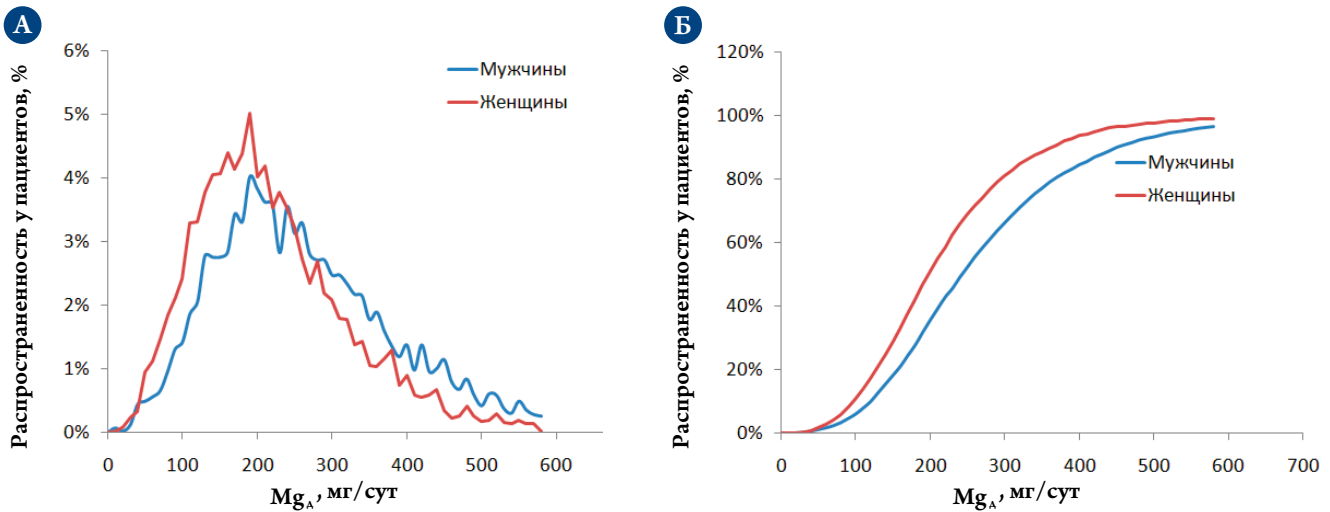


Рис. 2. Функция распределения уровней суточного потребления магния  $Mg_A$ , отражающая распределение частот различных уровней  $Mg_A$  у обследованных ( $n=1453$ )

А – данные для мужчин и женщин; Б – интегральная форма эмпирической функции распределения уровней  $Mg_A$ , отражающая процент пациентов с уровнями  $Mg_A$  ниже определенного уровня.



Рис. 3. Функция распределения уровней суточного потребления магния  $Mg_A$ , отражающая распределение частот различных уровней  $Mg_A$  у обследованных ( $n=1453$ )

Точки на метрической карте отображают параметры, собранные в ходе исследования. Расстояния между точками отражают степень статистической значимости взаимодействия исследуемых показателями – чем ближе точки, тем сильнее ассоциация между соответствующими показателями. Для наглядности точка, соответствующая гиперкоагуляционным состояниям, помещена в оба кластера. ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТИА – транзиторная ишемическая атака; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ОК – оральные контрацептивы; ЖДА – железодефицитная анемия; ИПП – ингибиторы протонной помпы (насоса); СД1, СД2 – сахарный диабет 1-го и 2-го типа соответственно; ВМК – витаминно-минеральные комплексы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. АПФ – ангиотензин-превращающий фермент.

Далее представлены результаты анализа взаимодействий между уровнями  $Mg_{пк}$  и показателями состояния здоровья пациентов. Сложный характер взаимодействий между обеспеченностью магнием, метаболизмом тканей и связанными с нарушениями метаболизма различными патологиями обусловил применение в настоящей работе современного метода интеллектуального анализа данных – метода метрических сгущений и метрических карт.

Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими показателями. Соответственно кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров. Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие двух частично перекрывающихся сгущений (кластеров) взаимодействий между исследованными показателями: кластера I «Факторы риска гиперкоагуляции» и кластера II «Дефицит магния» (рис. 3). При этом признак «дефицит магния» ( $Mg_{пк} < 0,7$  ммоль/л) располагался на границе между кластерами.

Анализ результатов исследования методом метрических сгущений позволил выявить и описать весь комплекс взаимодействий между наличием гиперкоагуляции и обеспеченностью магнием у обследованных 18–50 лет. Рассмотрим эти взаимодействия под следующими рубриками:

- факторы риска гиперкоагуляции;
- состояния, коморбидные дефициту магния ( $Mg_{пк} < 0,7$  ммоль/л);
- ассоциации оценки потребления  $Mg_A$  с патологическими состояниями.

#### Факторы риска гиперкоагуляции (кластер I)

Гиперкоагуляционные состояния в нашем исследовании определялись как наличие в анамнезе пациента тромбоза глубоких вен (диагнозы I80.1 «Флебит и тромбоз флебит бедренной вены», I80.2 «Флебит и тромбоз флебит других глубоких сосудов нижних конечностей», I80.3 «Флебит и тромбоз флебит нижних конечностей неуточненный»), включая случаи ТЭЛА (I26 «Легочная эмболия» по МКБ-10). Распространенность гиперкоагуляционных состояний в исследованной выборке пациентов лечебно-профилактических учреждений ( $n=1453$ ) составила 5% ( $n=73$ ).

