

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Чупров А. Д., Каланов М. Р., Ким В. Л., Фирсов А. С. Изменение оптической плотности макулярного пигмента на фоне различной тампонады витреальной полости в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии | 1 |
| Хабиева Н. А., Люст Е. Н., Тимерзянов М. И. Валидирование разработанной методики определения карбамазепина в сыворотке крови и моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием с применением абсолютной градуировки | 8 |
| Мошев А. В., Сычик Е. В. Использование некоторых расчетных гематологических показателей для диагностики железодефицитных состояний у детей | 18 |
| Лазуткина А. Ю. Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума | 25 |
| Гофенберг М. А., Уразаев Т. Х., Дворская О. Н. Мониторинг результатов химико-токсикологических исследований наркотических средств в Свердловской области в 2021-2023 годах | 48 |
| Черемных Е. В., Бояршинов В. Д., Зорина Е. В., Белоногова В. Д. Диуретическая активность соков травы манжетки обыкновенной свежей 64 | |
| Бисалиев Р. В. Депрессия, суицидальное поведение и соматические расстройства | 71 |
| Надеждин А. В., Тетенова Е. Ю., Петухов А. Е., Давыдова Е. Н. Кросс-секционное исследование потребления алкоголя с вредными последствиями у пациентов кардиологического профиля, госпитализированных по неотложным показаниям в многопрофильный стационар | 90 |

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 2, 2024

Главный редактор

Данишевский К. Д. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по офтальмологии

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по фармакологии

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Заместитель главного редактора по инфекционным болезням

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Редколлегия

Андрусенко А. А. *к.м.н.*

Атун Р. *MBBS MBA DIC FRCGP FFPH FRCP (США)*

Барях Е. А. *д.м.н.*

Бобров А. Е. *д.м.н.*

Васильченко М. И. *д.м.н.*

Винонен М. *MD PhD (Финляндия)*

Власов В. В. *д.м.н.*

Гржибовский А. *MD MPhil Dr.Med (Норвегия)*

Застрожин М. С. *д.м.н.*

Зубова Е. Ю. *д.м.н.*

МакКи М. *CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)*

Михайлов С. *MBCbV; MPH; MSc (Великобритания)*

Мокина Н. А. *д.м.н.*

Мыльников А. Г. *д.м.н.*

Немцов А. В. *д.м.н.*

Пережогин Л. О. *д.м.н.*

Переходов С. Н. *д.м.н.*

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Плавинский С. Л. *д.м.н.*

Платонов Д. Ю. *д.м.н.*

Родионов А. А. *к.м.н.*

Савчук С. А. *д.х.н.*

Тетендова Е. Ю. *к.м.н.*

Тулъчинский Т. Г. *MD MPH (Израиль)*

Шамов С. А. *д.м.н.*

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. *академик РАН, д.м.н.*

Редакционный совет

Антонов Н. С. *д.м.н.*

Белобородов В. Б. *д.м.н.*

Боярский С. Г. *к.м.н.*

Брюн Е. А. *д.м.н.*

Виноградов Н. А. *д.м.н.*

Газизова И. Р. *д.м.н.*

Гаспаровичи А. Т. *к.философ.н.*

Карлова Е.В. *д.м.н.*

Кошкина Е. А. *д.м.н.*

Крупницкий Е. М. *д.м.н.*

Лоскутов И. А. *д.м.н.*

Никифоров В. В. *д.м.н.*

Николаенко В. П. *д.м.н.*

Новиков Г. А. *д.м.н.*

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Прокофьева В. И. *д.фарм.н.*

Раменская Г. В. *д.фарм.н.*

Садчикова Н. П. *д.фарм.н.*

Сахарова Г. М. *д.м.н.*

Татищев С. Ф. *MD (США)*

Фролов М. Ю. *к.м.н.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2024

Изменение оптической плотности макулярного пигмента на фоне различной тампонады витреальной полости в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии

Чупров А. Д.
профессор, д.м.н., директор

Каланов М. Р.
к.м.н., врач-офтальмолог

Ким В. Л.
зав. офтальмологическим отделением, врач-офтальмолог

Фирсов А. С.
врач-офтальмолог

Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Каланов Марат Римович; **e-mail:** nauka@ofmntk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цель. Определить динамические изменения оптической плотности макулярного пигмента на фоне тампонады витреальной полости газовой смесью и силиконовым маслом при витреоретинальном вмешательстве по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии. **Материал и методы.** Всего в исследовании приняло участие 82 пациента (82 глаза) с пролиферативной диабетической ретинопатией. Пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 38 больных (38 глаз), которым была проведена витректомиа с газовой смесью тампонадой витреальной полости (16% гексафторэтан C₂F₆, Acreeole (ARCAD)), вторую группу – 44 пациента (44 глаза) с аналогичным объемом вмешательства и тампонадой витреальной полости силиконовым маслом (5700 cSt, Oxane 10ml Syringe (Bausch&Lomb)). Контрольные осмотры с определением оптической плотности макулярного пигмента проводились до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев после витреоретинальных вмешательств. Срок наблюдения составил 6 месяцев. **Результаты.** Через 1 месяц после витреоретинального вмешательства в первой группе пациентов было зафиксировано достоверное повышение оптической плотности макулярного пигмента в 1,1 раза, во второй – в 1,26 раза, соответственно ($p < 0,01$ в сравнении с данными до лечения). Через 3 месяца отмечалось повышение данного показателя в 1,07 раза в первой группе, при его снижении в 1,02 раза у пациентов 2-й группы ($p < 0,01$ в сравнении с данными через 1 месяц после операции). Через 6 месяцев после хирургического лечения средний показатель оптической плотности макулярного пигмента повысился в 1,5 раза в первой группе ($p < 0,01$ в сравнении с данными до лечения) и был в 1,09 раз выше в сравнении с результатами, полученными во второй группе исследования ($p < 0,01$). Также данный параметр достоверно повысился и во второй группе пациентов в 1,43 раза ($p < 0,01$ к данным до лечения). **Заключение.** После витреоретинального вмешательства во всех случаях происходило достоверное повышение среднего показателя оптической плотности макулярного пигмента независимо от использованной тампонады витреальной полости. Однако в группе с газовой смесью тампонадой витреальной полости данный параметр был достоверно выше в сравнении с данными, полученными в группе с тампонадой силиконовым маслом, и после его удаления.

Ключевые слова: оптическая плотность макулярного пигмента, пролиферативная диабетическая ретинопатия, витреоретинальное вмешательство, тампонада витреальной полости, газовоздушная смесь, силиконовое масло

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-1-7

Для цитирования: Чупров А. Д., Каланов М. Р., Ким В. Л., Фирсов А. С. Изменение оптической плотности макулярного пигмента на фоне различной тампонады витреальной полости в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии. *Медицина* 2024; 12(2): 1-7

Введение

По данным Международной диабетической федерации (IDF) в 2021 году было установлено, что примерно 537 млн. взрослых (от 20 до 79 лет) живут с сахарным диабетом (СД). К 2030 году прогнозируется рост числа больных СД до 643 млн. чел., а к 2045 году до 783 млн. чел. Также, в 2021 году СД стал причиной 6,7 млн. смертей (каждые 5 секунд), 1 из 2 (232 миллиона) человек с СД не диагностирован, 541 млн. взрослых имеют нарушенную толерантность к глюкозе, что подвергает их высокому риску развития СД 2 типа [1].

Пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) является поздним, грозным микрососудистым осложнением сахарного диабета и характеризуется ростом новообразованных сосудов в витреоретинальном пространстве с последующей пролиферацией задней гиалоидной мембраны и образованием фиброглияльной ткани (ФГТ). Пролиферативный процесс затрагивает как периферические, так и центральные отделы сетчатки на уровне всех слоев с её механическим и функциональным патологическим поражением, в том числе и макулярных пигментов [2,3].

Пигменты сетчатки, отвечающие за защиту ее клеток от повреждений и внешних воздействий, сосредоточены в макулярной зоне, они играют роль антиоксидантов, борясь с окислительным фотоповреждением клеток пигментного эпителия и фоторецепторов, а также являются эффективными коротковолновыми светофильтрами. Суммарную концентрацию макулярных пигментов в центральной области сетчатки характеризует оптическая плотность макулярного пигмента (ОПМП) [4]. Макулярные пигменты сосредоточены в наружном плексиформном слое фовеа в волокнах Генле, а также в мембранах наружных сегментов фоторецепторов сетчатки [5].

Измерение ОПМП показывает степень сохранности защитных свойств в отношении патогенетических факторов развития повреждений макулярной зоны и характеризует состояние наружных слоев сетчатки [6,7].

Однако состояние ОПМП при ПДР и его изменение в ходе витреоретинального вмешательства (ВРВ) малоизучено и остается актуальной задачей для проведения исследования.

Цель

Определить динамические изменения оптической плотности макулярного пигмента на фоне тампонады витреальной полости газовой смесью и силиконовым маслом при витреоретинальном вмешательстве по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии.

Материал и методы

Всего в исследовании приняло участие 82 пациента (82 глаза) с ПДР на фоне сахарного диабета 2-го типа. В исследование использовалась классификация согласно Национальному руководству по офтальмологии (под ред. Аветисова С.Э. с соавт., 2008).

Выраженность пролиферативного процесса соответствовала стадии ПДР Б IV + В (циркулярные полосы глиоза, захватывающие диск зрительного нерва, сосудистые аркады и темпоральные межаркадные зоны сетчатки; тракционная отслойка сетчатки площадью не более 1-го квадранта). Критериями исключения из исследования являлось отсутствие эпиретинального фиброза в макулярной области, отсутствие выраженного кистозного макулярного отека. Допустимыми критериями включения в исследование считалось наличие интратретинальных кист, интратретинальной жидкости, наличие пептидных отложений в макулярной области. Целевое значение гликированного гемоглобина (HbA1c) $\leq 7,81\%$, на момент исследования. Средний возраст составил $65,3 \pm 6,2$ года. Из них женщин было 43 (52,4%), мужчин – 39 (47,6%). Пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 38 больных (38 глаз), которым было проведено ВРВ с последующей тампонадой газовой воздушной смесью (ГВС) – смесь воздуха с 16% гексафторэтаном (C₂F₆, Acreole (ARCAD); вторую группу – 44 пациента (44 глаза) с аналогичным объёмом ВРВ и тампонадой витреальной полости силиконовым маслом (СМ) – 5700 cSt, Oxane 10ml Syringe (Bausch&Lomb), с его последующим удалением через 3 месяца. Все ВРВ выполнялись одним хирургом с использованием витреоретинальной системы Constellation Vision System (Alcon, США). До и после ВРВ было проведено офтальмологическое обследование всех пациентов, включающее визометрию, измерение внутриглазного давления (ВГД), компьютерную периметрию, офтальмоскопию высокодиоптрийной линзой (78D); проведено специальное исследование – фоторегистрация глазного дна, измерение среднего значения ОПМП методом рефлектометрии на немидриатической фундус-камере VISUCAM 500 (Carl Zeiss, Германия). Контрольные осмотры с определением оптической плотности макулярного пигмента проводились через 1, 3 и 6 месяцев после ВРВ. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На дооперационном этапе у пациентов с ПДР выявлены низкие показатели максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и ОПМП, без достоверной разницы между обеими группами исследования. Всем пациентам в ходе ВРВ удалялась ФГТ, проводилась эндодиатермокоагуляция кровотокающих сосудов, эндолазеркоагуляция сетчатки, в случаях с тракционной отслойкой сетчатки было использовано перфторорганическое соединение с последующей его заменой на СМ или ГВС. Выбор тампонады витреальной полости осуществлялся в соответствии с целью и дизайном исследования, при удовлетворительном состоянии глазного дна (адаптация сетчатки, отсутствие геморрагических проявлений, отсутствие тракционного компонента, выраженные следы эндолазеркоагулятов).

Через 1 месяц после ВРВ в первой группе пациентов было зафиксировано достоверное повышение ОПМП и МКОЗ в 1,1 и 2,3 раза, соответственно. Во второй группе пациентов показатель ОПМП повысился в 1,26 раз в сравнение с данными до ВРВ ($p < 0,01$), при этом МКОЗ достоверно не изменилась. Разница в МКОЗ между сравниваемыми группами в 1,9 раз ($p < 0,05$) была связанная с искусственной гиперметропией, обусловленной силиконовой тампонадой витреальной полости у пациентов группы 2.

Через 3 месяца после ВРВ в обеих группах исследования достоверной разницы МКОЗ выявлено не было. Однако было зафиксировано повышение показателя ОПМП в первой группе в 1,07 раз в сравнение с данным через 1 месяц после ВРВ ($p < 0,01$), при снижении данного параметра в 1,02 раза ($p < 0,01$) у пациентов 2-й группы в указанные сроки наблюдения. Данные отрицательные изменения во второй группе могут быть связаны с фиброзирующими свойствами СМ.

Всем пациентам силиконовое масло было удалено через 3 месяца после первичного ВРВ, после контрольного осмотра с определением ОПМП. Дополнительные ВРВ проводились в случаях с геморрагическими осложнениями, рецидивами отслойки сетчатки. Данным пациентам была проведена ревизия витреальной полости, устранение причин, вызвавших послеоперационные осложнения с последующей тампонадой витреальной полости силиконовым маслом и его удалением через 3 месяца.

Через 6 месяцев после хирургического лечения на фоне авитрии в 12 глазах (31,5%) из первой группы пациентов по данным оптической когерентной томографии было зарегистрировано формирование вторичных эпиретинальных мембран, в 14 глазах (31,8%) данные проявления были отмечены во второй группе больных, что неблагоприятно сказалось на среднем значении исследуемых параметров центральной зоны сетчатки. Средний показатель ОПМП повысился в 1,5 раза в первой группе в сравнении с данными до ВРВ ($p < 0,01$) и был в 1,09 раз выше в сравнении с результатами, полученными во второй группе исследования ($p_{1-2} < 0,01$). Также данный параметр достоверно повысился и во второй группе пациентов в 1,43 раза ($p < 0,01$). При этом, в обеих группах МКОЗ достоверно повысилась более чем в 2 раза в сравнении с данными до лечения ($p < 0,05$), без достоверного различия между собой к концу срока наблюдения. Улучшение МКОЗ во второй группе пациентов связано с удалением СМ, отсутствием гиперметропической рефракции. Динамика изменений показателя ОПМП и МКОЗ в течение 6 месяцев представлена в таблице 1.

Таблица 1. Динамика показателей оптической плотности макулярного пигмента и остроты зрения у пациентов, перенесших витреоретинальное вмешательство с различной тампонадой витреальной полости по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии ($n = 104$, $M \pm \sigma$).

| Период наблюдения | Показатель | | | |
|--|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| | ОПМП, du | | МКОЗ | |
| | группа 1 ГВС (38/82) | группа 2 СМ (44/82) | группа 1 ГВС (38/82) | группа 2 СМ (44/82) |
| до ВРВ | 0,089±0,01 | 0,087±0,01 | 0,08±0,02 | 0,08±0,017 |
| через 1 мес. после ВРВ | 0,101±0,01*# | 0,110±0,01*# | 0,19±0,02*# | 0,1±0,031# |
| через 3 мес. после ВРВ | 0,109±0,01* | 0,107±0,01* | 0,2±0,025*# | 0,1±0,023# |
| через 6 мес. после ВРВ (через 3 мес. после удаления СМ в гр. 2) | 0,137±0,01*# | 0,125±0,01*# | 0,22±0,03* | 0,18±0,025* |

Примечание: * $p < 0,05$ к данным до лечения; # $p_{1-2} < 0,01$, $0,05$ du – единицы плотности (density units)

На протяжении всего срока наблюдения у всех пациентов (82/82) сохранялись нормальные значения ВГД, которые не превышали отметку 20-22 мм рт.ст., пациентам из группы с силиконовой тампонадой была назначена фиксированная комбинация гипотензивных офтальмологических средств на период нахождения силиконового масла в витреальной полости.

Заключение

После ВРВ происходило частичное восстановление морфофункциональных параметров центральной зоны сетчатки независимо от использованной тампонады витреальной полости. Так, выполнение ВРВ при ПДР привело к повышению среднего значения ОПМП на 50% в первой группе и на 43,6% – во второй, соответственно. Несмотря на повышение показателей ОПМП у всех пациентов после хирургического лечения, в группе с газовой тампонадой витреальной полости данный параметр был достоверно выше в сравнении с данными, полученными в группе с силиконовой тампонадой. Вторично-сформированные эпиретинальные мембраны в макулярной области могут быть причиной сниженной ОПМП, что требует дальнейшего изучения вопроса, проведения аналогичного исследования с дифференцированным подходом к хирургической коррекции центральной зоны сетчатки при данной патологии.

Литература

1. Ogurtsova K., Guariguata L., Barengo N.C. et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109118, doi: 10.1016/j.diabres.2021.109118
2. Сдобникова С.В., Сдобникова Л.Е. Витрэктомия – метод выбора при лечении пролиферативной диабетической ретинопатии в сочетании с диффузным макулярным отеком. *Точка зрения. Восток-Запад* 2018; 2: 35-38.
3. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Каланов М.Р. Современные подходы к хирургическому лечению пролиферативной диабетической ретинопатии. *Медицинский альманах* 2015; 1(36): 86-89.
4. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Файзрахманов Р.Р. Изменение оптической плотности макулярного пигмента как показатель формирования диабетического макулярного отека. *Современные технологии в медицине* 2015; 7(3): 73-76.
5. Chucair A.J., Rotstein N.P., Sangiovanni J.P., et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007; 48 (11): 5168-5177, doi: 10.1167/iovs.07-0037
6. Raman R., Rajan R., Biswas S. et al. Macular pigment optical density in a South Indian population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011; 52(11): 7910-7916, doi: 10.1167/iovs.11-7636
7. Kaya S., Weigert G., Pemp B. et al. Comparison of macular pigment in patients with age-related macular degeneration and healthy control subjects – a study using spectral fundus reflectance. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(5): e399-403, doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02423.x.