Наличие у пациента признака «Гиперкоагуляция» соответствовало большему количеству хронических заболеваний пациента ( $2,3 \pm 2,1$ , без гиперкоагуляции –  $0,83 \pm 0,8$ ;  $p=0,0006$ ) и соответствовало резкому повышению риска наличия у пациента более 4 коморбидных патологий (отношение шансов – ОШ 18 при 95% ДИ

от 10 до 25;  $p=0,000626$ ). Установленные ассоциации между гиперкоагуляцией и другими факторами были упорядочены нами по 3 группам: коморбидные заболевания, назначенные препараты, назначенные микронутриенты (табл. 1).

Среди ассоциаций гиперкоагуляционных состояний с коморбидными заболеваниями наиболее очевидными и выраженными являются ассоциации с сердечно-сосудистой патологией: коронарный атеросклероз ( $p=2 \cdot 10^{-81}$ ), гиперлипидемия ( $p=7 \cdot 10^{-75}$ ), фибрилляция предсердий ( $p=4 \cdot 10^{-67}$ ), артериальная гипертензия ( $p=9 \cdot 10^{-59}$ ), ХСН ( $p=10^{-40}$ ), стенокардия ( $p=6 \cdot 10^{-7}$ ) и цереброваскулярной патологией (ОШ 21 при 95% ДИ от 11 до 39;  $p=2 \cdot 10^{-45}$ ).

Установлены ассоциации между гиперкоагуляцией и избыточным воспалением (которое, как известно, провоцирует развитие гиперкоагуляционных состояний). Соответственно гиперкоагуляция была ассоциирована с такими провоспалительными патологиями, как хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ 5,18 при 95% ДИ от 2,94 до 9,12;  $p=7,4 \cdot 10^{-11}$ ), артрит (ОШ 1,64 при 95% ДИ от 1,14 до 2,37;  $p=0,007$ ), подагра (ОШ 9,37 при 95% ДИ от 2,96 до 29,6;  $p=0,000002$ ) и хронический холецистит (ОШ 12,76 при 95% ДИ от 1,2 до 141;  $p=0,0075$ ). Развитие гиперкоагуляции у пациента стимулирует также наличие опухолевых заболеваний: множественная миелома ( $p=5 \cdot 10^{-9}$ ), лейкемия ( $p=0,00056$ ), опухоли в анамнезе ( $p=0,03$ ), которые также соответствуют избыточному воспалению. Компонент хронического воспаления также характерен для ожирения (ОШ 3,33 при 95% ДИ от 2,47 до 4,49;  $p=5,1 \cdot 10^{-18}$ ), сахарного диабета 1-го и 2-го типов (ОШ 6,16 при 95% ДИ от 4,29 до 8,83;  $p=1,5 \cdot 10^{-31}$ ), хронических заболеваний почек (ОШ 11,66 при 95% ДИ от 6,15–22,11;  $p=4,5 \cdot 10^{-23}$ ) и в некоторой степени для патологии митрального клапана (ОШ 17,07 при 95% ДИ от 2,8 до 102;  $p=0,00002$ ).

К избыточному воспалению относится и ассоциация между гиперкоагуляцией и дефицитом магния (ОШ 5,42 при 95% ДИ от 1,83 до 16;  $p=0,0006$ ). Судя по метрической карте настоящего исследования (рис. 3), ассоциации между гиперкоагуляцией и дефицитом магния опосредованы отчасти наличием у пациента избыточного воспаления (артрит, сахарный диабет 1-го типа, подагра, расстройства кишечника), а также применением антибиотиков (хинолоны) и иммунодепрессантов.

Назначения фармацевтических препаратов, ассоциированные с гиперкоагуляционными состояниями, следует разделить на 3 группы:

1. препараты, направленные на преодоление гиперкоагуляции;
2. препараты, направленные на два другие компонента триады Вирхова (повреждение сосудистой стенки, нарушения кровотока);

Таблица 1. Ассоциации между гиперкоагуляцией и другими показателями (кластер 1)

Параметр	p	Контроль, %	Гиперкоагуляция, %	Изменение риска, ОШ (95% ДИ)
<b>Коморбидные заболевания</b>				
Коронарный атеросклероз	2·10 <sup>-81</sup>	0,11	6,78	64 (от 28 до 149)
Гиперлипидемия	7·10 <sup>-75</sup>	7,71	37,85	7,29 (от 5,64 до 9,43)
Фибрилляция предсердий	4·10 <sup>-67</sup>	0,06	5	94 (от 30 до 286)
Артериальная гипертензия	9·10 <sup>-59</sup>	11,74	43,20	5,72 (от 4,47 до 7,32)
Цереброваскулярная патология	2·10 <sup>-45</sup>	0,32	6,43	21 (от 11 до 39)
ХСН III	10 <sup>-40</sup>	0,1	3,93	41,55 (от 15,98 до 108)
Тромбоз глубоких вен	8·10 <sup>-33</sup>	0,06	2,86	52,32 (от 15,66 до 174,83)
Сахарный диабет 2-го типа	1,5·10 <sup>-31</sup>	2,71	14,64	6,16 (от 4,29 до 8,83)
ХСН II	1,7·10 <sup>-26</sup>	0,01	1,79	129 (от 15 до 1111)
Хроническое заболевание почек	4,5·10 <sup>-23</sup>	0,45	5	11,66 (от 6,15 до 22,11)
Ожирение	5,1·10 <sup>-18</sup>	7,57	21,42	3,33 (от 2,47 до 4,49)
ХОБЛ	7,4·10 <sup>-11</sup>	1,08	5,36	5,18 (от 2,94 до 9,12)
Множественная миелома	5·10 <sup>-9</sup>	0,01	0,71	51 (от 4,6 до 566)
Стенокардия	6·10 <sup>-7</sup>	0,65	3,21	5,11 (от 2,47 до 10,54)
Кистозное заболевание почек	8·10 <sup>-7</sup>	0,03	0,71	25,60 (от 3,59 до 182)
Подагра	0,000002	0,15	1,43	9,37 (от 2,96 до 29,6)
Патология митрального клапана	0,000017	0,04	0,71	17,07 (от 2,8 до 102)
Лейкемия	0,00056	0,07	0,71	10,24 (от 1,98 до 53,00)
Дефицит магния	0,000589	0,27	1,43	5,42 (от 1,83 до 16)
Число хронических заболеваний	0,000626	0,83±0,8	2,3±2,1	>4 заболеваний: 18 (от 10 до 25)
Физиологическая беременность	0,000944	3,75	0	0,09 (от 0,01 до 0,66)
Сахарный диабет 1-го типа	0,002748	0,63	2,14	3,44 (от 1,46 до 8,14)
Доброкачественная гипертензия	0,00551	0,87	2,5	2,92 (от 1,32 до 6,44)
Артрит	0,00704	7,99	12,5	1,64 (от 1,14 до 2,37)
Метаболический ацидоз	0,00747	0,03	0,36	12,7 (от 1,2 до 141)
Хронический холецистит	0,00747	0,03	0,36	12,76 (от 1,2 до 141)
Головокружение	0,01162	0,96	2,5	2,66 (от 1,21 до 5,84)
Нарушения памяти	0,01957	0,14	0,71	5,1 (от 1,1 до 23,5)
Нарушения ритма сердца	0,02635	0,04	0,36	8,50 (от 0,88 до 82)
Опухоли в анамнезе	0,03338	2,82	5	1,81 (от 1,04 до 3,16)
Вирусные заболевания	0,03855	0,51	1,43	2,85 (от 1,01 до 8,07)
Железодефицитная анемия	0,0449	0,34	1,07	3,20 (от 1 до 10,70)

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Здесь и в табл. 2: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

3. препараты, непосредственно стимулирующие развитие гиперкоагуляционных состояний.

Наличие у пациента гиперкоагуляции соответствует резкому возрастанию полипрагмазии: число принимаемых препаратов возрастает от 1,5±1,3 (нет гиперкоагуляции) до 4,5±2,2 (p=0,000007).

К препаратам, очевидным образом направленным на преодоление гиперкоагуляционных состояний, относятся салицилаты (p=10<sup>-300</sup>), кумарин (p=2·10<sup>-287</sup>), гепарин (p=3·10<sup>-100</sup>). Препараты, направленные на другие компоненты триады Вирхова (повреждение сосудистой стенки, изменение характер кровотока), включают антиадренергические средства (p=8·10<sup>-7</sup>), назначаемые зачастую совместно с петлевыми диуретиками (p=5·10<sup>-36</sup>) или тиазидными диуретиками (p=3,6·10<sup>-9</sup>). Отметим,

что диуретики, особенно тиазидные, способствуют существенной потере магния с мочой.

Наконец, множество препаратов, которые были назначены пациентам с гиперкоагуляцией, могут и провозгласить гиперкоагуляционные состояния, и усугублять дефицит магния. Некоторые анксиолитики (например, бензодиазепинового ряда) могут существенно повышать риск гиперкоагуляции (ОШ 2,58 при 95% ДИ от 1,75 до 3,81; p=5·10<sup>-7</sup>). Протромботическим эффектом также характеризуются андрогены и анаболические стероиды (ОШ 4,00 при 95% ДИ от 1,88 до 8,50; p=0,0001), иммунодепрессанты (ОШ 5,16 при 95% ДИ от 1,96 до 13,58; p=0,0002), антидепрессанты типа селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (ОШ 1,82 при 95% ДИ от 1,30 до 2,54; p=0,0004), тетра-



Таблица 1. Ассоциации между гиперкоагуляцией и другими показателями (кластер I) (продолжение)