Changes in Macular Pigment Optical Density on the Background of Various Tamponade of the Vitreal Cavity in Proliferative Diabetic Retinopathy Surgery

Chuprov A. D.

Professor, Doctor of Medicine, Director

Kalanov M. R.

MD, PhD, Ophthalmologist

Kim V. L.

Head, Ophthalmology Department, Ophthalmologist

Firsov A. S.

Ophthalmologist

Orenburg branch of The S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution, Orenburg, Russian Federation

Corresponding Author: Kalanov M.R., e-mail: nauka@ofmntk.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Purpose. To determine dynamic changes of macular pigment optical density against the background of vitreal cavity tamponade with gas-air mixture and silicone oil during vitreoretinal intervention for proliferative diabetic retinopathy. **Material and methods.** 82 patients (82 eyes) with proliferative diabetic retinopathy were included in the study. The patients were divided into 2 groups: the first group consisted of 38 patients (38 eyes), who underwent vitrectomy with gas-air tamponade of vitreal cavity (16% hexafluoroethane C2F6, Acreole (ARCAD)), second group – 44 patients (44 eyes) with similar scope of surgery and silicone oil tamponade of vitreal cavity (5700 cSt, Oxane 10ml Syringe (Bausch&Lomb)). Control examinations with determination of macular pigment optical density were performed before treatment, 1, 3 and 6 months after vitreoretinal interventions. The observation period was 6 months. **Results.** In 1 month after vitreoretinal intervention in the first group of patients there was a significant increase in the optical density of macular pigment in 1.1 times, in the second group - in 1.26 times, respectively ($p < 0.01$ in comparison with the data before treatment). After 3 months, there was an increase of this index by 1.07 times in the first group, with its decrease by 1.02 times in patients of the 2nd group ($p < 0.01$ compared with data 1 month after surgery). In 6 months after surgical treatment, the average macular pigment optical density increased 1.5 times in first group ($p < 0.01$ compared with data before surgery) and was 1.09 times higher compared with the results obtained in the second study group ($p < 0.01$). This parameter also significantly increased in second group of patients by 1.43 times ($p < 0.01$ to the data before surgery). **Conclusion.** After vitreoretinal intervention, in all cases there was a significant increase average index of macular pigment optical density, regardless of the used tamponade of the vitreal cavity. However, in the group with gas-air tamponade, this parameter was significantly higher in comparison with the data obtained in the group with silicone oil tamponade, and after its removal.

Keywords: macular pigment optical density, proliferative diabetic retinopathy, vitreoretinal intervention, vitreal cavity tamponade, gas-air mixture, silicone oil

References

1. Ogurtsova K., Guariguata L., Barengo N.C. et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109118, doi: 10.1016/j.diabres.2021.109118
2. Sdobnikova S.V., Sdobnikova L.E. Vitrektomiya – metod vybora pri lechenii proliferativnoy diabeticeskoy retinopatii v sochetanii s diffuznym makulyarnym otekom. [Vitreotomy as a method of choice in treatment of proliferative diabetic retinopathy combined with a diffuse macular edema.] *Tochka zreniya. Vostok–Zapad [Point of view. East-West]* 2018; 2: 35-38. (In Russ.)

3. Bikbov M.M., Faizrakhmanov R.R., Yarmukhametova A.L., Kalanov M.R. Sovremennye podkhody k khirurgicheskomu lecheniyu proliferativnoy diabeticheskoy retinopatii. [Modern approaches to surgical treatment of proliferative diabetic retinitis.] *Meditsinskiy al'manakh [Medical almanac]* 2015; 1(36): 86-89. (In Russ.)
4. Bikbov M.M., Zaynullin R.M., Fayzrakhmanov R.R. Izmenenie opticheskoy plotnosti makulyarnogo pigmenta kak pokazatel' formirovaniya diabeticheskogo makulyarnogo oteka. [Macular pigment optical density alteration as an indicator of diabetic macular edema development] *Sovremennye tekhnologii v meditsine [Modern technologies in medicine]* 2015; 7(3): 73-76. (In Russ.)
5. Chucair A.J., Rotstein N.P., Sangiovanni J.P. et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007; 48(11): 5168-5177, doi: 10.1167/iavs.07-0037
6. Raman R., Rajan R., Biswas S. et al. Macular pigment optical density in a South Indian population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011; 52(11): 7910-7916, doi: 10.1167/iavs.11-7636
7. Kaya S., Weigert G., Pemp B. et al. Comparison of macular pigment in patients with age-related macular degeneration and healthy control subjects – a study using spectral fundus reflectance. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(5): e399-403, doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02423.x.

Валидирование разработанной методики определения карбамазепина в сыворотке крови и моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием с применением абсолютной градуировки

Хабиева Н. А.^{1,3}

заведующий отделением¹; ассистент, кафедра клинической диагностики с курсом педиатрии³

Люст Е. Н.²

к.ф.н., доцент, кафедра токсикологической химии²

Тимерзянов М. И.^{1,3}

д.м.н., доцент, начальник¹; заведующий, кафедра профилактической медицины³

1 – ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пермь, Российская Федерация

3 – Институт фундаментальной медицины и биологии, ФГАО ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет», Казань, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Хабиева Наталья Александровна; e-mail:

Habieva.Nataliya@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для пациентов, проходящих лечение карбамазепином, измерение его концентрации в сыворотке крови и в моче может быть целесообразным для руководства при лечении. **Цель.** Валидировать разработанную методику количественного определения карбамазепина в сыворотке крови и моче. **Материалы и методы исследования.** В данной работе в качестве объектов исследования использованы биологические жидкости (сыворотка крови и моча). Количественное определение карбамазепина проводили в диапазоне концентраций от 0,50 до 50,0 мкг/мл на высокоэффективном жидкостном хроматографе с диодно-матричным детектированием (Agilent Technologies 1200) методом абсолютной калибровки. Для оценки линейности построены градуировочные графики и проведен обратный перерасчет концентраций модельных смесей. На основании данных анализа образцов определена правильность и прецизионность разработанной методики. **Результаты исследования и их обсуждение.** Градуировочные зависимости для сыворотки крови и мочи в диапазоне концентраций карбамазепина 0,5 – 50,0 мкг/мл линейны. Обратный перерасчет концентраций по калибровочному графику показал, что отклонения концентраций карбамазепина от фактических значений не превышали 15%. Предел количественного определения – 0,5 мкг/мл. При валидировании методики рассчитанные величины относительного стандартного отклонения не превышают 6%, относительной погрешности – 10,2%. Специфичность метода в отношении карбамазепина была подтверждена отсутствием мешающих определению пиков на хроматограммах относительно «холостых» проб. **Заключение.** Полученные результаты исследований показали, что методика определения является чувствительной, точной, обеспечивает аналитический диапазон измерений от 0,5 до 50,0 мкг/мл с удовлетворительной экспрессностью работ. Методика обеспечивают практическое решение для терапевтического мониторинга содержания карбамазепина, определения его концентрации в судебно-химической практике.

Ключевые слова: карбамазепин, терапевтический мониторинг, судебно-медицинская токсикология, сыворотка крови, моча, валидация, абсолютная градуировка

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-8-17

Для цитирования: Хабиева Н. А., Люст Е. Н., Тимерзянов М. И. Валидирование разработанной методики определения карбамазепина в сыворотке крови и моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием с применением абсолютной градуировки. *Медицина* 2024; 12(2): 8-17

Введение

Карбамазепин – трициклическое липофильное соединение, являющееся противоэпилептическим препаратом первого выбора для лечения простых и сложных парциальных припадков. Сообщалось, что терапевтические концентрации составляют 4-12 мкг/мл, хотя могут возникать значительные колебания [7]. Терапевтический мониторинг карбамазепина в сыворотке крови может быть полезен для корректировки режима лечения, для помощи в диагностике клинической токсичности и для судебно-медицинской токсикологии.

В структуре судебно-химических исследований второе место после наркотических средств занимают лекарственные и психотропные вещества, в том числе и карбамазепин. Для его идентификации рекомендованы реакции окрашивания, хроматография в тонком слое сорбента, флюоресцентно-поляризационный иммуноанализ, спектрофотометрия, хромато-масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), показана возможность применения ВЭЖХ с масс-селективным детектором для подтверждения наличия карбамазепина в биологическом материале [1,2,6].

В литературе предложены стратегии определения карбамазепина в цельной крови, сыворотке крови, плазме крови, моче методами газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, которые можно использовать без технических изменений для общего скрининга, для терапевтического мониторинга лекарств и для рутинных анализов биологических образцов в клинических лабораториях [3,4]. Представлены методики с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с различными вариантами детектирования, в том числе определение карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида при совместном присутствии в сыворотке крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС [4].

В зарубежной литературе приведены различные методики определения карбамазепина, в частности с использованием хроматографии. Опубликованы данные об определении карбамазепина методом ВЭЖХ, спектрофториметрии, газожидкостной хроматографии, планарной хроматографии, совмещение сорбционной экстракции и ВЭЖХ с УФ-детекцией. Кроме того, методы жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии были зарегистрированы для обнаружения карбамазепина и его метаболитов в водной среде и в плазме [7,8,9].

В литературных источниках приведены различные условия определения карбамазепина. Автор Хабиева Н.А. с соавторами разработали условия пробоподготовки и исследования карбамазепина методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для фармацевтических испытаний, терапевтического мониторинга, химико-токсикологических и судебно-химических исследований, анализа вещественных доказательств [5]. Кроме того, разработанная методика валидационно оценена с получением удовлетворительных результатов.

Материалы и методы исследования

Субстанция карбамазепин предоставлена АО «АЛСИ Фарма».

Работа выполнена на базе судебно-химического отделения ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ РТ».

В исследовании использовали высокоэффективный жидкостной хроматограф, оснащенный диодно-матричным детектором (Agilent Technologies 1200). Подвижная фаза – фосфатный буферный раствор (рН 3) и ацетонитрил (60:40), скорость потока – 1,0 мл/мин. Разделение осуществляли с использованием колонки ZORBAX SB-C18 (4,6 x 250 мм x 5 мкм), температура термостата колонки: 40°C. Выходящий из колонки поток контролировали при 230 нм. Объем вводимой пробы – 20 мкл.

Первоначально готовили исходный раствор карбамазепина с концентрацией 1000 мкг/мл, из которого получали рабочие растворы с концентрацией карбамазепина 500,0 (А); 250,0 (В); 125,0 (С); 50,0 (D); 25,0 (Е), 12,5 (F), 5,0 (G) мкг/мл.

Для приготовления модельных смесей с целью установления линейности, правильности и прецизионности методики к 100 мкл каждого из рабочих растворов добавляли 900 мкл сыворотки крови, к 0,5 мл каждого из рабочих растворов добавляли 4,5 мл мочи. Концентрации карбамазепина в модельных смесях сыворотки крови и мочи составили 50,0 (А); 25,0 (В); 12,5 (С); 5,0 (D); 2,5 (Е), 1.25 (F), 0,5 (G) мкг/мл.

Готовили по три серии градуировочных растворов карбамазепина с использованием сыворотки крови и мочи.

Пробоподготовка модельных смесей к исследованию:

По 250 мкл каждой модельной смеси сыворотки помещали в центрифужную пробирку типа Эппендорф, добавляли 50 мкл водного раствора гидроксида аммония (10%), 1000 мкл хлороформа. Содержимое пробирки встряхивали на лабораторном шейкере со скоростью 1500 об/мин в течение 5 минут, затем центрифугировали 5 минут при 10 000 об/мин. Отбирали 800 мкл хлороформного экстракта и переносили в хроматографическую виалу. Экстракт выпаривали в токе азота, сухой остаток растворяли в 250 мкл подвижной фазы.

По 1000 мкл каждой модельной смеси мочи помещали в центрифужную пробирку типа Эппендорф, добавляли 100 мкл водного раствора аммония гидроксида 10%, 1000 мкл хлороформа. Содержимое пробирки встряхивали на лабораторном шейкере со скоростью 1500 об/мин в течение 5 минут, затем центрифугировали 5 минут при 5000 об/мин. Отбирали 800 мкл хлороформного экстракта и переносили в хроматографическую виалу. Экстракт выпаривали в токе азота, сухой остаток растворяли в 250 мкл подвижной фазы.

Градуировочные графики строили в зависимости площади пика карбамазепина от количества вещества. Специфичность методики оценивали при исследовании извлечений «холостых» образцов человеческой сыворотки, а также сыворотки крови и мочи, полученных от лабораторных животных (крыс). Правильность и прецизионность оценивали на всем диапазоне концентраций. Готовили по три образца проб для каждого уровня концентраций. Определение проводили в течение 6 аналитических циклов (дней).

Результаты и их обсуждение

Метод ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием был выбран в качестве простого, быстрого и эффективного метода разделения для определения карбамазепина. В ходе обширных предварительных экспериментов была протестирована серия водных подвижных фаз с различными значениями pH. Наилучшие результаты получены при использовании фосфатного буферного раствора (pH 3) и ацетонитрила (60:40) [5]. Определяли специфичность метода путем изучения воздействия эндогенных веществ сыворотки крови и мочи при хроматографировании целевого вещества. На хроматограммах отсутствуют посторонние мешающие пики со временами удерживания, соответствующими карбамазепину. Таким образом, методика является специфичной относительно карбамазепина, компоненты биологической матрицы (сыворотка, моча) не мешают его хроматографическому определению. На рис. 1 представлена хроматограмма «холостой» пробы сыворотки крови. На рис. 2 представлена хроматограмма извлечений из сыворотки крови с концентрацией карбамазепина 5,0 мкг/мл.

Рис. 1. Хроматограмма «холостой» пробы сыворотки крови.

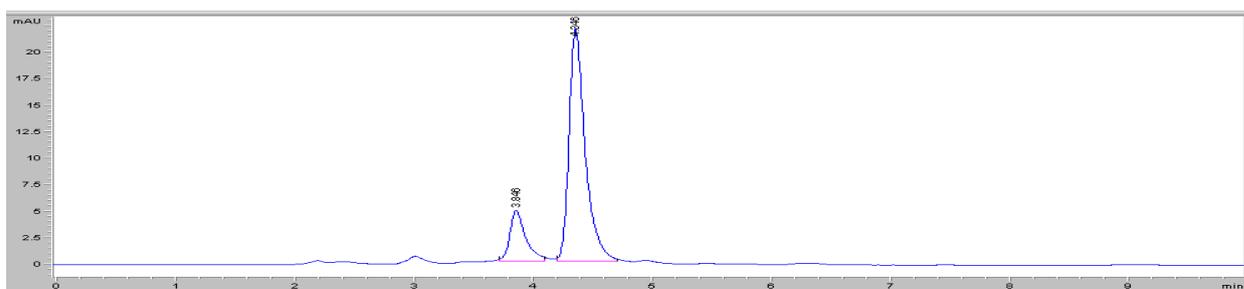
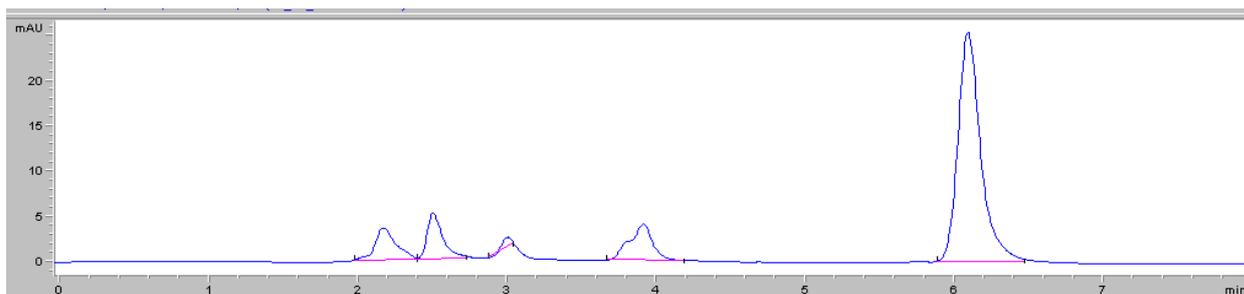


Рис. 2. Хроматограмма извлечения из сыворотки крови с концентрацией карбамазепина 5,0 мкг/мл (время удерживания карбамазепина – 6,1 мин).



Для оценки линейности разработанной методики построены градуировочные графики зависимости площади пика карбамазепина от количества вещества, каждая точка на графиках получена как результат 3-х хроматографических определений.

Градуировочные графики отражали удовлетворительную линейность анализа в диапазоне концентраций 0,5–50 мкг/мл. Градуировочная зависимость для модельных смесей сыворотки крови описывается уравнением $Y = 55,00666 \times X + 2,58652$ (где Y – площадь пика карбамазепина, X – концентрация карбамазепина, мкг/мл). Коэффициент корреляции R^2 составил 0,99979 (рис. 3). Для модельных смесей мочи получено уравнение $Y = 209,76600 \times X + 30,10950$ (где Y – площадь пика карбамазепина, X – концентрация карбамазепина, мкг/мл), коэффициент корреляции R^2 составил 0,99948 (рис. 4).