Параметр	p	Контроль, %	Гиперкоагуляция, %	Изменение риска, ОШ (95% ДИ)
<b>Назначенные препараты</b>				
Салицилаты	10 <sup>-300</sup>	0,03	79,6	13 923 (от 3377 до 57392)
Кумарин	2·10 <sup>-287</sup>	0	16,42	1399 (от 192 до 10192)
Статины	10 <sup>-181</sup>	3,38	38,57	18 (от 13,64 до 23,54)
Гепарины	3·10 <sup>-100</sup>	0	5,71	431 (от 57 до 3266)
Нитраты	4·10 <sup>-79</sup>	0,1	6,43	70 (от 29 до 168)
Кардиоселективные β-адреноблокаторы	10 <sup>-73</sup>	2,18	19,64	10,98 (от 7,86 до 15,36)
Ингибиторы АПФ	7·10 <sup>-47</sup>	3,12	18,92	7,25 (от 5,23 до 10,07)
Петлевые диуретики	5·10 <sup>-36</sup>	0,45	6,43	15,22 (от 8,43 до 27,47)
Антиаритмические препараты IV группы	1,6·10 <sup>-25</sup>	0,34	4,64	14,40 (от 7,25 до 28,58)
Ингибиторы ангиотензина II	6,9·10 <sup>-25</sup>	1,04	7,85	8,12 (от 4,96 до 13,28)
Ингибиторы протонной помпы	8,7·10 <sup>-14</sup>	6,4	17,5	3,10 (от 2,25 до 4,28)
Антагонисты гистаминового рецептора H <sub>2</sub>	5,3·10 <sup>-13</sup>	1,54	7,14	4,90 (от 3,00 до 8,02)
Тиазидные диуретики	3,6·10 <sup>-9</sup>	0,97	4,64	4,98 (от 2,72 до 9,11)
Противоопухолевые антибиотики	5·10 <sup>-9</sup>	0,01	0,71	51,22 (от 4,63 до 566)
Анксиолитики	5·10 <sup>-7</sup>	4,61	11,07	2,58 (от 1,75 до 3,81)
Антиадренергические средства	8·10 <sup>-7</sup>	0,42	2,5	6,06 (от 2,64 до 13,92)
Адренергические бронходилататоры	0,000001	5,66	12,5	2,38 (от 1,65 до 3,44)
Противоревматические средства	0,000006	0,74	3,21	4,43 (от 2,16 до 9,07)
Число принимаемых лекарственных препаратов	0,000007	1,5±1,3	4,5±2,2	–
Андрогены и анаболические стероиды	0,000086	0,73	2,86	4,00 (от 1,88 до 8,50)
Иммунодепрессанты	0,000192	0,35	1,79	5,16 (от 1,96 до 13,58)
Антидепрессанты СИОЗС	0,000378	9,08	15,35	1,82 (от 1,30 до 2,54)
Хинолоны	0,0009	0,28	1,43	5,14 (от 1,75 до 15,15)
Цефалоспорины	0,002618	0,98	2,86	2,96 (от 1,41 до 6,22)
Тетрациклические антидепрессанты	0,002639	0,32	1,43	4,47 (от 1,54 до 13)
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	0,002825	2,14	6,61	3,3 (от 1,5 до 6,2)
Противогрибковые средства	0,00747	0,03	0,36	12,8 (от 1,2 до 141)
Антибиотики	0,05838	2,22	3,93	1,80 (от 1 до 3,36)
<b>Назначенные микронутриенты</b>				
Препараты кальция	0,000027	0,41	2,14	5,35 (от 2,20 до 13)
Препараты железа	0,000286	0,65	2,5	3,94 (от 1,76 до 8,81)

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Здесь и в табл. 2: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

циклические антидепрессанты (ОШ 4,47 при 95% ДИ от 1,54 до 13; p=0,003). Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы (ОШ 3,3 при 95% ДИ от 1,5 до 6,2; p=0,003) занимают отдельное место в провокации гиперкоагуляционных состояний, особенно при длительном применении [13].

К препаратам, стимулирующим развитие гиперкоагуляции, также относятся антибиотики в целом (ОШ 1,80 при 95% ДИ от 1 до 3,36, p=0,058) и, особенно, противоопухолевые антибиотики (ОШ 51,22 при 95% ДИ от 4,63 до 566; p=5·10<sup>-9</sup>), противогрибковые средства (ОШ 12,8 при 95% ДИ от 1,2 до 141; p=0,0075) и хинолоны (ОШ 5,14 при 95% ДИ от 1,75 до 15,15; p=0,0009). Подчеркнем, что прием антибиотиков является одной из наиболее значимых причин ятрогенной гипомagneмии [14].

### Состояния, коморбидные дефициту магния (кластер II)

Анализ взаимодействий показателей состояния пациентов в кластере I позволил выявить факторы, ассоциированные с гиперкоагуляцией. Одним из таких факторов является, в частности, дефицит магния, определяемый в соответствии с условием Mg<sub>пк</sub> <0,7 ммоль/л (ОШ 5,42 при 95% ДИ от 1,83 до 16; p=0,00059). Этот фактор риска гиперкоагуляции весьма важен, так как частота развития дефицита магния в среднем по выборке составила 60% (мужчины – 58%, женщины – 64%). Анализ ассоциаций между дефицитом магния и показателями состояния пациентов (кластер II) позволил установить 3 группы взаимодействий дефицита магния: коморбидные заболевания, назначенные препараты и назначенные микронутриенты (табл. 2).



Таблица 2. Ассоциации между дефицитом магния и показателями состояния пациентов (кластер II)\*