Рис. 3. Градуировочный график определения карбамазепина в сыворотке крови (модельные смеси; ось X – концентрация карбамазепина, мкг/мл, ось Y – площадь хроматографического пика).

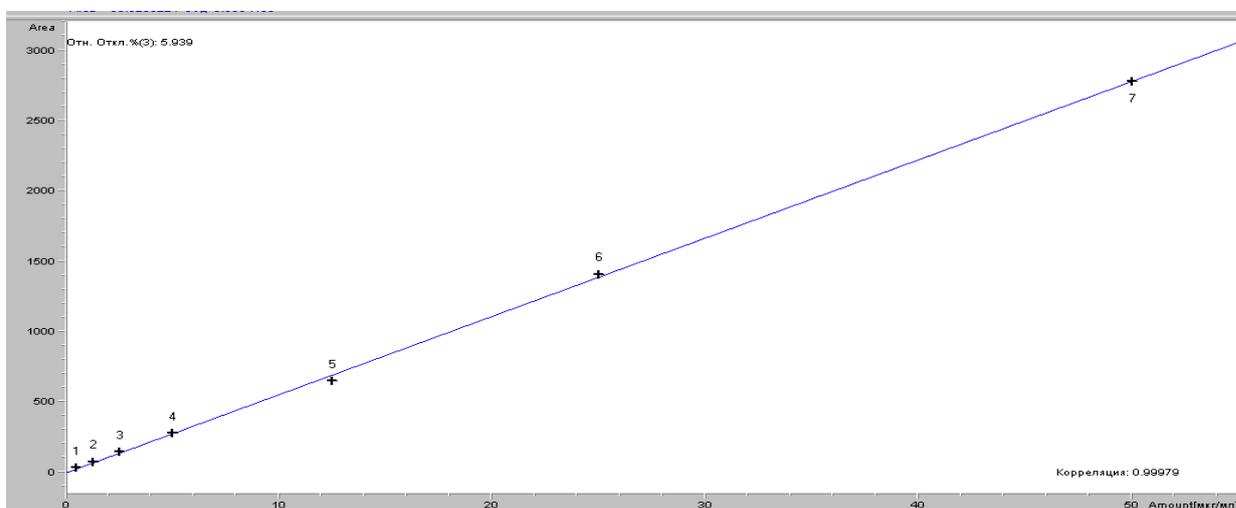
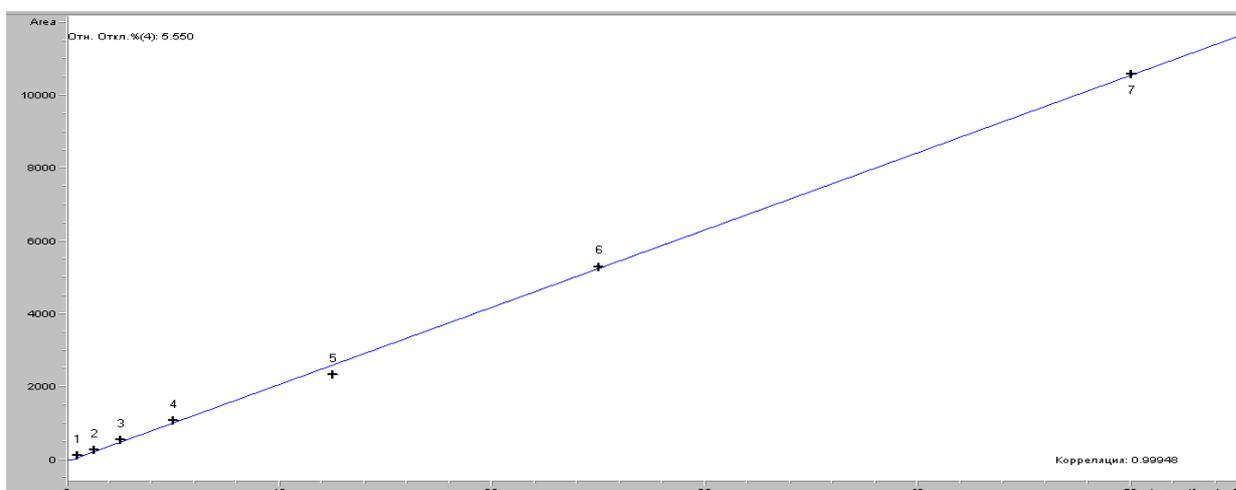


Рис. 4. Градуировочный график определения карбамазепина в моче (модельные смеси; ось X – концентрация карбамазепина, мкг/мл, ось Y – площадь хроматографического пика).



Произведен обратный перерасчет концентраций модельных смесей по калибровочному графику. Отклонения полученных значений концентраций карбамазепина от фактических значений не превышают 15%, что соответствует нормам действующих руководств по валидации биоаналитических методик.

Правильность и прецизионность в условиях повторяемости (сходимость) разработанной методики определяли на основании данных анализа образцов для контроля – модельных смесей карбамазепина в сыворотке крови и моче с концентрацией 0,5 мкг/мл, 1,25 мкг/мл, 2,5 мкг/мл, 5,0 мкг/мл, 12,5 мкг/мл, 25,0 мкг/мл, 50,0 мкг/мл. Пробоподготовка образцов проводилась в строгом соответствии с разработанными методиками. Полученные извлечения хроматографировали не менее 3 раз. Анализ выполняли в течение 6 аналитических циклов. На основании полученных результатов количественного определения образцов для контроля рассчитывали величины относительного стандартного отклонения для оценки прецизионности и относительной величины погрешности для оценки правильности. В таблице 1 и таблице 2 представлены метрологические характеристики методики.

Таблица 1. Правильность и прецизионность в условиях повторяемости методики определения карбамазепина в сыворотке крови методом ВЭЖХ (модельные смеси сыворотки крови (n=6)).

| Концентрация карбамазепина в модельной смеси, мкг/мл | | | | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|--|--|
| 0,50 | 1,25 | 2,5 | 5,0 | 12,5 | 25,0 | 50,0 |
| Рассчитанная концентрация (среднее значение для 6 аналитических циклов), мкг/мл | | | | | | |
| 0,539 | 1,31 | 2,60 | 5,37 | 11,27 | 22,74 | 51,68 |
| 0,548 | 1,36 | 2,40 | 5,01 | 11,89 | 23,53 | 50,77 |
| 0,538 | 1,29 | 2,66 | 5,02 | 12,93 | 22,53 | 51,90 |
| 0,564 | 1,36 | 2,51 | 5,14 | 13,14 | 23,84 | 53,83 |
| 0,517 | 1,37 | 2,62 | 5,18 | 13,07 | 23,73 | 52,86 |
| 0,528 | 1,34 | 2,57 | 5,03 | 12,65 | 21,99 | 53,81 |
| Генеральное среднее | | | | | | |
| 0,539 | 1,34 | 2,56 | 5,13 | 12,49 | 23,06 | 52,48 |
| Стандартное отклонение (SD) | | | | | | |
| 0,016 | 0,03 | 0,09 | 0,14 | 0,75 | 0,75 | 1,24 |
| Относительное стандартное отклонение RSD (%) | | | | | | |
| 2,97 | 2,24 | 3,51 | 2,73 | 6,02 | 3,25 | 2,36 |
| Относительная погрешность (%) | | | | | | |
| 7,80 | 2,50 | 3,82 | 2,84 | 6,32 | 7,76 | 4,96 |
| Доверительный интервал, мкг/мл | | | | | | |
| 0,539 ± 0,020 (от 0,519 до 0,559) | 1,34 ± 0,05 (от 1,29 до 1,39) | 2,56 ± 0,10 (от 2,46 до 2,66) | 5,13 ± 0,15 (от 4,98 до 5,28) | 12,49 ± 0,79 (от 11,70 до 13,28) | 23,06 ± 0,79 (от 22,27 до 23,85) | 52,48 ± 1,30 (от 51,18 до 53,78) |

Таблица 2. Правильность и прецизионность в условиях повторяемости методики определения карбамазепина в моче методом ВЭЖХ (модельные смеси мочи (n=6)).

| Концентрация карбамазепина в модельной смеси, мкг/мл | | | | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|--|--|
| 0,50 | 1,25 | 2,5 | 5,0 | 12,5 | 25,0 | 50,0 |
| Рассчитанная концентрация (среднее значение для 6 аналитических циклов), мкг/мл | | | | | | |
| 0,562 | 1,31 | 2,74 | 5,22 | 12,20 | 23,63 | 51,76 |
| 0,556 | 1,31 | 2,53 | 5,44 | 12,52 | 25,60 | 50,54 |
| 0,547 | 1,30 | 2,64 | 4,88 | 12,69 | 25,74 | 51,09 |
| 0,534 | 1,29 | 2,58 | 5,02 | 12,81 | 25,67 | 49,17 |
| 0,560 | 1,35 | 2,67 | 5,23 | 13,17 | 22,93 | 50,29 |
| 0,548 | 1,32 | 2,42 | 4,88 | 11,82 | 25,58 | 49,97 |
| Генеральное среднее | | | | | | |
| 0,551 | 1,31 | 2,60 | 5,11 | 12,54 | 24,86 | 50,47 |
| Стандартное отклонение (SD) | | | | | | |
| 0,01 | 0,02 | 0,11 | 0,22 | 0,47 | 1,24 | 0,89 |
| Относительное стандартное отклонение RSD (%) | | | | | | |
| 1,81 | 1,53 | 4,25 | 4,30 | 3,75 | 4,99 | 1,76 |
| Относительная погрешность (%) | | | | | | |
| 10,20 | 4,80 | 3,60 | 2,20 | 3,97 | 5,25 | 1,87 |
| Доверительный интервал, мкг/мл | | | | | | |
| 0,551 ± 0,010 (от 0,541 до 0,561) | 1,31 ± 0,02 (от 1,29 до 1,34) | 2,60 ± 0,12 (от 2,48 до 2,72) | 5,11 ± 0,23 (от 4,88 до 5,34) | 12,54 ± 0,50 (от 12,04 до 13,04) | 24,86 ± 1,30 (от 23,56 до 26,16) | 50,47 ± 0,94 (от 49,53 до 51,41) |

Рассчитанные величины относительного стандартного отклонения не превышают 6%, относительной погрешности – не превышают 10,2%, что свидетельствует о соответствии разработанной методики требованиям, которые предъявляются к биоаналитическим методикам и об отсутствии систематических ошибок.

Результаты исследований показали линейность в диапазоне от 0,5 до 50,0 мкг/мл, приемлемые правильность и прецизионность для всех проанализированных концентраций, открываемость в среднем составила для модельных смесей сыворотки крови 102,3%, модельных смесей мочи 103,0%.

Предел количественного определения карбамазепина при использовании разработанных методик для сыворотки крови и мочи составил 0,5 мкг/мл. Специфичность метода в отношении карбамазепина была установлена отсутствием каких-либо соэлюированных веществ на хроматограммах. Методика может быть применена для качественного и количественного определения карбамазепина в биологических жидкостях.

Заключение

Разработанная методика ВЭЖХ-определения карбамазепина является быстрой, чувствительной и специфичной. Правильность и прецизионность методики находятся в пределах допустимого диапазона. Простота метода и высокая чувствительность делают эту технику особенно привлекательной для количественной оценки карбамазепина как в растворе, так и в сыворотке крови и в моче. Метод может быть легко адаптирован к рутинному анализу контроля качества, а также может быть использован при производстве судебно-химических экспертиз в судебно-медицинской практике.

Литература

1. Барсегян С.С., Красицкая Е.Л. Определение карбамазепина при судебно-химическом исследовании с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии. Труды VII Всероссийского съезда судебных медиков (Москва, 21-24 октября 2013 г.). Т. 2. Москва, 2013. С. 122-125.
2. Вергейчик Т.Х., Шабалин С.В. Определение карбамазепина в трупном материале с использованием производной спектрофотометрии. *Судебно-медицинская экспертиза* 1993; 36(1): 32-34.
3. Пирогов А.В., Гандлевский Н.А., Васильева А.А. и др. Высокочувствительное определение карбамазепина, окскарбазепина, идентификация продуктов их деградации в вещественных доказательствах и в трупном материале печени человека методом ГХ-МС. *Журнал аналитической химии* 2023; 78(6): 546-558.
4. Родина Т.А., Мельников Е.С., Соколов А.В. и др. Методика одновременного определения карбамазепина и карбамазепин-10,11-эпоксида методом ВЭЖХ-МС/МС. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств* 2015; (4): 20-25.
5. Хабиева Н.А., Люст Е.Н., Тимерзянов М.И. Разработка методики определения карбамазепина на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием. *Судебно-медицинская экспертиза* 2024; 67(1): 25-28, doi: 10.17116/sudmed20246701125
6. Шабалин С.В., Вергейчик Т.Х. Методика изолирования карбамазепина из трупного материала и определение его методом флуоресцентно-поляризационного иммуноанализа. *Судебно-медицинская экспертиза* 1993; 36(4): 29-30.
7. Chen R., Ershad M., Cruz M., et al. Carbamazepine Toxicity Masquerading as Complex Febrile Seizures in a Pediatric Patient. *Case Reports in Emergency Medicine* 2020; Article ID 1790310, doi: 10.1155/2020/1790310
8. Ghafghazia Sh., Zanjania T.M., Vosough M., et al. Interference-free Determination of Carbamazepine in Human Serum Using High Performance Liquid Chromatography: A Comprehensive Research with Three-way Calibration Methods. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2017; 16(1): 120-131.
9. Jaouania R., Dellalia M., Mouneyracb C., et al. Assessment of carbamazepine acute toxicity in the cockle *Cerastoderma edule* through chemical, physiological and biochemical tools. *Brazilian Journal of Biology* 2022; 82: e247035, doi: 10.1590/1519-6984.247035

Validation of the Developed Method for the Determination of Carbamazepine in Blood Serum and Urine by High-Performance Liquid Chromatography with Diode-Matrix Detection Using Absolute Calibration

Khabieva N. A.^{1,3}

Department Head¹; Assistant, Chair for Clinical Diagnostics with a course in Pediatrics³

Lyust E. N.²

Ph.D., Associate Professor, Chair for Toxicological Chemistry²

Timerzyanov M. I.^{1,3}

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head¹; Head, Chair for Preventive Medicine³

1 – Republican Bureau of Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

2 – Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of Russia, Perm, Russian Federation

3 – Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russian Federation

Corresponding Author: Khabieva Nataliya; **e-mail:** Khabieva.Nataliya@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

For patients undergoing carbamazepine treatment, measuring its concentration in serum and urine may be appropriate to guide treatment. **Objective.** To validate the developed technique for the quantitative determination of carbamazepine in blood serum and urine. **Materials and methods.** In the work, biological fluids (blood serum and urine) were used as research objects. Quantitative determination of carbamazepine was carried out in the concentration range from 0,50 to 50,0 mcg/ml on a high-performance liquid chromatograph with diode-matrix detection (Agilent Technologies 1200) by absolute calibration method. To assess linearity, calibration graphs were constructed and the concentrations of the model mixtures were recalculated. The correctness and precision of the developed methodology was determined on the basis of sample analysis data. **Results of the study and their discussion.** The calibration dependences for blood serum and urine in the range of carbamazepine concentrations of 0,5 – 50,0 mcg/ml are linear. Reverse recalculation of concentrations according to the calibration schedule showed that the deviations of carbamazepine concentrations from the actual values did not exceed 15%. The limit of quantification was 0,5 mcg/ml. At validation of the method, the calculated values of the relative standard deviation do not exceed 6%, relative error – 10,2%. Specificity of the method in relation to carbamazepine was confirmed by the absence of peaks interfering with the determination of chromatograms relative to "blank" samples. **Conclusion.** The obtained results showed that the method of determination is sensitive, accurate, provides analytical range of measurement from 0,5 to 50,0 mcg/ml with satisfactory expressiveness of work. The technique provides a practical solution for therapeutic monitoring of carbamazepine content, determination of its concentration in forensic chemical practice.