Показатель	р	Нет	Да	Изменение риска, ОШ (95% ДИ)
<b>Коморбидные заболевания</b>				
Парциальная эпилепсия	<0,00001	0,03	3,57	114 (от 11 до 1134)
Расстройства кишечника	0,00001	0,16	3,57	22,8 (от 2,9 до 179)
Язвенный колит	0,00001	0,16	3,57	22,8 (от 2,9 до 179)
Неврозы	0,00002	0,17	3,57	21,4 (от 2,18 до 507)
Чрезмерное потоотделение	0,00052	0,25	3,57	14,9 (от 1,9 до 114,1)
Вертиго	0,00089	0,96	7,14	7,9 (от 1,85 до 33,9)
Синдром алкогольной зависимости	0,00122	0,28	3,57	13,1 (от 1,7 до 100,4)
Аллергия	0,00156	0,29	3,57	12,67 (от 1,66 до 96,61)
Гиперкоагуляция	0,00223	3,54	14,28	4,54 (от 1,57 до 13,16)
ИБС	0,00424	0,35	3,57	10,7 (от 1,4 до 81)
Шизофренический психоз	0,01710	0,46	3,57	7,94 (от 1,06 до 59,77)
Обсессивно-компульсивные расстройства	0,01710	0,46	3,57	7,94 (от 1,06 до 59,77)
Боль в суставах плечевой области	0,01877	0,47	3,57	7,76 (от 1,03 до 58,38)
Аритмия	0,04650	0,62	3,57	5,98 (от 0,80 до 44,78)
<b>Назначенные препараты</b>				
Гиполипидемические средства	0,00026	0,23	3,57	16,3 (от 2,12 до 125)
Метформин	0,00031	1,75	10,71	6,7 (от 2,0 до 22,6)
Противоревматические средства	0,00041	0,87	7,14	8,7 (от 2,0 до 37,4)
Анальгетики	0,00044	1,81	10,71	6,5 (от 1,9 до 21,7)
Антимигренозные средства	0,00110	2,01	10,71	5,8 (от 1,7 до 19,5)
Габапентин	0,00199	2,16	10,71	5,44 (от 1,63 до 18,16)
Диуретики	0,00475	2,43	10,71	4,82 (от 1,44 до 16,08)
Салицилаты	0,01176	2,80	10,71	4,17 (от 1,25 до 13,91)
Антиагреганты	0,01288	2,84	10,71	4,11 (от 1,23 до 13,69)
Анксиолитики и седативные средства	0,01876	4,76	14,28	3,33 (от 1,15 до 9,65)
Противосудорожные препараты	0,02232	0,50	3,57	7,42 (от 0,99 до 55,77)
<b>Назначенные микронутриенты</b>				
Витамины группы В	<0,00001	0,27	10,71	44 (от 12 до 156)
Витамин С	<0,00001	0,76	28,57	52 (от 22 до 123)
Витамин D	<0,00001	1,18	21,42	22,9 (от 9,1 до 57)
Витаминно-минеральные комплексы	<0,00001	2,83	35,7	19 (от 8,7 до 41,7)

\* – Установленные ассоциации упорядочены по группам: коморбидные заболевания, назначенные препараты, назначенные микронутриенты. В группах ассоциации упорядочены в соответствии со значениями р. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Одними из наиболее выраженных ассоциаций дефицита магния с коморбидными состояниями являлись неврологические патологии и патологии, связанные с хроническим воспалением.

Среди неврологических патологий дефицит магния, прежде всего, был ассоциирован с парциальной эпилепсией (диагнозы G40.0 «Локализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом», G40.1 «Локализованная симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками», G40.2 «Локализованная симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками»). При дефиците магния риск парциальной эпилепсии повышался более чем в 100 раз (ОШ 114 при 95% ДИ от 11 до 1134;  $p < 0,00001$ ). Достоверные ассоциации между дефицитом магния и риском эпилепсии были найдены и в проведен-

ном нами ранее исследовании группы пациентов с эпилепсией [15].

Дефицит магния был также достоверно ассоциирован с неврозами (ОШ 21,4 при 95% ДИ от 2,18 до 507;  $p = 0,00002$ ), вертиго (ОШ 7,9 при 95% ДИ от 1,85 до 33,9;  $p = 0,0009$ ), синдромом алкогольной зависимости (ОШ 13,1 при 95% ДИ от 1,7 до 100,4;  $p = 0,0012$ ), обсессивно-компульсивными расстройствами (ОШ 7,94 при 95% ДИ от 1,06 до 59,77;  $p = 0,017$ ) и шизофреническим психозом (ОШ 7,94 при 95% ДИ от 1,06 до 59,77;  $p = 0,0171$ ), что также подтверждается полученными ранее данными [9, 16]. Соответственно с дефицитом магния ассоциированы и назначаемые при упоминаемых выше патологиях лекарственные препараты: анксиолитические/седативные средства (ОШ 3,33 при 95% ДИ от 1,15 до 9,65;  $p = 0,019$ ), габапентин (ОШ 5,44 при 95% ДИ от 1,63 до 18,16;  $p = 0,00199$ ), противосудорожные препараты (ОШ 7,42 при 95% ДИ от 0,99 до 55,77;  $p = 0,022$ ).

**Таблица 3.** Ассоциации низких уровней магния в плазме крови (<0,7 ммоль/л) с различными «внекластерными» патологическими состояниями

Показатель	p	Частота	Вариант 1		Вариант 2	
			М	m	М	m
Беременность (1 – да, 2 – нет)	0,0006	1–4% 2–96%	0,66	0,07	0,73	0,06
Отечность рук или ног (1 – да, 2 – нет)	0,0053	1–30% 2–70%	0,69	0,08	0,76	0,07
Опоясывающий лишай (1 – да, 2 – нет)	0,0168	1–5% 2–95%	0,57	0,10	0,73	0,06
Ацетилсалициловая кислота не помогает при артрите (1 – да, 2 – нет)	0,0311	1–21% 2–79%	0,69	0,07	0,73	0,06
Отдых снижает боль при артрите (1 – да, 2 – нет)	0,0445	1–90% 2–10%	0,73	0,06	0,69	0,08
Фолликулит конечностей (1 – тяжелый, 2 – легкий)	0,0508	1–46% 2–54%	0,51	0,12	0,74	0,06
Псориаз (1 – тяжелый, 2 – легкий)	0,0511	1–26% 2–74%	0,47	0,09	0,73	0,07
Позывы есть глину (1 – да, 2 – нет)	0,0579	1–26% 2–74%	0,64	0,08	0,71	0,08
Следы крови при отхаркивании (1 – да, 2 – нет)	0,0656	1–2% 2–98%	0,61	0,11	0,73	0,06

Установлены выраженные ассоциации между дефицитом магния и патологиями, связанными с хроническим воспалением: расстройства кишечника, в том числе язвенный колит (ОШ 22,8 при 95% ДИ от 2,9 до 179;  $p=0,00001$ ), аллергия (ОШ 12,67 при 95% ДИ от 1,66 до 96,61;  $p=0,0016$ ) и, следовательно, назначение салицилатов ( $p=0,01$ ). Ассоциированные с дефицитом магния боль в суставах плечевой области (ОШ 7,76 при 95% ДИ от 1,03 до 58,38;  $p=0,019$ ) и чрезмерное потоотделение (ОШ 14,9 при 95% ДИ от 1,9 до 114,1;  $p=0,0005$ ) вполне понятным образом были ассоциированы с назначением анальгетиков (ОШ 6,5 при 95% ДИ от 1,9 до 21,7;  $p=0,0004$ ) и противоревматических средств (ОШ 8,7 при 95% ДИ от 2,0 до 37,4;  $p=0,0004$ ). Дефицит магния также был достоверно ассоциирован с ишемической болезнью сердца ( $p=0,004$ ), аритмией ( $p=0,046$ ) и назначением гиполипидемических средств ( $p=0,0003$ ), диуретиков ( $p=0,005$ ), антиагрегантов ( $p=0,01$ ) и метформина ( $p=0,0003$ ).

С точки зрения эффективности диагностики и лечения дефицита магния особый интерес представляет перечень микронутриентов, назначенных пациентам на фоне дефицита магния (см. табл. 2). Так, дефицит магния был достоверно ассоциирован с повышенной частотой назначения витаминов группы В ( $p<0,00001$ ), витамина С ( $p<0,00001$ ), витамина D ( $p<0,00001$ ) и витаминно-минеральных комплексов (ОШ 19 при 95% ДИ от 8,7 до 41,7;  $p<0,00001$ ). Таким образом, можно предположить, что дефицит магния редко диагностируется или просто «не замечается», а связанная с дефицитом магния симптоматика относится, по всей видимости, к дефициту витаминов группы В или «витаминов вообще».

Помимо ассоциаций с коморбидными состояниями, представленными в кластере II и перечисленными в табл. 2, дефицит магния был также ассоциирован и с другими показателями здоровья пациентов, которые не вошли в кластеры I и II. «Внекластерные» ассоциации низких уровней магния в плазме крови с различными патологическими состояниями перечислены в табл. 3.

Сниженные уровни магния в плазме крови были ассоциированы с усилением болевых ощущений и со снижением эффективности обезболивания. Например, при наличии у пациента ревматоидного артрита (диагнозы M05, M06 по МКБ-10) сниженные уровни магния ( $0,69\pm 0,07$  ммоль/л) соответствуют резистентности болевых ощущений к действию ацетилсалициловой кислоты ( $p=0,03$ ), отсутствию уменьшения боли в суставах даже при отдыхе ( $p=0,04$ ). Кроме того, сниженные уровни магния ( $0,64-0,69\pm 0,11$  ммоль/л) соответствуют отечности рук или ног ( $p=0,005$ ), особенно во время беременности ( $p=0,0006$ ).

Еще более глубокий дефицит магния ( $Mg_{\text{пк}}$  0,51–0,54 ммоль/л) был ассоциирован с выраженными повреждениями кожных покровов – опоясывающим лишаем ( $p=0,02$ ), тяжелой формой псориаза ( $p=0,051$ ).

#### Ассоциации оценки суточного потребления магния с патологическими состояниями

Ассоциации между дефицитом магния и гиперкоагуляцией следует рассматривать в контексте суточного потребления магния обследованными пациентами (табл. 4). Среднесуточное потребление магния в выборке пациентов лечебно-профилактических учреждений ( $n=1453$ ) составило  $185\pm 90$  мг/сут. Несмотря на то что многие

**Таблица 4.** Таблица 4. Ассоциации между диетарным потреблением магния Mg<sub>д</sub> и различными показателями состояния пациентов

Показатель и варианты его значений	p	Частота	Вариант 1		Вариант 2	
			М	m	М	m
Пол (1 – М, 2 – Ж)	0,000001	1–46% 2–54%	205	100	150	71
В доме есть курящие (1 – да, 2 – нет)	0,00004	1–54% 2–46%	159	89	181	90
Паническая атака в год обследования (1 – да, 2 – нет)	0,0003	1–20% 2–80%	136	79	186	83
Трудности сосредоточения (1 – да, 2 – нет)	0,0007	1–33% 2–67%	127	73	188	75
Суицидальные мысли (1 – да, 2 – нет)	0,001016	1–5% 2–95%	33	11	170	69
Отсутствие более 3 зубов (1 – да, 2 – нет)	0,0018	1–62% 2–38%	147	76	178	91
Панический страх смерти (1 – да, 2 – нет)	0,00592	1–8% 2–92%	77	32	149	79
Mg <sub>пв</sub> , ммоль/л (1 – <0,6, 2 – >0,7)	0,00759	–	77	37	203	59
Тренированность сердечно-сосудистой системы (1 – низкая, 2 – нормальная или высокая)	0,0082	1–44% 2–56%	144	76	195	98
Падения в течение года (1 – да, 2 – нет)	0,02	1–19% 2–81%	136	83	179	94
Прием эстрогенов (1 – да, 2 – нет)	0,02997	1–10% 2–90%	129	58	154	70
Масса тела (1 – избыточная, 2 – норма)	0,03256	1–20% 2–80%	165	79	198	124
Тромбозы в анамнезе (1 – да, 2 – нет)	0,0425	1–10% 2–90%	148	64	185	92

из перечисленных в табл. 4 показателей состояния пациентов не вошли в кластеры I и II, эти показатели существенно дополняют картину патологических состояний, ассоциированных с недостаточной обеспеченностью организма пациента магнием.