Keywords: carbamazepine, therapeutic monitoring, forensic toxicology, blood serum, urine, validation, absolute calibration

References

1. Barsegyan S.S., Krasickaya E.L. Opredelenie karbamazepina pri sudebno-himicheskom issledovanii s primeneniem vysokoeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii. [Determination of carbamazepine in a forensic chemical study using high-performance liquid chromatography]. Trudy VII Vserossijskogo s«ezda sudebnyh medikov. [Proceedings of the VII All-Russian Congress of Forensic Physicians]. Moscow, 2013. Vol. 2. P. 122-125. (In Russ.)
2. Vergeychik T.H., Shabalin S.V. Opredelenie karbamazepina v trupnom materiale s ispol'zovaniem proizvodnoj spektrofotometrii. [Determination of carbamazepine in cadaveric material using derivative

- spectrophotometry]. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]* 1993; 36(1); 32-34. (In Russ.)
3. Pirogov A.V., Gandlevskij N.A., Vasil'eva A.A., et al. Vysokochuvstvitel'noe opredelenie karbamazepina, okskarbazepina, identifikaciya produktov ih degradacii v veshchestvennyh dokazatel'stvah i v trupnom materiale pecheni cheloveka metodom GH-MS. [Highly sensitive determination of carbamazepine, oxcarbazepine, identification of their degradation products in physical evidence and in human liver cadaver material by GC-MS method]. *Zhurnal analiticheskoy himii [Journal of Analytical Chemistry]* 2023; 78(6): 546-558. (In Russ.).
4. Rodina T.A., Melnikov E.S., Sokolov A.V., et al. Metodika odnovenennogo opredeleniya karbamazepina i karbamazepin-10,11-epoksida metodom VEZHKH-MS/MS. [The method of simultaneous determination of carbamazepine and carbamazepine-10.11-epoxide by HPLC-MS/MS]. *Vedomosti nauchnogo centra ekspertisy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulatornye issledovaniya i ekspertisa lekarstvennyh sredstv [Bulletins of the Scientific Centre for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and expertise of medicinal products]* 2015; (4): 20-25 (In Russ.)
5. Habieva N.A., Lyust E.N., Timerzyanov M.I. Razrabotka metodiki opredeleniya karbamazepina na osnove vysokoeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii s diodno-matrichnym detektirovaniem. [Development of a method for the determination of carbamazepine based on high-performance liquid chromatography with diode-matrix detection]. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza. [Forensic medical examination]* 2024; 67(1); 25-28, doi: 10.17116/sudmed20246701125 (In Russ.)
6. Shabalin S.V., Vergeychik T.H. Metodika izolirovaniya karbamazepina iz trupnogo materiala i opredelenie ego metodom flyuorescentno-polyarizacionnogo immunoanaliza. [The method of isolating carbamazepine from cadaveric material and determining it by fluorescence-polarization immunoassay.] *Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]* 1993; 36(4): 29-30. (In Russ.)
7. Chen R., Ershad M., Cruz M., et al. Carbamazepine Toxicity Masquerading as Complex Febrile Seizures in a Pediatric Patient. *Case Reports in Emergency Medicine* 2020; Article ID 1790310, doi: 10.1155/2020/1790310
8. Ghafghazia Sh., Zanjania T.M., Vosough M. and others. Interference-free Determination of Carbamazepine in Human Serum Using High Performance Liquid Chromatography: A Comprehensive Research with Three-way Calibration Methods. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2017; 16(1): 120-131.
9. Jaouania R., Dellalia M., Mouneyracb C., et al. Assessment of carbamazepine acute toxicity in the cockle *Cerastoderma edule* through chemical, physiological and biochemical tools. *Brazilian Journal of Biology* 2022; 82: e247035, doi: 10.1590/1519-6984.247035

Использование некоторых расчетных гематологических показателей для диагностики железодефицитных состояний у детей

Мошев А. В.

врач клинической лабораторной диагностики

Сычик Е. В.

врач высшей категории

*ГАУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр»,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

Автор для корреспонденции: Мошев Антон Викторович; **e-mail:** kinger1@mail2000.ru

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Железодифицитные состояния имеют множество опасных последствий, особенно в детском возрасте. Целью статьи является оценка диагностической значимости некоторых новых расчетных гематологических параметров (low hemoglobin density) при диагностике ЖДС. Исследование проводилось на биологическом материале пациентов, проходивших обследование в ОКДЦ с применением стандартных гематологических, биохимических и иммунологических методик. Полученные результаты говорят о высокой диагностической ценности этого показателя.

Ключевые слова: железодифицитные состояния, пониженная плотность гемоглобина

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-18-24

Для цитирования: Мошев А. В., Сычик Е. В. Использование некоторых расчетных гематологических показателей для диагностики железодефицитных состояний у детей. *Медицина* 2024; 12(2): 18-24

Введение

К железодефицитным состояниям (ЖДС) относятся состояния, вызванные недостатком общего железа в теле человека. Одним из самых клинически значимых частных случаев проявления ЖДС является железодефицитная анемия (ЖДА), однако это состояние не развивается молниеносно, ему предшествует латентный дефицит железа (ЛДЖ). Железодефицитная анемия характеризуется снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, что приводит к нарушению образования гемоглобина и эритроцитов и трофическим нарушениям в тканях. Для латентного дефицита железа характерно истощение депо железа при неизменном уровне гемоглобина [6].

ЖДА и ЛДЖ занимают ведущее место в структуре заболеваемости системы кроветворения, составляя (по различным данным) от 25 до 50%. Экспертами ВОЗ было показано, что анемия чаще встречается в развивающихся странах и наиболее подвержены анемии две группы населения – дети раннего возраста и беременные женщины, это происходит из-за повышенной потребности этих групп в железе. В России были утверждены клинические

рекомендации «Железодефицитная анемия», где были отражены этиология, классификация, дифференциальная диагностика, алгоритм обследования пациентов с латентным дефицитом железа, ЖДА и профилактические аспекты [6]. Биологическая ценность железа связана с его участием в процессах дыхания, кроветворения, иммунных и окислительно-восстановительных реакциях. Потребность в железе во время беременности резко возрастает по мере увеличения объема крови матери, роста и развития плода. Быстро развивающийся мозг плода и ребенка подвержен особому риску дефицита железа, что может приводить к развитию аутизма, шизофрении и аномальной структуры. Дети с дефицитом железа имеют нарушенную распознающую память, медленную скорость обработки информации и более слабые когнитивные связи, которые сохраняются, несмотря на постнатальное восполнение запасов железа до нормы [2,5,9].

Традиционная диагностика ЖДС предполагает проведение общего анализа крови (ОАК), а также определение в сыворотке крови концентраций железа, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки и коэффициента насыщения трансферрина [6,7,8,14]. Определение концентрации ферритина, хотя и считается «золотым стандартом» диагностики железодефицитных состояний, не лишено недостатков, поскольку ферритин является одновременно чувствительным белком острой фазы, таким образом, повышение концентрации ферритина при воспалении любого генеза маскирует дефицит железа. Концентрация трансферрина уменьшается при дефиците субстратов белкового синтеза и ограничении синтетических процессов в силу разных причин, поэтому также не отличается специфичностью [1,3,4,8]. Таким образом, несмотря на сложившуюся традицию обследования больных с подозрением на анемию, лабораторная оценка статуса железа далека от совершенства. Повреждение тканей разного генеза, воспаление, болевой синдром, неопластические процессы, сопутствующие эндокринно-метаболические реакции, дефицит тех или иных витаминов, элементов – все эти факторы могут присутствовать в разной степени и в разных сочетаниях [3,5,8]. В связи с этим обращают на себя внимание новые расчетные показатели ОАК. В число таких показателей, предоставляемых современными гематологическими анализаторами, входит low hemoglobin density (LHD).

LHD% рассчитывается на основе средней концентрации гемоглобина в клетках (MCHC) с использованием математического сигмовидного преобразования. Как и MCHC, LHD% говорит о наличии железа в течение предшествующих 90-120 дней и гемоглобинизации зрелых эритроцитов (эритроцитов). Согласно литературным данным, применение LHD и microcytic anemia factor (MAF) позволяет диагностировать ЖДС на более раннем этапе без применения трудоёмких и дорогостоящих методов исследования [10,12,13].

Исходя из вышеизложенного, целью этой работы является оценка возможности применения параметра LHD в диагностике ЖДС у детей.

Материалы и методы

Исследование носит наблюдательный характер. Материалом для данного исследования послужили результаты исследований 242 пациентов, проходивших обследование в ОКДЦ.

В исследование были включены данные не беременных пациентов без признаков воспалительных реакций и онкологических заболеваний.

Определение всех гематологических показателей (включая LHD, гемоглобин) производилось на автоматическом гематологическом анализаторе Beckman Coulter Unicel DxH 800.

Определение сывороточного ферритина осуществлялось на автоматическом иммунохимическом анализаторе Beckman Coulter Unicel Dxl 800.

Определение сывороточного железа, ОЖСС, СРБ и коэффициента насыщения трансферрина осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 5800.

В соответствии с клиническими рекомендациями лабораторными признаками ЖДС принималось: снижение сывороточного железа менее 14 мкмоль/л, ОЖСС более 63 мкмоль/л, уровень сывороточного ферритина менее 12 мкг/л и коэффициент насыщения трансферрина менее 17%, нормальное содержание гемоглобина в соответствии с возрастом (табл. 1). Определение ферритина проводилось с обязательным определением СРБ, для исключения повышения ферритина вызванного острой фазой воспаления.

Таблица 1. Нормальная концентрация гемоглобина у детей

| Возраст | Концентрация Hb (в г/л), ниже которой диагностируется анемия |
|---------------|---|
| 0–14 дней | 145 |
| 15–28 дней | 120 |
| 1 мес – 5 лет | 110 |
| 6–11 лет | 115 |
| 12–14 лет | 120 |

Проверку нормальности распределения выборки проводили методом Колмогорова-Смирнова. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C25 и C75), достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни, при помощи пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Для оценки диагностической значимости исследуемых параметров был применен ROC анализ при помощи пакета прикладных программ MedCalc версии 22.009 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

Результаты

В результате анализа полученных лабораторных данных все пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с признаками ЖДС (n=44) и условно здоровые доноры (n=198). Все исследуемые параметры имели ненормальное распределение. Все измеряемые параметры, кроме гемоглобина, имели статистически значимые отличия между выделенными группами (табл. 2).

Таблица 2. Статистические показатели измеряемых параметров в обеих группах

| Параметр | пациенты с признаками ЖДС | | здоровые доноры | | p |
|-------------------|---------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|--------|
| | Me | Доверительный интервал | Me | Доверительный интервал | |
| LHD ¹ | 10,25 | 8,50-13,15 | 3,30 | 2,30-5,10 | <0.001 |
| Hb ² | 124,5 | 108,0-135,5 | 127,0 | 120,0-133,0 | 0,08 |
| Железо | 8,45 | 4,85-11,60 | 14,45 | 10,30-18,00 | <0.001 |
| Ферритин | 7,40 | 4,85-10,35 | 24,60 | 16,00-32,40 | <0.001 |
| ОЖСС ³ | 72,5 | 68,5-78,0 | 56,0 | 51,0-62,0 | <0.001 |
| КНТ ⁴ | 11,65 | 9,70-14,30 | 22,90 | 19,20-27,00 | <0.001 |

1 LHD - low hemoglobin density

2 Hb – гемоглобин

3 ОЖСС – общая железосвязывающая способность

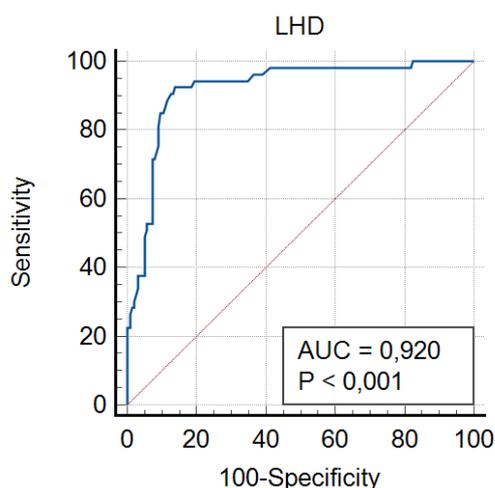
4 КНТ – коэффициент насыщения трансферрина

В результате проведенного ROC анализа были получены данные, представленные в табл. 3, а также построена ROC кривая (рис. 1).

Таблица 3. Результаты ROC анализа

| | |
|--------------------|--------|
| Порог | >6,2 |
| Чувствительность | 92,45% |
| Специфичность | 86,24% |
| Площадь под кривой | 0,92 |

Рис. 1. Кривая ROC анализа



Обсуждение результатов

Применение этого параметра при диагностике ЖДС может существенно облегчить и ускорить постановку диагноза, а, следовательно, значительно уменьшить количество и тяжесть последствий заболевания в детском возрасте. Так как LHD является расчетным тестом, и рассчитывается на основе МСНС, то его применение возможно не только на анализаторах Beckman Coulter, а практически при использовании любого автоматического гематологического анализатора. Также постановку диагноза существенно замедляет необходимость выполнения дорогостоящих, и часто недоступных, биохимических и иммунологических тестов. Необходимость взятия дополнительных образцов крови в детском возрасте также может приводить к дополнительным задержкам в постановке диагноза, например взятие недостаточного объема крови или повышенная вероятность гемолиза при использовании тонкой иглы требует повторного взятия материала без гарантии его качества. Следовательно, уменьшение необходимого объема крови приводит к более быстрой постановке диагноза

Полученные в нашем исследовании результаты говорят о очень высокой диагностической ценности LHD при постановке диагноза ЖДС.

Заключение

ЖДС в детском возрасте часто недодиагностируются и имеют существенные негативные последствия для здоровья ребенка. В нашем исследовании мы подтвердили высокую диагностическую ценность LHD для скорейшей постановки диагноза ЖДС.

Литература

1. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед. 2001. 168 с.
2. Балашова Е.А., Шадрин И.Л., Погодина А.А. Влияние дефицита железа на память и внимание мальчиков-подростков. *Современные проблемы науки и образования* 2022; (3): 112.
3. Смирнова Л.А. Дефицит железа: биология, критерии диагноза, эффективность терапии. *Медицинские новости* 2013; (5): 16-20.
4. Струтынский А.В. Железодефицитные анемии. Диагностика и лечение. *Трудный пациент* 2013; 11(12): 38-43.
5. Самороднова Е.А. Железодефицитные состояния у детей: современные аспекты проблемы, возможности первичной профилактики. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2022; (4): 302-308, doi: 10.26442/26586630.2022.4.201960
6. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия», возрастная категория: взрослые, дети, утверждены Минздравом РФ 8.09.2021 [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1

7. Баранов И.И., Сальникова И.А., Нестерова Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2022; 10(2): 56-64. doi: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64.
8. Санакоева Л.П. Лабораторная диагностика железодефицитной анемии у подростков актуальные вопросы педиатрии. Материалы научно-практической краевой конференции с международным участием, посвященной 95-летию Городской детской клинической больницы № 3. Пермский национальный исследовательский политехнический университет. Пермь, 2018. С. 178-181.
9. Arija, V., Hernández-Martínez C., Tous M., Canals J., Guxens M., Fernández-Barrés S., Ibarluzea J., Babarro I., SolerBlasco R., Llop S., Vioque J., Sunyer J., Julvez J., Association of Iron Status and Intake During Pregnancy with Neuropsychological Outcomes in Children Aged 7 Years: The Prospective Birth Cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) Study. *Nutrients* 2019; 11(12): 2999.
10. Weimann A., Cremer M., Hernáiz-Driever P., Zimmermann M. Delta-He, Ret-He and a new diagnostic plot for differential diagnosis and therapy monitoring of patients suffering from various disease-specific types of anemia. *Clin Lab.* 2016; 62(4): 667-677, doi: 10.7754/clin.lab.2015.150830
11. Youssef M.A.M., Hassan E.S., Yasien D.G. Effect of iron deficiency anemia on language development in preschool Egyptian children. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 135: 110114, doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110114
12. Schoorl M., Schoorl M., Linssen J., et al. Efficacy of advanced discriminating algorithms for screening on iron-deficiency anemia and β -thalassemia trait: A multicenter evaluation. *Am J Clin Pathol.* 2012; 138(2): 300-304, doi: 10.1309/AJCP20UTTCAYKUDX
13. Urrechaga E. The new mature red cell parameter, low haemoglobin density of the Beckman-Coulter LH750: clinical utility in the diagnosis of iron deficiency. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2010; 32(1 Pt 1): e144-e150.
14. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 2020. Режим доступа: <https://www.who.int/publicationsMtem/9789240000124>

Use of Certain Calculated Hematological Parameters for the Diagnosis of Iron Deficiency Conditions in Children

Moshev A. V.

MD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics

Sychik E. V.

MD

Regional Consultative and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russian Federation

Corresponding author: Moshev Anton Viktorovich; **e-mail:** kinger1@mail2000.ru

Funding: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: None declared.

Abstract

Iron deficiency conditions have many dangerous consequences, especially in childhood. The purpose of the article is to assess the diagnostic significance of some new calculated hematological parameters (low hemoglobin density) in the diagnosis of abovementioned conditions. The study was carried out on biological material from patients undergoing examination at the Rostov-on-Don Regional Clinical and Diagnostic Centre using standard hematological, biochemical and immunological techniques. The results obtained indicate the high diagnostic value of the indicator.

Key words: iron deficiency conditions, low hemoglobin density

References

1. Vorobyov P.A. Anemicheskij sindrom v klinicheskoj praktike. [Anemic syndrome in clinical practice.] Moscow: N'yudiamed. 2001. (In Russ.)
2. Balashova E.A., Shadrina I.L., Pogodina A.A. Vliyanie deficita zheleza na pamyat' i vnimanie mal'chikov-podrostkov. [The effect of iron deficiency on memory and attention in adolescent boys.] *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]* 2022; (3): 112. (In Russ.)
3. Smirnova L.A. Deficit zheleza: biologiya, kriterii diagnoza, effektivnost' terapii. [Iron deficiency: biology, diagnostic criteria, effectiveness of therapy.] *Medicinskie novosti [Medical news]* 2013; (5): 16-20. (In Russ.)
4. Strutynskiy A.V. Zhelezodeficitnye anemii. Diagnostika i lechenie. [Iron deficiency anemia. Diagnosis and treatment.] *Trudnyj pacient [Difficult patient]* 2013; 11(12): 38-43. (In Russ.)
5. Samorodnova E.A. Zhelezodeficitnye sostoyaniya u detej: sovremennye aspekty problemy, vozmozhnosti pervichnoj profilaktiki. [Iron deficiency conditions in children: modern aspects of the problem, possibilities of primary prevention.] *Pediatrics. Consilium Medicum [Pediatrics. Consilium Medicum]* 2022; (4): 302-308, doi: 10.26442/26586630.2022.4.201960 (In Russ.)
6. Klinicheskie rekomendacii «Zhelezodeficitnaya anemiya», vozrastnaya kategoriya: vzroslye, deti, utverzhdeny Minzdravom RF 8.09.2021. [Clinical recommendations “Iron deficiency anemia”, age category: adults, children, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on September 8, 2021.] Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1 (In Russ.)
7. Baranov I.I., Salnikova I.A., Nesterova L.A. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zhelezodeficitnyh sostoyanij: vzglyad iz 2022 g. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency conditions: a view from year 2022.] *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Obstetrics and gynecology: news, opinions, training]* 2022; 10(2): 56-64, doi: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64. (In Russ.)
8. Sanakoeva L.P. Laboratornaya diagnostika zhelezodeficitnoj anemii u podrostkov aktual'nye voprosy pediatrii. [Laboratory diagnosis of iron deficiency anemia in adolescents - current issues in pediatrics.] *Materialy nauchno-prakticheskoy kraevoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoj 95-letiyu Gorodskoj detskoj klinicheskoy bol'nicy № 3. [Materials of the scientific and practical regional conference with international participation, dedicated to the 95th anniversary of the City Children's Clinical Hospital No. 3.] Permskij nacional'nyj issledovatel'skij politekhnicheskij universitet [Perm National Research Polytechnic University.] Perm, 2018. P.178-181. (In Russ.)*
9. Arija, V., Hernández-Martínez C., Tous M., Canals J., Guxens M., Fernández-Barrés S., Ibarluzea J., Babarro I., SolerBlasco R., Llop S., Vioque J., Sunyer J., Julvez J., Association of Iron Status and Intake During Pregnancy with Neuropsychological Outcomes in Children Aged 7 Years: The Prospective Birth Cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) Study. *Nutrients* 2019; 11(12): 2999.
10. Weimann A., Cremer M., Hernáiz-Driever P., Zimmermann M. Delta-He, Ret-He and a new diagnostic plot for differential diagnosis and therapy monitoring of patients suffering from various disease-specific types of anemia. *Clin Lab.* 2016; 62(4): 667-677, doi: 10.7754/clin.lab.2015.150830
11. Youssef M.A.M., Hassan E.S., Yasien D.G. Effect of iron deficiency anemia on language development in preschool Egyptian children. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 135: 110114, doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110114
12. Schoorl M., Schoorl M., Linssen J., et al. Efficacy of advanced discriminating algorithms for screening on iron-deficiency anemia and β -thalassemia trait: A multicenter evaluation. *Am J Clin Pathol.* 2012; 138(2): 300-304, doi: 10.1309/AJCP20UTTCAJKUDX
13. Urrechaga E. The new mature red cell parameter, low haemoglobin density of the Beckman-Coulter LH750: clinical utility in the diagnosis of iron deficiency. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2010; 32(1 Pt 1): e144-e150.
14. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/publicationsMtem/9789240000124>

Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума

Лазуткина А. Ю.

к.м.н., ведущий инспектор-врач, отдел организации медицинской помощи

Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД», Хабаровск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Лазуткина Анна Юрьевна; **e-mail:** Lazutkina_AU59@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Актуальность. Изучение влияния факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является перспективным направлением, так как сокращение их степени влияния может привести к увеличению повсеместной продолжительности жизни. Наименее изученными из ФР являются конфаундеры. **Цель.** Выяснить влияние конфаундеров в цепи событий кардиоренального континуума (КРК) на примере группы изначально здоровых 7959 мужчин – работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД) 18-66 лет. **Материалы и методы.** Используя 22 позиции клинико-анамнестических данных 6-летнего наблюдения естественной профессиональной популяции 7959 мужчин, многомерным статистическим анализом определили предикторы микроальбуминурии (МАУ), креатининемии (КР), сниженной скорости клубочковой фильтрации (<СКФ), ретинопатии (РП), внезапной сердечной смерти (ВСС), что позволило из подготовленных симптоматических блоков методом синтеза построить КРК. В модели Кокса пропорционального риска определили влияние всех предикторов этих симптомов на рост риска последовательных событий КРК. Выяснили время формирования МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС, стадии эндотелиальной дисфункции (ЭД) по кривым Каплана-Майера (К-М). Эффекты повреждения эндотелия ФР, в том числе конфаундерами, оценили «отказами» в моделях К-М. **Результаты.** Конфаундеры в зависимости от места реализации в сосудистом русле КРК проявляются синергическими/аддитивными и стабилизирующими процессами, обусловленными ими в эндотелии. 1. Повышают риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ)/поражения органа-мишени (ПОМ) и число «отказов» изучаемого исхода; 2. Повышают риск возникновения ССЗ/ПОМ, но не оказывают влияния на число «отказов» изучаемого исхода; 3. Не оказывают влияния на рост риска возникновения ССЗ/ПОМ, но повышают число «отказов» изучаемого исхода; 4. Ассоциированы с ССЗ/ПОМ, но не оказывают влияния на рост риска и рост числа «отказов» изучаемого исхода. **Заключение.** Конфаундеры КРК оказывают четыре вида деструктивного влияния. Необходимо проводить прицельные биохимические и морфологические исследования с целью окончательного выяснения процессов повреждения в эндотелии, вызванных ФР и конфаундерами, противостоять их влиянию до появления необратимых изменений в эндотелиальной клетке (ЭК).

Ключевые слова: факторы риска; конфаундеры, хроническая болезнь почек (ХБП), континуум, внезапная сердечная смерть, эндотелиальная дисфункция

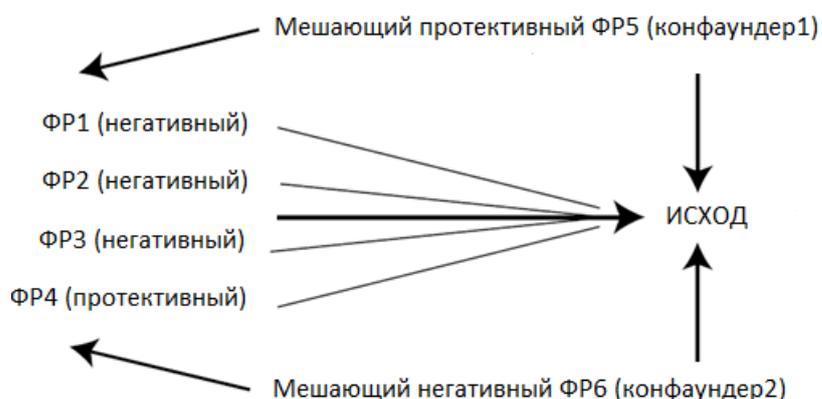
doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47

Для цитирования: Лазуткина А. Ю. Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума. *Медицина* 2024; 12(2): 25-47

Актуальность

Воздействие фактора среды в эпидемиологии определяют, как способность деструктивного агента проникнуть в ткань, в клетку органа-мишени при контакте с ним и вызвать конкретное расстройство (болезнь). Факторы могут оказывать и защитное влияние [1,2] (рис. 1). Это влияние триггеров можно и необходимо качественно и количественно выяснить статистическими методами для оценки их мощности, выяснения различий, описания, классификации, сравнения и обнаружения по этим специфическим качествам их влияния среди многообразия биохимических и ультраструктурных изменений в живой клетке и управления факторами нужным нам образом (табл. 1). Эндотелий различных органов, имея анатомическое сходство, отличается набором синтезируемых биологически активных веществ, трансммиттеров, типами рецепторов и различной чувствительностью сосудов к одним и тем же стимулам [3]. Поэтому проявления ЭД крайне разнообразны (рис. 1). Точечные исследования маркеров генерализованной ЭД в общем потоке крови, у лиц с различным набором факторов, в различное время формирования патологических процессов, никогда не приведут к пониманию этого многообразия ЭД. Тут необходимы новые креативные решения. Проявления ЭД, направленность, качественно-количественные изменения влияния отдельных эндотелиальных факторов определяются гетерогенностью эндотелия и зависят от структуры, биохимической организации и функции органа [4]. Располагая данными статистических признаков ФР можно приступать к прицельному биохимическому и морфологическому их поиску в ЭК. Кроме того, факторы способны взаимодействовать между собой и изменять свои качества. Взаимодействие ФР проявляется эффектом модификации в общем влиянии двух или нескольких переменных. Он может изменить влияние фактора на конечную точку, усилив или ослабив его [1]. Взаимодействие факторов может проявиться эффектом аддитивности – суммированием влияний; синергизмом – взаимным усилением влияния и существенным превосходством общего воздействия над суммой отдельных влияний взаимодействующих факторов; антагонизмом – обоюдным ослаблением влияния факторов. Синергизм на биомолекулярном уровне известен. Он обнаруживается, например, при совместной работе ферментов. На клеточном уровне эффект синергизма проявляют гормоны, участвующие в эффекте обратной связи [5,6].

Рис. 1. Влияние факторов на конечный исход, их взаимодействие, конфаундинг-эффект.



Взаимодействие между факторами возникает, когда их влияние на конечную точку происходит от двух или более похожих независимых переменных в составе сложной переменной, когда разности зависимого признака определяются набором влияющих факторов, а составленная сложная переменная не является конфаундинг-эффектом или независимым предиктором. Конфаундер в отличие от достаточного ФР, способного вызвать ССЗ, обладает свойством влиять на зависимую и независимую переменные и не является очевидной причиной формирующей конечный результат [7,8]. Остается неясным как проявляется эффект воздействия конфаундеров в месте повреждения.

Цель

Выяснить эффекты влияния конфаундеров в цепи событий КРК на примере группы изначально здоровых 7959 мужчин РЛБ ЗабЖД.

Материалы и методы

В 2008-2013 г. на ЗабЖД наблюдали 7959 мужчин 18-66 лет (РЛБ) [9,10,11]. В соответствии с критериями включения [12] РЛБ исходно не имели ССЗ, кроме гипертонической болезни 1 степени I или II стадии. Наличие ФР ССЗ допускалось и их целенаправленно выявляли: артериальное давление $\geq 140/90$, психосоциальный стресс, избыточный вес или ожирение I-III степени (ОЖ I-III), что соответствует индексу массы тела (ИМТ)=25,0-29,9 или 30,0-34,9; 35,0-39,9; $\geq 40,0$, чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА) – систематическое потребление этанола для мужчин более 36 мл/сутки [13], гипергликемию (ГГ), дислипидемию (ДЛП), семейный анамнез ранних (САР) ССЗ. У РЛБ определяли возраст, факт курения, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), атеросклероз аорты (АТАО), МАУ, КР, <СКФ, РП I-II степени (РП I-II), >12 м/с скорость пульсовой волны, $<0,9$ лодыжечно-плечевой индекс утолщение комплекса интима-медиа/атеросклеротическая бляшка (ТИМ/АСБ) и сахарный диабет (СД) легкой степени тип 2 [12]. Из наблюдения РЛБ выбывали в случае смерти, увольнения, несоответствия уровня здоровья критериям приказа Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 г. [12]. В соответствии с рекомендациями РМОАГ, ВНОК 2008, 2011 гг. и их критериями [13,14], заключению №30 ЛЭК от 09.11.2011 г. ФГБОУ ВО «ЧГМА» [11] все РЛБ во время комиссионных осмотров проходили обследование в этом объёме на современном сертифицированном оборудовании. После наблюдения РЛБ ЗабЖД собранные данные по 22 позициям были оцифрованы и оформлены в выборку $n=7959$. С 2008-2013 г. в группе наблюдения диагностировали 8 случаев МАУ, 116 – КР, 6 – <СКФ, 337 – РП I-II и 15 случаев ВСС. Их изучили как конечные точки, используя программы Statistica 6.0. и KrelRisk 1.1. и методом синтеза [15] объединили в КРК. Сначала в таблице 2×2 сравнивали ФР 2-х групп респондентов (не имевших и имевших симптомы ХБП, РП I-II, и исход ВСС). Количественные переменные сравнили критерием Манна-Уитни. Бинарные

переменные оценили критериями χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точным критерием Фишера, если значение переменной было менее 10. Выполнили регрессионный многофакторный пошаговый анализ с включением переменных и оценку ОР предикторов этих исходов [7]. РП I-II решили изучать исходя из результатов исследования симптомов ХБП: МАУ, КР, <СКФ, где РП I-II в исходах МАУ и КР была их предиктором. МАУ←РП I-II→КР (табл. 1). Эта часть исследования подробно представлена в следующих работах [9,10,16,17,18,19]. Для определения триггеров, оказывающих наиболее значимое и независимое влияние на формирование МАУ, РП I-II, КР, <СКФ, ВСС, выяснения риска формирования данных исходов и его величин, применили модель регрессии пропорционального риска Кокса, которая имеет вид: $\lambda_i(t) = \{\lambda_0(t) \exp \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k\}$. Где $\lambda_i(t)$ – риск субъекта i во время t . $\lambda_0(t)$ – базовый риск субъекта. X_1, \dots, X_k – исследуемые ФР. β_1, \dots, β_k – коэффициенты. b_1, \dots, b_k – оценки внесенных параметров, полученные с использованием разновидности максимального правдоподобия. Экспонента этих значений ($\exp\{b_1\} = e^{b_1}$) это оценка ОР или отношения рисков исходов ВСС, МАУ, РП, КР, <СКФ. Для конкретного значения ФР (X_1) ОР повышает или снижает опасность достижения этих исходов, который имеет связь с единичным увеличением до (X_1+1), с учётом других ФР. $OR > 1,0$ означает повышенный риск, $OR < 1,0$ – сниженный риск, при $OR = 1,0$ нет риска [7]. Мы считали $OR = 1,0$ как исходный риск равный 100%. Для определения конкретного значения ОР повышения или понижения ФР (X_k) опасности достижения конкретного исхода, от полученного результата ОР ФР (X_k) вычитали базовый риск $1,0 = 100\%$. Разницу этого действия показали в процентах (табл. 1). В модели Кокса значимый результат в исходе ВСС имели предикторы ЧПА, <СКФ, возраст. В исходе МАУ – ЧПА. В исходе КР: <СКФ, ИМТ $\geq 25,0$, ОЖ I, III, РП I-II. В исходе <СКФ – только предиктор КР. В исходе РП I-II: АГ, возраст, ТИМ/АСБ, ГЛЖ, СД, КР, ОЖ II, САР ССЗ, АТАО. Остальные триггеры не выдержали оценки стандартной ошибки, t -критерия и/или p -критерия, так как оценка параметра должна в два раза превышать стандартную ошибку $t > 2,0$ при $p < 0,05$ [20]. Влияние на рост риска предикторов МАУ, КР, <СКФ, РП I-II, ВСС показано в табл. 1. Данные возрастания риска также были внесены в модель КРК (рис. 2). Кроме 22 переменных каждого респондента наша выборка содержала периоды времени от начала наблюдения РЛБ до фиксирования конечного исхода или последнего контакта с каждым РЛБ. Это позволило выполнить правила формирования выборки, предназначенной для проведения анализа выживаемости и изучить исходы ХБП, ВСС в группе наблюдения в период их скрытого течения до появления клиники. В анализе выживаемости цензурированные данные отражают процесс, который во время последнего обследования пациента не заканчивается наступлением изучаемого исхода. Для этих данных можно определить функцию выживания (ФВ) [21], так как в существующей базе данных каждое наблюдение содержит только один временной интервал. В формуле определения ФВ: $S(t) = \prod_{j=1}^t [(n-j)/(n-j+1)]^{\sigma(j)}$ перемножаются вероятности выживания в каждом временном интервале. Где: $S(t)$ – оценка ФВ, n – число всех событий, j – номер отдельного события, $\sigma(j)$ равно 1, если j -е событие означает «отказ» т.е. изучаемый исход, и 0, если j -е событие это потеря наблюдения, т.е. цензурирование. Означает произведение по всем наблюдениям j , завершившимся к моменту t .

Множительная оценка ФВ была предложена в 1958 г. Капланом и Майером. По динамике диаграмм К-М во времени исследования определили нарастание эффекта повреждения и время формирования МАУ, КР, <СКФ, РП I-II, ВСС под воздействием каждого предиктора и всех предикторов каждого исхода вместе [9,10,22,23]. Эффект повреждения предикторов, согласно терминологии анализа выживаемости, измеряли ФВ – вероятностью отсутствия исхода в группе наблюдения выраженной в %, и её антиподами – «отказами» – вероятностью исхода в % [24]. Графическая оценка влияния каждого триггера и всех ФР на ФВ и число «отказов» позволила выяснить время формирования МАУ, КР, <СКФ, РП I-II, ВСС, стадии прогрессирования ЭД, их длительность, нарастание мощности повреждения ФР в ЭК при прогрессировании симптоматики ХБП, РП I-II, ВСС (табл. 1, рис 2-4). Значимые кривые К-М по Z и p критериям были построены для всех предикторов ХБП, кроме предикторов: АГ в исходе МАУ, ОЖ II и возраст 27-66 лет в исходе КР, АГ и АТАО в исходе <СКФ, возраст 26-66 лет и ГГ в исходе РП I-II. Они показаны в табл. 1 прочерками. В исходе ВСС статистически значимые кривые были построены для ФР ЧПА и АГ (табл. 1).