Очевидно, что оценка Mg<sub>д</sub> отражает не содержание магния в тех или иных биосубстратах, а лишь суммарное количество магния, поступающее в организм. Тем не менее были установлены достаточно интересные ассоциации между сниженными значениями оценки Mg<sub>д</sub> и другими показателями состояния пациентов. Так, сниженное суточное потребление магния было ассоциировано с наличием в доме курящих (159±89 мг/сут; p=0,00004), приемом эстрогенов (129±58 мг/сут; p=0,03), тромбозами в анамнезе (148±64 мг/сут; p=0,04), избыточной массой тела (165±79 мг/сут; p=0,03), низкой тренированностью сердечно-сосудистой системы (144±76 мг/сут; p=0,008).

Еще более низкое потребление суточное потребление магния было ассоциировано с нервно-психическими нарушениями: трудностью сосредоточения (127±73 мг/сут; p=0,000684), наличием в анамнезе пациента панической атаки в год обследования (136±79 мг/сут; p=0,0003) вплоть до панического страха смерти (77±32 мг/сут; p=0,00592) и планирования самоубийства (33±11 мг/сут; p=0,001016). Таким образом,

суточное потребление магния, рассчитанное по дневникам диеты, является независимой характеристикой обеспеченности пациента магнием, ассоциированной с клинико-лабораторными показателями состояния пациентов.

### Заклучение

В работе представлены результаты поперечного исследования взаимосвязей недостаточности магния с гиперкоагуляционными состояниями у россиян 18–50 лет, проходивших лечение в лечебных учреждениях в период с 2007 по 2015 гг. (n=1453). Исследование показало, что среднее потребление магния с пищей достаточно низкое (всего 185±90 мг/сут), в то время как физиологическая потребность в магнии составляет 400 мг/сут [17]. Очевидно, что при таком «разрыве» между необходимым и реально получаемым количеством элементного магния неизбежно возникновение дефицита магния в организме и, как следствие, многочисленных заболеваний. Действительно, средний по выборке пациентов уровень магния в плазме крови составил всего 0,69±0,15 ммоль/л. Тяжелый дефицит магния (Mg плазмы крови <0,6 ммоль/л) встречается у 3% обследованных, выраженный дефицит (0,6–0,7 ммоль/л) – у 20%, умеренный дефицит или «недостаточность магния» (0,7–0,8 ммоль/л) – у 72%. Таким образом, физиологический уровень маг-



ния (Mg плазмы крови  $>0,8$  ммоль/л) установлен всего у 6% обследованных.

При высоком риске развития тромбоемболии пациентам назначают антиагреганты или антикоагулянты. Однако эти назначения не могут ни в коей мере компенсировать дефицит магния в крови. В настоящем исследовании было показано, что выраженный/тяжелый дефицит магния ( $<0,70$  ммоль/л) ассоциирован с 5-кратным повышением риска гиперкоагуляции (отношение шансов 5,42 при 95% доверительном интервале от 1,83 до 16;  $p=0,0006$ ). Кроме того, дефицит магния был ассоциирован с воспалительной и аллергической симптоматикой, повышенной болевой реакцией, низкой эффективностью анальгетиков. Поэтому дефицит магния можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития тромбоемболии наряду с возрастом старше 60 лет, дегидратацией, гиподинамией, ожирением, тромбозами в анамнезе, приемом эстрогенов, хирургическими вмеша-

тельствами и др. Таким образом, для большинства взрослых пациентов лечебно-профилактических учреждений, особенно для пациентов с гиперкоагуляцией и полипрагмазией, показан регулярный прием препаратов магния.

В кардиологической и терапевтической практике подтверждена эффективность коррекции дефицита магния приемом оротатом магния. Мета-анализ контролируемых исследований магния оротата в кардиологии показал достоверные ассоциации между приемом препарата и снижением риска развития гипомagneмии ( $p=2,5 \cdot 10^{-46}$ ), наджелудочковых экстрасистол ( $p=1,0 \cdot 10^{-8}$ ), желудочковых экстрасистол ( $p=0,019$ ), пароксизмальной наджелудочковой тахикардии ( $p=0,0002$ ), артериальной гипертензии ( $p=0,0027$ ) и др. [18]. Все эти состояния ассоциированы с гиперкоагуляцией.

*\*Работа выполнена при поддержке гранта 17-07-00935 Российского фонда фундаментальных исследований.*

#### Сведения об авторах:

Торшин И. Ю. – к. физ.-мат. н., ст. н. с. ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН», Москва; ст. н. с. ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск.

Кобалава Ж. Д. – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР МИ Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва; проф. факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва.

Мерай И. А. – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва; зав. отделением № 1 ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы».

ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН», Москва

Громова О. А. – д. м. н., проф. вед. н. с. Цетр, зав. лабораторией фармакоинформатики.