В 2004 г. Aird W.C., Neil S.G. показали, что ЭД развивается последовательно под влиянием ФР. В I стадию ЭД повышается синтезирующая продуктивность ЭК. II стадия – дисбаланса синтеза факторов регуляции гемостаза, тонуса сосудов, барьерной функции и формирования повышенной проницаемости ЭК. III стадия – дистрофии, истощения, ускоренного апоптоза, десквамации ЭК. IV стадия – системной ЭД [25,26]. Их мнение подтверждается морфологическими и клиническими исследованиями. При атеросклеротическом повреждении каротидного синуса были описаны 3 типа ЭК [27]. В 1-ю группу включили тёмные ровные ЭК уплощенной формы с широкими зонами слипания клеток. 2-ю самую большую группу образовали гипертрофированные ЭК неправильной формы с небольшими зонами слипания, расхождениями контактов и добавочными контактами между ЭК – выростами цитоплазмы. В 3-ю группу вошли очень светлые увеличенные ЭК в зоне дефекта эндотелиального пласта в количестве, коррелирующем с размерами повреждения. Все группы ЭК различались организацией ультраструктуры (норма, гипертрофия, дистрофия) и метаболической активностью. Показана патогенетическая взаимосвязь между ФР ССЗ и маркерами ЭД при острых коронарных событиях, которая проявлялась числом десквамированных ЭК, нарастанием их числа в оценочных пробах стадий ЭД. Это указывает на неоднородность, разную степень проявления ЭД при клинических формах заболевания. Предложено выделять компенсированную и декомпенсированную стадии ЭД [28]. Эти данные подтверждают Volpe M., Cosentino F., Drexler H., Vanchutte P.M. [29-31]. Они полагают, что ФР, влияя на ЭК, формируют динамически прогрессирующую саморегулирующуюся ЭД. Длительное воздействие ФР ведёт к нарушению одного из звеньев регуляции функций эндотелия и к компенсированной (скрытой) ЭД. Она может долго оставаться в таком виде, проявляться нарастанием апоптоза ЭК и маркеров ЭД, но при этом последовательно ведёт к развитию болезни, срыву компенсации, дестабилизации функций эндотелия, вазоконстрикции, тромбообразованию и массивной десквамации ЭК. Последние процессы авторы считают декомпенсированной острой формой ЭД. Не исключают субкомпенсированную

промежуточную форму ЭД, которая проявляется ростом числа слущенных ЭК <100% от исходного порога. Превышение этого значения считают маркером острой формы заболевания. Авторы выделяют последовательные формы ЭД: компенсированную, субкомпенсированную, декомпенсированную (острую) формы, сменяющие друг друга. Считают возможным переход латентной формы ЭД к острой, без промежуточной стадии, и полагают, что диагностика этих форм ЭД необходима для прогнозирования и контроля лечения ХБП и ССЗ [28,32].

По данным Макаровой Т.П. и соавт. ЭД начинает проявляться с I стадии ХБП [33]. У лиц с V стадией ХБП, содержание эндотелина (ЭТ)-1 возрастает в 2,5 раза, концентрация оксида азота (NO) снижается. Соотношение NO/ЭТ-1 снижается в 5,5 раза в сравнении с контролем, что подтверждает стадийное течение ЭД и прогрессирование с клиническими стадиями ХБП.

По данным Омеляненко М.Г. и соавт. [32] у пациентов с ХБП декомпенсация системы NO-эндотелий имеется у больных с IV-V стадией ХБП. ЭД прогрессирует в соответствии со стадиями процесса. Изменения маркеров ЭД имеют разнонаправленный характер и зависят от стадии ХБП. На всех стадиях ХБП выявлен значительный прирост числа циркулирующих десквамированных ЭК с максимальным количеством при ХБП III стадии [34].

Так как ЭД имеет связь с риском предстоящих неблагоприятных событий и вовлечена в патогенез ХБП и всех ССЗ и ВСС [32-35], мы спроецировали условные стадии ЭД на показатели кривых К-М. По динамике диаграмм К-М во времени наблюдения определили прогрессирование эффекта повреждения и время формирования МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС под воздействием каждого их предиктора и их полного набора для каждого исхода [9,10,22,23]. В соответствии с научными представлениями мы гипотетически предположили, что субклиническое течение МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС формируют их предикторы через нарушение функций эндотелия этих органов при продолжительном воздействии и поддерживают их прогрессирование [8] (рис. 1). Диаграммы К-М передают исключительные особенности доклинического и клинического течения и прогноза исследуемого исхода [22,23,25-35], так как методы анализа выживаемости позволяют изучать во времени процессы появления и формирования конечной точки у субъектов наблюдаемой выборки. Эти диаграммы представляют собой ступенчатую функцию распределения вероятности появления изучаемого события в группе наблюдения, под влиянием факторов среды на разных отрезках времени с начала исследования [8,36], что подтверждают уникальные диаграммы каждого и всех предикторов ХБП и ВСС (табл. 1) [9,10,22,23]. Увеличивая фрагментарно в Statistica 6.0. диаграммы К-М до выяснения точного значения времени и ФВ, определили, что кривые К-М имеют от точки «0» разный временной отступ. Этот временной интервал рассматривали как I стадию ЭД. Затем на 100%-линии появляется прямая, не отклоняющаяся некоторое время от 100% результата, все субъекты выборки «живы», процессы деструкции и восстановления уравновешены в эндотелии, клинические проявления у них отсутствуют. Этот временной отрезок на кривой К-М оценили как II стадию ЭД. При продолжительном воздействии триггерных факторов

постепенно формируется ЭД, деструктивные процессы начинают нарастать и превалировать. Появляются «отказы», первые клинические проявления, но они имеют невысокую вероятность, так как процессы восстановления ещё достаточны, что на кривой К-М проявляется постепенным смещением от 100% линии по мере нарастания мощности триггера и процессов деструкции. Этот период рассматривали как III стадию субкомпенсации ЭД. Далее процессы нарушения начинают преобладать. Происходит срыв компенсаторных систем эндотелия, появляется явная клиника заболевания, совпадающая по времени с IV стадией ЭД. Она проявляется на графике К-М резким падением ФВ и массовыми «отказами» [9,10,22,23]. ССЗ, ХБП и другие заболевания формируются и прогрессируют до проявления клиники [22,23,25-35], но их конкретные проявления ЭД и патогенетическая коррекция остаются не изученными [37]. Deanfield J. et al., в анализе исследований ЭД, пришли к выводу об отсутствии оптимальной методологии изучения ЭД и четких диагностических критериев [38], что является нерешенной проблемой и для ее решения нужен новый оригинальный способ. В использованных вышеуказанных аналитических моделях предикторы МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС показали взаимоисключающие результаты в разных моделях и поэтому были классифицированы. Предикторы МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС имевшие значимый результат во всех пяти вышеуказанных статистических моделях, гипотетически были оценены как главные предикторы, способные самостоятельно реализоваться в исходы МАУ, РП, КР, <СКФ, ВСС без других ФР. Предикторы, имевшие значимый результат в четырех моделях, считали взаимодействующими ФР – реализующимися в конечный исход посредством сложения их эффекта в совместный суммарный эффект повреждения. Предикторы, имевшие значимый результат в 3-х моделях и менее, оценили как конфаундеры [8,9,10,22,23] (табл. 1, рис. 1).

Используя полученные данные, методом синтеза, была собрана целая конструкция из функциональных блоков [8,15]. По точкам совпадения установленных предикторов, изученных поражений органов-мишеней (ПОМ): МАУ, РП, КР, <СКФ, в последовательности событий ФР→ПОМ [39], по принципу сбора пазла, построили континуум ХБП, установили последовательность вовлечения в патологический процесс ПОМ посредством расставления их взаимообусловленных связей МАУ↔РП↔КР↔<СКФ, которые обозначили согласно определению взаимодействующих качеств предикторов (табл. 1, рис. 1-4). Исходя из данных многомерного анализа, модуль ВСС методом синтеза присоединили к модели континуума ХБП (ВСС←ХБП), где ВСС предшествовало поражение только одного органа-мишени – <СКФ (табл. 1). ВСС←<СКФ↔КР↔РП↔МАУ. Изучая научную литературу, пришли к выводу, что патологическая связь между сердцем и почками была взаимообусловленной, сочетала в себе недостаточность обоих органов и, поэтому в цепи событий КРК была показана как кардиоренальный синдром [9,10,40]. ВСС↔<СКФ↔КР↔РП↔МАУ. Информативность этиопатогенетической модели КРК повысили внесением в неё результатов модели Кокса и К-М (табл. 1, рис. 2-4). Определение количественных оценок в таблице 2×2, ОР, многофакторном пошаговом анализе, возрастание риска в модели Кокса, кривые К-М в исходах КРК показаны в публикациях [9, 10, 16, 17, 18, 19, 22, 23].

Таблица 1. Вероятность, время, риск возникновения, динамика интенсивности повреждения, взаимодействие предикторов в исходах ВСС и ХБП [9,10,22,23]

| Предикторы, их взаимодействие | | ↑ риска (%) | Стадии эндотелиальной дисфункции | | | |
|--------------------------------|--------------------------|-------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | | дни t ¹ /Отказы | дни t ² /Отказы | дни t ³ /Отказы | дни t ⁴ /Отказы |
| Микроальбуминурия (n=8) | | | | | | |
| Главный предиктор | ЧПА | +1486 | 111 | 1563 | – | 0 |
| | | | 0 | 0 | – | 2,63 |
| Интеракция | Дислипидемия | +1398 | 60 | 184 | 1430 | 13 |
| | | | 0 | 0 | 0,04 | 5,52 |
| | САР ССЗ | +678 | 30 | 1644 | – | 13 |
| | | | 0 | 0 | – | 9,48 |
| Ретинопатия I-II степени | +1257 | 30 | 1644 | – | 13 | |
| | | 0 | 0 | – | 15,24 | |
| Конфаундер | Курение | – | 30 | 214 | 1430 | 13 |
| | | | 0 | 0 | 0,02 | 3,21 |
| | Артериальная гипертензия | +386 | – | – | – | – |
| – | | | – | – | – | |
| Суммарный эффект | | – | 30 | 214 | 1430 | 13 |
| | | | 0 | 0 | 0,02 | 2,39 |
| Креатининемия (n=116) | | | | | | |
| Главный предиктор | Сниженная СКФ | +3419 | 1005 | – | 669 | 44 |
| | | | 0 | – | 16,67 | 100 |
| | Ретинопатия I-II степени | +343 | 30 | 92 | 1552 | 25 |
| | | | 0 | 0 | 2,36 | 27,10 |
| | ИМТ=30,0-34,9 | +94 | 60 | 62 | 1552 | 25 |
| 0 | | | 0 | 0,43 | 15,15 | |
| ИМТ=40,0 и выше | +480 | 334 | 1340 | – | 0 | |
| | | 0 | 0 | – | 18,19 | |
| Интеракция | Дислипидемия | +137 | 60 | 130 | 1484 | 44 |
| | | | 0 | 0 | 0,13 | 14,17 |
| | ИМТ=25,0 и выше | +165 | 30 | 92 | 1552 | 44 |
| 0 | | | 0 | 0,27 | 10,34 | |
| Конфаундер | САР ССЗ | +103 | 30 | 92 | 1552 | 25 |
| | | | 0 | 0 | 0,69 | 16,91 |
| | Артериальная гипертензия | +78 | 30 | 92 | 1552 | 44 |
| | | | 0 | 0 | 0,55 | 11,69 |
| | ГЛЖ | +83 | 30 | 92 | 1552 | 25 |
| | | | 0 | 0 | 0,70 | 22,67 |
| | Гипергликемия | +113 | 122 | – | 1552 | 0 |
| 0 | | | 0,22 | 0,46 | 3,19 | |
| ИМТ=35,0-39,9 | +111 | – | – | – | – | |
| | | – | – | – | – | |
| Возраст 27-66 лет | +121 | – | – | – | – | |
| | | – | – | – | – | |
| Суммарный эффект | | – | 30 | 92 | 1552 | 44 |
| | | | 0 | 0 | 0,18 | 7,33 |

| Сниженная СКФ (n=6) | | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------|--------|------|------|-------|-------|
| Главный предиктор | Креатининемия | +6660 | 122 | 883 | 669 | 44 |
| | | | 0 | 0 | 0,92 | 100 |
| Интеракция | Гипергликемия | +744 | 122 | 1552 | – | 0 |
| | | | 0 | 0 | – | 0,50 |
| Конфаундер | Атеросклероз аорты | +719 | – | – | – | – |
| | | | – | – | – | – |
| | Артериальная гипертензия | +483 | – | – | – | – |
| | | | – | – | – | – |
| Суммарный эффект | | – | 30 | 975 | 669 | 44 |
| | | | 0 | 0 | 0,04 | 3,31 |
| Ретинопатия I-II степени (n=337) | | | | | | |
| Главный предиктор | Возраст 39-66 лет | +1127 | 30 | – | 1644 | {} |
| | | | 0 | 3,83 | 36,65 | 36,65 |
| | Артериальная гипертензия | +24163 | 30 | – | 1644 | 256 |
| | | | 0 | 0,05 | 8,29 | 50,77 |
| | САР ССЗ | +272 | 30 | – | 1644 | 256 |
| | | | 0 | 0,10 | 4,41 | 70,05 |
| | ГЛЖ | +988 | 30 | – | 1644 | 25 |
| | | | 0 | 0,17 | 14,63 | 57,71 |
| | Сахарный диабет тип 2 | +662 | 60 | – | – | 1614 |
| | | | 0 | 2,20 | – | 40,62 |
| ТИМ/АСБ | +1333 | 60 | – | – | 1614 | |
| | | 0 | 4,17 | – | 58,34 | |
| ИМТ=35,0-39,9 | +283 | 30 | – | 1644 | 0 | |
| | | 0 | 0,43 | 7,22 | 18,14 | |
| Креатининемия | +304 | 122 | – | 1552 | 25 | |
| | | 0 | 0,86 | 5,31 | 58,12 | |
| Интеракция | МАУ | +793 | 244 | 1430 | – | 13 |
| | | | 0 | 0 | – | 100 |
| | Атеросклероз аорты | +226 | 275 | – | 1399 | 106 |
| | | | 0 | 0,22 | 2,74 | 42,17 |
| Возраст 26-66 лет | +7260 | – | – | – | – | |
| | | – | – | – | – | |
| Дислипидемия | +148 | 60 | – | 1614 | 256 | |
| | | 0 | 0,04 | 3,02 | 43,54 | |
| Конфаундер | ИМТ=30,0-34,9 | +225 | 60 | – | 1614 | 107 |
| | | | 0 | 0,08 | 4,40 | 40,88 |
| | ИМТ=40,0 и выше | +197 | 334 | 129 | 1211 | 0 |
| | | | 0 | 0 | 9,13 | 17,39 |
| Гипергликемия | +59 | – | – | – | – | |
| | | – | – | – | – | |
| Курение | – | 30 | – | 1644 | 256 | |
| | | 0 | 0,02 | 2,18 | 38,79 | |
| Суммарный эффект | | – | 30 | – | 1644 | 256 |
| | | | 0 | 0,02 | 2,23 | 28,87 |

| Внезапная сердечная смерть (n=15) | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|-------|-----|-----|------|-------|
| Главный предиктор | ЧПА | +2677 | 111 | 663 | 974 | 136 |
| | | | 0 | 0 | 1,82 | 47,64 |
| Интеракция | Возраст 34-66 лет | +733 | - | - | - | - |
| | Сниженная СКФ | +9367 | - | - | - | - |
| Конфаундер | ИМТ=40,0 и выше | +2263 | - | - | - | - |
| | Стресс | - | - | - | - | - |
| | Артериальная гипертензия | +482 | 30 | 187 | 1474 | 67 |
| Суммарный эффект | | | 0 | 0 | 0,35 | 19,09 |
| | | | 30 | 187 | 1474 | 265 |
| | | | 0 | 0 | 0,13 | 27,36 |

Примечание:

t¹ t² t³ t⁴ – дни I-IV стадии ЭД

Эффект разрушения эндотелиальной клетки

| | | |
|--|-----------|-------------------|
| | сильный | Отказы =30,1-100% |
| | умеренный | Отказы =10,1-30% |
| | слабый | Отказы =0,1-10% |

Результаты

Согласно табл. 1, 2 и схеме кардиоренального континуума (рис. 2-4) конфаундеры проявляются четырьмя эффектами взаимодействия в зависимости от места реализации в сосудистом русле и обладают следующими субклиническими качествами [9,10,22,23]:

1. повышают риск возникновения ССЗ/ПОМ и число «отказов» изучаемого исхода;
2. повышают риск возникновения ССЗ/ПОМ, но не оказывают влияние на число «отказов» изучаемого исхода;
3. не оказывают влияние на рост риска возникновения ССЗ/ПОМ, но повышают число «отказов» изучаемого исхода;
4. ассоциированы с ССЗ/ПОМ, но не оказывают влияние на рост риска возникновения и рост числа «отказов» изучаемого исхода.

Конфаундер АГ – в исходе ВСС, конфаундеры ожирение I и III степени – в исходе РП I-II, конфаундеры ГЛЖ, ГГ, САР ССЗ, АГ – в исходе КР повышают риск и вероятность возникновения этих исходов. Возможно, эти ФР оказывают конечный негативный эффект своего участия в этих исходах усиливающими (суммирование, усиление) вариантами аддитивности и синергизма биохимических и/или ультраструктурных превращений.

Таблица 2. Субклинические характеристики конфаундинг-эффектов в исходах кардиоренального континуума

| Конфаундеры | Исходы кардиоренального континуума | | | | | | | | | |
|----------------------|------------------------------------|--------|------|--------|------|--------|-------------|--------|------|--------|
| | МАУ | | КР | | <СКФ | | РП I-II ст. | | ВСС | |
| | Риск | Отказы | Риск | Отказы | Риск | Отказы | Риск | Отказы | Риск | Отказы |
| Стресс | | | | | | | | | ↔ | ↔ |
| Ожирение I степени | | | | | | | ↑↑ | ↑↑ | | |
| Ожирение II степени | | | ↑ | ↔ | | | | | | |
| Ожирение III степени | | | | | | | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | ↔ |
| Гипергликемия | | | ↑↑ | ↑↑ | | | ↑ | ↔ | | |
| ГЛЖ | | | ↑↑ | ↑↑ | | | | | | |
| САР ССЗ | | | ↑↑ | ↑↑ | | | | | | |
| Курение | ↔ | ↑ | | | | | ↔ | ↑ | | |
| Возраст | | | ↑ | ↔ | | | | | | |
| Атеросклероз аорты | | | | | ↑ | ↔ | | | | |
| АГ | ↑ | ↔ | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | ↔ | | | ↑↑ | ↑↑ |

Примечание.

↑ – увеличение негативного эффекта воздействия;

↔ – ассоциация с исходом при отсутствии количественного эффекта воздействия;

Варианты биохимических превращений:

 синергизм ↑↑ — повышение риска и числа отказов;

 синергизм ↑ — повышение риска или числа отказов;

 стабилизация ↔ обратимые реакции

Конфаундер ожирение III степени – в исходе ВСС, конфаундер АГ – в исходе МАУ, конфаундер ГЛЖ – в исходе РП I-II, конфаундеры возраст 27-66 лет и ожирение II степени – в исходе КР, конфаундеры АТАО, АГ – в исходе <СКФ повышают риск, но не увеличивают вероятность возникновения этих патологий. Они не способствуют повреждению ЭК, так как «отказы» отсутствуют. Возможно, эти предикторы оказывают конечный негативный эффект своего участия в этих исходах усиливающим (суммирование, усиление) и стабилизирующим (торможение ↔ ускорение) вариантами аддитивности и синергизма биохимических и/или ультраструктурных превращений.

Конфаундер курение – в исходе МАУ и РП I-II степени не повышает риск, но увеличивает вероятность возникновения данных патологий. Курение не преобразует функцию в дисфункцию и в патологию, но способствует повреждению ЭК. Возможно, этот предиктор оказывает конечный негативный эффект своего участия в этих исходах усиливающим (суммирование, усиление) и стабилизирующим (торможение ↔ ускорение) вариантами аддитивности и синергизма биохимических и/или ультраструктурных превращений.

Конфаундер стресс – в исходе ВСС ассоциирован с ВСС, но не повышает риск и вероятность ВСС. Возможно, этот предиктор реализует негативный эффект своего участия при взаимодействии с другими предикторами ВСС через стабилизацию (торможение ↔ ускорение) биохимических превращений в клетке вариантами аддитивности и синергизма по типу челночного механизма [9,10,22,23].

Обсуждение

Различия и многообразие эффектов взаимодействия конфаундеров возможно заключаются во множестве биологически активных соединений эндотелиального происхождения, содержание которых в крови коррелирует с выраженностью ЭД и в многообразии качественных и/или количественных вариантов биохимических превращений этих биологически активных веществ в различных подсистемах сосудистого эндотелия [41].

Многообразие конфаундинг-эффектов (усиление воздействия или отсутствие эффекта взаимодействия) можно объяснить различными проявлениями аддитивности и синергизма в биохимических реакциях. Определение маркеров ЭД в периферической крови дает общую информацию о наличии ЭД, что показывает необходимость проведения детального биохимического и ультраструктурного исследования изменений ЭК в различных сосудистых бассейнах, в различных временных рамках при воздействии конкретного поражающего фактора, а также их возможных комбинаций для наиболее точного установления пороговых величин биохимических маркёров и на уровне ультраструктурной патологии ЭК КРК.

Научные публикации по исследованию совместного влияния факторов среды на организм единичны. Показан аддитивный и синергический вклад в изменения микроструктуры белого вещества и свода мозга с разным распределением повреждений у лиц с ВИЧ-позитивом и ССЗ и у лиц с ВИЧ-негативом и ССЗ [42]. В исследовании Ким А.Е. и соавт. синергичное воздействие экстремальных температур и гипоксии дополняли друг друга, формировали синдром взаимного отягощения и критическое ухудшение функционального состояния с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, катаболизмом основных нутриентов, вторичной тканевой гипоксией и митохондриальной дисфункцией [43]. В исследовании Тельнова В.И. сочетанное воздействие радиационного и возрастного факторов взаимно стимулировало их влияние и повышало риск онкологической смертности [44].

Многообразие конфаундинг-эффектов (усиление воздействия или отсутствие эффекта взаимодействия) можно объяснить различными проявлениями синергизма в биохимических реакциях. По мнению Бенькова А.А. и соавт. синергический эффект физиофакторов, изменяет микроциркуляцию, обменные процессы, перекисный метаболизм в тканях, и потенцирует их позитивные влияния. Авторы полагают, что эти эффекты обеспечивает изменение экспрессии генов, не затрагивающее последовательность ДНК, эпигенетическое регулирование и кумуляция физиофакторов [45]. Реализация их сочетанных воздействий происходит при участии системы нейрогуморальной регуляции механизмов срочной адаптации и повышенной резистентности [46]. Авторы выделяют четыре типа взаимодействия физиофакторов при их

совместном применении: три – синергических и один антагонистический [47]. Поскольку ЭД вовлечена в патогенез и клиническое течение всех ССЗ, ХБП и связана с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22,23,32,33,34,35], полагаем, что влияние конфаундеров КРК связано с формированием ЭД в сосудистом русле сердца и почек. Известно, что активизированные ЭК продуцируют цитокины, определяющие выживаемость клеток при воспалении, стимуляцию или подавление их роста, функциональную активность и апоптоз. Цитокины многофункциональны, обладают синергизмом, значительно усиливая суммированный эффект, и антагонизмом, подавляя одни цитокины другими [48]. Поповой Л.А. и соавт. показано формирование патологических изменений во всех подсистемах сосудистого эндотелия при атеросклерозе: регуляции сосудистого тонуса, воспаления сосудистой стенки, оксидантного баланса, гемостаза и структуры эндотелия. Полагаем, что воздействие конфаундеров может быть связано с влиянием на подсистему регуляции воспаления эндотелия сердца и почек, синтезирующую провоспалительные цитокины TNF- α , IL-4, IL-1, IL-8 [41]. Авторы считают, что возврат к физиологическому состоянию патологически измененной системы сосудистого эндотелия возможен при одновременном влиянии на несколько подсистем [41].

Химическая кинетика выделяет обратимые реакции в разных классах органических соединений, в которых превращение исходных веществ в продукты протекает и в противоположно направленную сторону превращения продуктов в исходные вещества [49]. Полагаем, что обратимые реакции в эндотелии могут вызывать конфаундеры, обладающие эффектом стабилизации. Измеряя маркеры ЭД в периферической крови, исследователи получают обобщенную информацию о состоянии эндотелия сосудистого русла. Поэтому существует потребность в проведении прицельных биохимических и морфологических исследований в конкретных точках сосудистого русла для установления пороговых величин ЭД в этой точке ПОМ, и окончательной проверки этих предположений. Так как любая гипотеза, основанная на непровержимом предположении и логике знаний, требует своего завершения – практической окончательной проверки, признания или опровержения [50].

Примечание к рисункам 2,3 и 4.

Стрелки во всех схемах указывают направление влияния предиктора и его субклинические характеристики.



Рис. 2. Динамика риска в последовательности событий континуума ВСС и ХБП, все ФР.

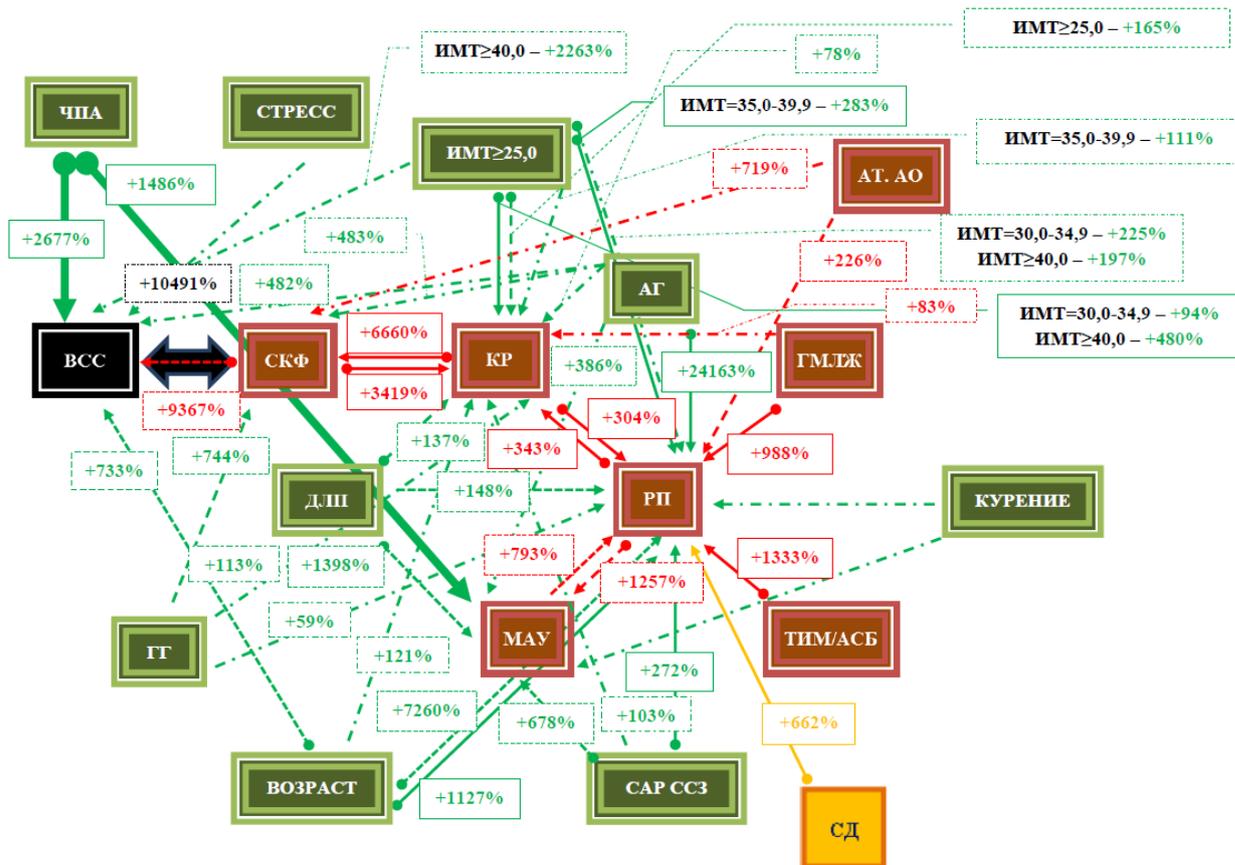


Рис. 3. Континуум ВСС и ХБП, стадия субкомпенсации ЭД, все предикторы.

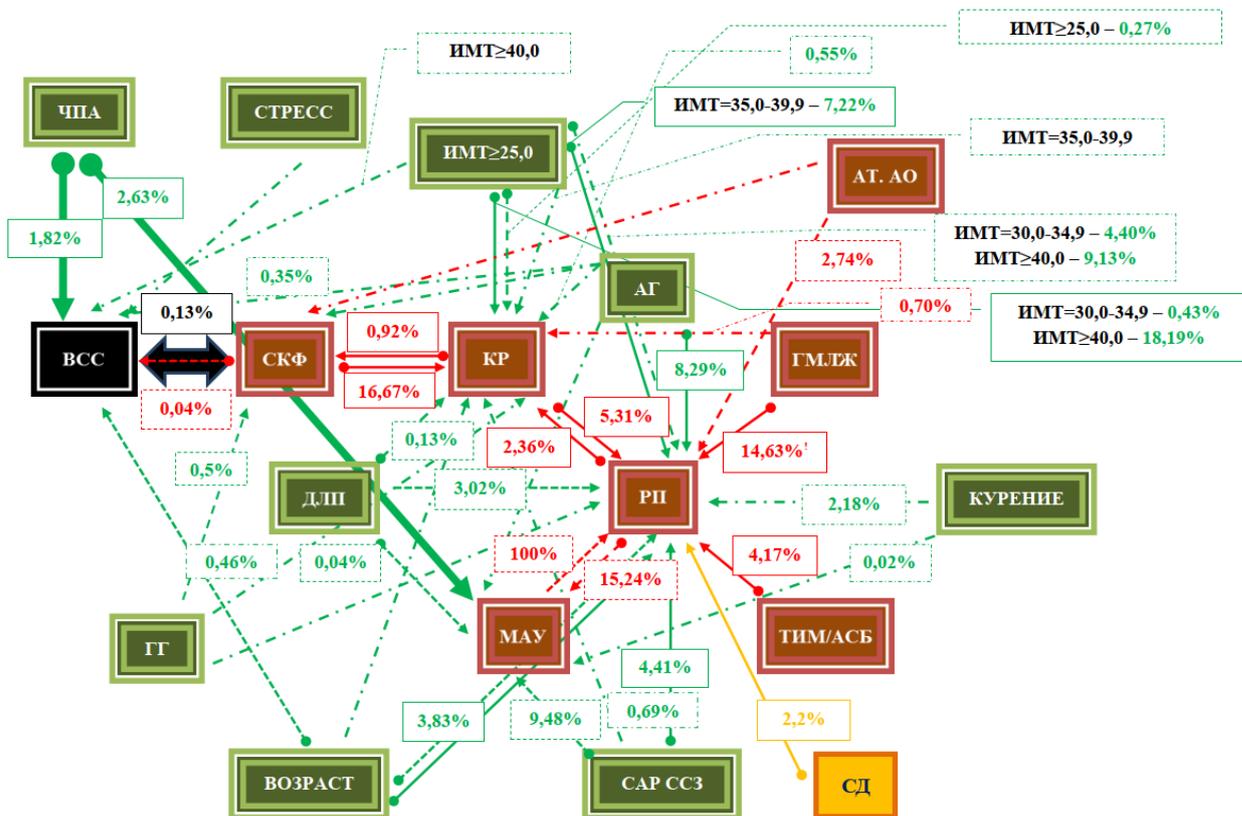
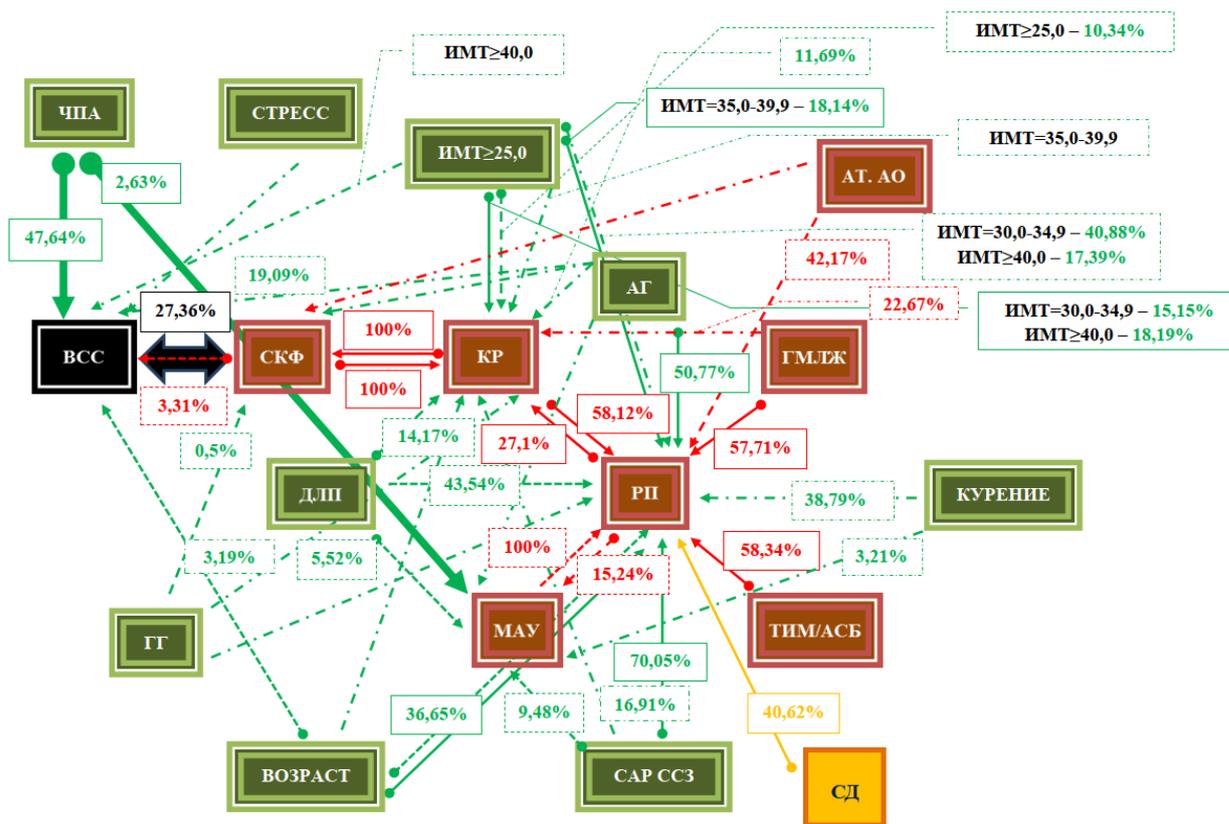


Рис. 4. Континуум ВСС и ХБП, стадия декомпенсации ЭД, все предикторы.