Громов А. Н. – сотрудник отдела интеллектуальные системы.

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва**

Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института

Виллевалде С. В. – д. м. н., проф., проф. кафедры.

Галочкин С. А. – ординатор кафедры.

**ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва**

Факультет фундаментальной медицины

Сорокина М. А. – ординатор кафедры внутренних болезней.

**ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново**

Егорова Е. Ю. – к. м. н., доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и общемедицинских знаний.

Кафедра фармакологии

Гоголева И. В. – к. м. н., доцент кафедры.

Гришина Т. Р. – д. м. н., проф., зав. кафедрой.

Калачева А. Г. – к. м. н., доцент кафедры.

**ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск**


Малявская С. И. – д. м. н., проф.

**ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара**

Грачева О. Н. – к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

Семенов В.А. – д. м. н., проф.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com 

Information about the author:

Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Science, Moscow, Russia

Olga A. Gromova – MD, professor.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Torshin I. Yu., Tetruashvili N. K., Gromova O. A. Magnesium, pyridoxine and thrombophilia of pregnant women: molecular mechanisms and evidential medicine. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist 2010;10 (4):67–71. Russian (Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Громова О.А. Магний, пиридоксин и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина. Российский вестник акушера-гинеколога 2010;10 (4):67–71).
2. Shechter M. The role of magnesium as antithrombotic therapy. Wien Med Wochenschr 2000;150 (15–16):343–347.
3. Ravn H. B., Vissinger H., Kristensen S. D., Husted S. E. Magnesium inhibits platelet activity – an in vitro study. Thromb Haemost 1996;76 (1):88–93.
4. Toft G., Ravn H. B., Hjortdal V. E. Intravenously and topically applied magnesium in the prevention of arterial thrombosis. Thromb Res 2000;99 (1):61–69.
5. Ravn H. B., Vissinger H., Kristensen S. D. et al. Magnesium inhibits platelet activity--an infusion study in healthy volunteers. Thromb Haemost 1996;75 (6):939–944.
6. Nigam S., Averdunk R., Gunther T. Alteration of prostanoid metabolism in rats with magnesium deficiency. Prostaglandins Leukot Med 1986;23 (1):1–10.
7. Zhou Q., Zhou Y., Liu W., Kummerow F. A. Low magnesium stimulated prostacyclin generation in cultured human endothelial cells. Magnes Res 2008;21 (3):177–184.
8. Gromova O. A., Kalacheva A. G., Torshin I. Yu. et al. Magnesium deficiency as a risk factor of comorbid states: results of large-scale screening of the magnesium status in regions of Russia. Pharmateka 2013;6 (259):116–129. Russian (Громова О.А., Калачева 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 (259):116–129).
9. Gromova O. A., Limanova O. A., Gogoleva I. V. et al. Analysis of interrelation between security with a magnesium and risk of somatopathies at Russians of 18–45 years by methods of data mining. Effective pharmacotherapy 2014;23:10–23. Russian (Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В. и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия 2014;23:10–23).
10. Torshin I. Y., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. Pattern Recognit Image Anal 2017;27: 16. doi:10.1134/S1054661817010151.
11. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. Pattern Recognit Image Anal 2016;26:483. doi:10.1134/S1054661816030202.
12. Kerimkulova N. V., Nikiforova N. V., Vladimirova I. S. et al. Influence of an undifferentiated dysplasia of a connecting tissue on the result of pregnancy and labors. Comprehensive examination of pregnant women with a dysplasia of a connecting tissue with use of methods of data mining. Family Doctor 2013;2 (19):34–38. Russian (Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимирович И.С., и др. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. Семейный врач 2013;2 (19):34–38).
13. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Tomilova I. K. et al. Potassium, magnesium and pyridoxine in the context of biological effects of estrogens. Gynecology 2017;19 (3):30–39. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К. и др. Калий, магний и пиридоксин в контексте биологических эффектов эстрогенов. Гинекология 2017;19 (3):30–39).
14. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Moiseyev V. S., Sorokina M. A. On pharmacological interactions of a magnesium with antibiotics and the deficiency of a magnesium resulting from an antibioticotherapy. Therapy 2017;1:135–143. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С., Сорокина М.А. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. Терапия 2017;1:135–143).
15. Gromova O. A., Torshin I. Yu. Magnesium and “illnesses of a civilization”. Moscow: GEOTAR media 2018;800p. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». Москва: ГЕОТАР Медиа 2018;800с.).
16. Kopitsyna U. E., Grishina T. K., Torshin I. Yu. et al. Ultralow level of a magnesium in erythrocytes as a significant factor of a pathogenesis of boundary alienations. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115 (11–1):85–96. Russian (Копицына У.Е., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю. и др. Сверхнизкий уровень магния в эритроцитах как значимый фактор патогенеза пограничных психических расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2015;115 (11–1):85–96).
17. Standards of physiological needs for energy and feedstuffs for various groups of the population of the Russian Federation. Methodical references. МР 2.3.1.2432–08.3.2.1. Russian (Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432–08.3.2.1.).
18. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Kalacheva A. G. et al. Metaanalysis of clinical influences of the orotat of a magnesium for cardiovascular system. Therapeutic archive 2015;87 (6):88–97. Russian (Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г. и др. Мета-анализ клинических воздействий оротата магния на сердечно-сосудистую систему. Терапевтический архив 2015;87 (6):88–97).

Поступила 14.11.17 (Received 14.11.17)