Заклучение

1. Деструктивные конфаундеры кардиоренального континуума в зависимости от точки реализации в сосудистом русле проявляются тремя синергическими (или аддитивными) и одним стабилизирующим эффектами изменения влияния основного фактора на конечный исход. Синергические или аддитивные эффекты заключаются в повышении риска конечного исхода и/или деструктивного влияния на эндотелий. Стабилизирующее действие конфаундеров кардиоренального континуума, вероятно, заключается в поддержании влияния основного фактора на одном уровне ЭД.
2. Необходимо проводить прицельные биохимические и морфологические исследования в этой неизвестной области для окончательного выяснения процессов повреждения конфаундеров и ФР с целью противостояния их влиянию на уровне ЭК и определения лечебно-профилактической стратегии до появления необратимых изменений.

Литература

1. Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. Издание 2-ое исправленное и дополненное. Тверь: 2009. 80 с.
2. Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта. М.: 2009. 316 с.
3. Черток В.М., Черток А.Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2016; (2): 72-80, doi:10.17238/1609-1175.2016.2.72
4. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия* 2017; 23(2): 88-102, doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
5. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2016; 18(5-2): 290-295.
6. Corning P.A. The synergism hypothesis: On the concept of synergy and its role in the evolution of complex systems. *Journal of Social and Evolutionary Systems* 1998; 21(2): 133-172, doi: 10.1016/s1061-7361(00)80003-x
7. Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под ред. В.П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 167 с.
8. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. *Проблемы эндокринологии* 2009; 55(6): 48-56.
9. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ, 2017. 192 с.
10. Лазуткина А.Ю. Кардиореноцереброваскулярный континуум (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей & Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек). Хабаровск: ДВГМУ, 2019. 276 с.
11. Лазуткина А.Ю. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги (Результаты 6-летнего проспективного наблюдения). *Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н.* Чита, 2017. 22 с.
12. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <http://base.consultant.ru>
13. Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10(6), (Прил. 2): 2-64.
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6), (Прил. 2): 1-32.
15. Бабайлов В.К. Анализ и синтез. *Бизнес Информ* 2012; (4): 16-19.
16. Лазуткина А.Ю. Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. *CardioСоматика* 2023; 14(1): 27-36, doi: <https://doi.org/10.17816/CS321275>
17. Лазуткина А.Ю. Предикторы креатининемии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. *Терапия* 2024; 10(3): 52-60, doi: 10.18565/therapy.2024.3.52-60
18. Лазуткина А.Ю. Предикторы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез* 2023; 21(2): 55-61, doi: 10.25557/2310-0435.2023.02.55-61
19. Лазуткина А.Ю. Происхождение ретинопатии I-II степени. *Аспирантский вестник Поволжья* 2023; 23(4): 38-43, doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43

20. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК, 2012. 42 с.
21. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение* 2017; (3): 5-31.
22. Лазуткина А.Ю. Патогенетические механизмы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез* 2023; 21(3): 19-27, <http://doi.org/10.25557/2310-0435.2023.03.19-27> doi: 10.25557/2310-0435.2023.03.19-27
23. Лазуткина А.Ю. Происхождение и формирование ранних изменений сетчатки глаза под воздействием факторов атеросклероза. *Атеросклероз* 2023; 19(4): 385-403, doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403
24. Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных. STATISTICA. StatSoft, 1995. С. 3473-3534.
25. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med.* 2004; 32(Suppl. 5): 271-279.
26. Neil S.G, De Vriese A.S., Kluijtmans L.A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H.J. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor. (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2004; 50(8): 911-916 .
27. Евдокименко А.Н. Ультраструктурные изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2015; (11-5): 639-647.
28. Омеляненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров С.Б., Плеханов В.Г. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъёма сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. *Российский кардиологический журнал* 2003; 8(4): 36-40.
29. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc. Res.* 1999; 43(3): 572-579.
30. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ. Heart J.* 1997; 18(Suppl. E): E19-E29.
31. Volpe M., Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 35 (Suppl. 2): S45-S48.
32. Омеляненко М.Г., Шумакова В.А., Урусова Е.В., Манжос А.П. Дисфункция эндотелия как маркер прогрессирования хронической болезни почек. Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции врачей Центрального федерального округа с международным участием, посвященной 85-летию Ивановской государственной медицинской академии (Иваново, 23-24 ноября 2015 г.). Иваново: ИвГМА, 2015. С. 131-132.
33. Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018; 63(2): 48-52, doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52
34. Шумакова В.А., Омеляненко М.Г., Пахрова О.А., Гринева М.Р., Томилова И.К. Особенности гемореологии и системы NO-эндотелий у больных с хронической почечной недостаточностью. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2009; 14(5): 55.
35. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906.
36. Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.

37. Дзугкоев С.Г., Можяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундаментальные исследования* 2014; (4-1): 198-204.
38. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., Halcox J., Halligan S., Lerman A., Mancina G., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Schiffrin E.L., Taddei S., Webb D.J. Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23(1): 7-17, doi: 10.1097/00004872-200501000-00004
39. Чернова И.М., Лукьянов М.М., Сердюк С.Е., Бойцов С.А. Особенности факторов риска, механизмов развития, клинического течения и поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией молодого возраста. *Системные гипертензии* 2012; 9(3): 60-65.
40. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (Часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины* 2019; 9(1): 5-22, doi:10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
41. Попова Л.А., Ваизова О.Е. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиции общей теории систем. *Фундаментальные исследования* 2012; 2-2: 328-332.
42. Calon M., Menon K., Car A., et al. Additive and Synergistic Cardiovascular Disease Risk Factors and HIV Disease Markers' Effects on White Matter Microstructure in Virally Suppressed HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020; 84(5): 543-551, doi: 10.1097/QAI.0000000000002390
43. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Зайцева И.П., Лемещенко А.В. Патфизиологические механизмы неблагоприятного взаимодействия гипоксии и температурных факторов в отношении физической работоспособности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2022; 66(4): 94-106. doi: 0.25557/0031-2991.2022.04.94-106
44. Тельнов В.И., Кабирова Н.Р., Окатенко П.В. Оценка влияния радиационных и нерадиационных факторов на канцерогенный риск у потомков (F1, дети) работников ПО «Маяк», подвергшихся прекоцептивному облучению. *Вопросы радиационной безопасности* 2020; (1): 76-86.
45. Беньков А.А., Нагорнев С.Н., Фролков В. К., Гусакова Е. В., Нагорнева М. С. Анализ механизмов синергических эффектов при сочетанном применении физиотерапевтических факторов. *Физиотерапевт* 2021; (6): 70-79, doi: 10.33920/med-14-2112-08
46. Беньков А.А., Нагорнев С.Н., Фролков В.К., Гусакова Е.В., Нагорнева М.С. Эффекты однократного симультанного воздействия физиотерапевтических факторов на стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы организма. *Физиотерапевт* 2021; (3): 20-28, doi: 10.33920/med-14-2106-03
47. Улащик В.С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 2016; 93(6): 4-11.
48. Тарасова И.В. «Дирижеры» межклеточных взаимодействий – цитокины. Часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии* 2011; (1): 36-40.
49. Черепанов В. А., Аксенова Т. В. Химическая кинетика : учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ, 2016. 132 с.
50. Бабайлов В.К., Лебедева Л.В., Журавка Е.Н. К проблеме дефиниции гипотезы. *Бизнес Информ* 2009; (1): 146.

Four Types of Destructive Influence of Confounding Effects of the Cardiorenal Continuum

Lazutkina A. Yu.

MD, PhD, Leading inspector-physician, Department of Organization of Medical Care

Far Eastern Directorate of Healthcare – a structural subdivision of the Central Directorate of Healthcare – a branch of Russian Railways, Khabarovsk, Russian Federation

Corresponding Author: Lazutkina Anna; **e-mail:** Lazutkina_AU59@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Introduction. Studying the influence of risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD) is a promising direction, since reducing their degree of influence can lead to an increase in overall life expectancy. The least studied of the RFs are confounders. **Aim.** To find out the influence of confounders in the chain of events of the cardiorenal continuum (CRC) using the example of a group of initially healthy 7,959 male workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway aged 18-66 years. **Materials and methods.** Using 22 items of clinical and anamnestic data of a 6-year follow-up of a natural professional population of 7,959 men, multivariate statistical analysis was used to determine predictors of microalbuminuria (MAU), creatinemia (CR), reduced glomerular filtration rate (GFR), retinopathy (RP) and sudden cardiac death (SCD), which made it possible to construct a CRC from the prepared symptomatic blocks applying the synthesis method. The Cox proportional hazard model was used to determine the influence of all predictors of these symptoms on the increased risk of consecutive CRC events. The time of formation of MAU, RP, CR, reduced GFR, SCD, and the stages of endothelial dysfunction was found out using Kaplan-Meier (K-M) curves. The effects of damage to the endothelium by RFs, including confounders, were assessed by «failures» in K-M models. **Results.** Depending on the place of implementation in the CRC vascular bed, confounders manifest themselves by synergistic/additive and stabilizing processes caused by them in the endothelium. 1. They increase the risk of cardiovascular disease (CVD) / target organ damage (TOD) and the number of «failures» of the outcome being studied; 2. They increase the risk of CVD/TOD, but do not affect the number of «failures» of the outcome being studied; 3. They do not affect the increase in the risk of CVD/TOD, but increase the number of «failures» of the studied outcome; 4. They are associated with CVD/TOD, but do not affect the increase in risk and increase in the number of «failures» of the outcome being studied. **Conclusion.** Confounders of the CRC have four types of destructive effects. It is necessary to conduct targeted biochemical and morphological studies in order to finally clarify the processes of damage in the endothelium caused by risk factors and confounders and to resist their influence before the irreversible changes occur in the endothelial cell.

Keywords: risk factors, confounders, chronic kidney disease, continuum, sudden cardiac death, endothelial dysfunction

References

1. Kornysheva E.A., Platonov D.Yu., Rodionov A.A., Shabashov A.E. Epidemiologiya i statistika kak instrumenty dokazatel'noy meditsiny; izdaniye 2-oye ispravlennoye i dopolnennoye [Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine. 2-nd edition revised and updated.] Tver: 2009. (In Russ.)
2. Epidemiologicheskiy slovar'. Pod red. Dzhona M. Lasta [Epidemiological dictionary. Ed. by John M. Last]. Moscow: 2009. (In Russ.)
3. Chertok V.M., Chertok A.G. Regulyatornyy potentsial kapillyarov mozga [Regulatory capacity of the brain capillaries.] *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal [Pacific Medical Journal]* 2016; (2): 72-80, doi: 10.17238/1609-1175.2016.2.72 (In Russ.)

4. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishchev N.N. Funktsional'naya geterogenost' endotel'iya (obzor). [Functional heterogeneity of the endothelium (review).] *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]* 2017; 23(2): 88-102, doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102 (In Russ.)
5. Zabolotskikh V.V., Vasil'ev A.V., Tereshchenko Yu.P. Sinergicheskii effekt pri odnovremennom vozdeystvii fizicheskikh i khimicheskikh faktorov. [Synergistic effect with simultaneous exposure to physical and chemical factors.] *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN [Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]* 2016; 18(5-2): 290-294. (In Russ.)
6. Corning P.A. The synergism hypothesis: On the concept of synergy and its role in the evolution of complex systems. *Journal of Social and Evolutionary Systems* 1998; 21(2): 133-172, doi: 10.1016/s1061-7361(00)80003-x
7. Petri M.A., Sebin K. Vizual'naya meditsinskaya statistika. Per. pod redaktsiyey V.P. Leonova. 2-ye izd., pererabotannoye. i dopolnenoe [Medical Statistics at a Glance. Russian translation edited by V.P. Leonov. 2nd ed., revised and expanded.] Moscow: GEOTAR Media, 2010. (In Russ.)
8. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. Statisticheskiye metody analiza v klinicheskoy praktike. Chast' II. Analiz vyzhivayemosti i mnogomernaya statistika. [Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics.] *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]* 2009; 55(6): 48-56. (In Russ.)
9. Lazutkina A.Yu. Gorbunov V.V. Kontinuum vnezapnoy serdechnoy smerti [Sudden cardiac death continuum]. Khabarovsk: DVGUMU, 2017. (In Russ.)
10. Lazutkina A.Yu. Kardioreserebrovaskulyarnyy kontinuum (Kontinuum khronicheskoy okklyuzionnoy bolezni arteriy nizhnikh konechnostey i vozvrat k vnezapnoy serdechnoy smerti i khronicheskoy bolezni pochek). [Cardioreserebrovascular continuum: (Continuum of chronic obliterating lower extremity arteries and return to sudden cardiac death and chronic kidney disease).] Khabarovsk: DVGUMU, 2019. (In Russ.)
11. Lazutkina A.Yu. Prognozirovaniye serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i ikh iskhodov u rabochikh lokomotivnykh brigad Zabaykal'skoy zheleznoy dorogi (Rezultaty 6-letnego prospektivnogo nablyudeniya). Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.m.n. [Prediction of cardiovascular diseases and their outcomes in workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway (Results of a 6-year prospective observation).] Author's abstract, PhD Thesis. Chita, 2017. 22 p. (In Russ.)
12. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 19 dekabrya 2005 g. № 796 «Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh protivopokazaniy k rabotam, neposredstvenno svyazannym s dvizheniyem poyezdov i manevrovym rabotam». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 796 dated December 19, 2005 «On approval of the list of medical contraindications for work directly related to the movement of trains and shunting work».] Available at: <http://base.consultant.ru> (In Russ.)
13. Kardiovaskulyarnaya profilaktika: rekomendacii VNOK. [Cardiovascular prevention. Recommendations of RSSH.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2011; 10(6), (Suppl. 2): 2-64. (In Russ.)
14. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii: rekomendacii RMOAG i VNOK. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations of RMSAH and RSSC]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2008; 7(6), (Suppl. 2): 1-32. (In Russ.)
15. Babailov V.K. Analiz i sintez. [Analysis and synthesis]. *Biznes Inform [Business Inform]* 2012; (4): 16-19. (In Ukrain.)
16. Lazutkina A.Yu. Prediktory mikroal'buminurii u rabotnikov lokomotivnykh brigad: prospektivnoye nablyudatel'noye issledovaniye. [Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study.] *Kardiosomatika [Cardiosomatics]* 2023; 14(1): 27-36, doi: 10.17816/CS321275 (In Russ.)

17. Lazutkina A.Yu. Prediktory kreatininemii u rabotnikov lokomotivnykh brigad: prospektivnoye nablyudatel'noye issledovaniye. [Predictors of creatininemia in locomotive crew workers: a prospective observational study.] *Terapiya [Therapy]* 2024; 10(3): 52-60, doi: 110.18565/therapy.2024.3.52-60 (In Russ.)
18. Lazutkina A.Yu. Prediktory snizhennoy skorosti klubochkovoy fil'tratsii. [Predictors of reduced glomerular filtration rate.] *Patogenez [Pathogenesis]* 2023; 21(2): 55-61. doi: 10.25557/2310-0435.2023.02.55-61 (In Russ.)
19. Lazutkina A.Yu. Proiskhozhdeniye retinopatii I-II stepeni. [Origin of I-II degree retinopathy.] *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya [Postgraduate Bulletin of the Volga Region]* 2023; 23(4): 38-43, doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43 (In Russ.)
20. Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhironov I.V., Nakonechnikov S.N., Tereshchenko S.N. Metody statisticheskoy obrabotki medicinskih dannyh: metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatov i aspirantov medicinskih uchebnykh zavedeniy, nauchnykh rabotnikov. [Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical schools, researchers.] Moscow. RCNPC, 2012. (In Russ.)
21. Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Grzhibovskiy A.M. Primenenie mnozhestvennogo linejnogo regressionnogo analiza v zdavoohranenii s ispol'zovaniem paketa statisticheskikh programm SPSS. [Application of multiple linear regression analysis in health care using SPSS statistical software package.] *Nauka i zdavoohranenie [Science and Healthcare]* 2017; (3): 5-31. (In Russ.)
22. Lazutkina A.Yu. Patogeneticheskie mekhanizmy snizhennoy skorosti klubochkovoy fil'tratsii. [Pathogenetic mechanisms of reduced glomerular filtration rate.] *Patogenez [Pathogenesis]* 2023; 21(3): 19-27. doi: 10.25557/2310-0435.2023.03.19-27 (In Russ.)
23. Lazutkina A.Yu. Proiskhozhdeniye i formirovaniye rannih izmeneniy setchatki glaza pod vozdeystviem faktorov ateroskleroza. [Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors.] *Ateroskleroz [Atherosclerosis]* 2023; 19(4): 385-403, doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403 (In Russ.)
24. Analiz vyzhivaemosti i regressiya dlya cenzurirovannykh dannykh [Survival analysis and regression for censored data]. STATISTICA. StatSoft, 1995. P. 3473-3534. (In Russ.)
25. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med.* 2004; 32(Suppl. 5): 271-279.
26. Heil S.G., De Vriese A.S., Kluijtmans L.A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H.J. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor. (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2004; 50(8): 911-916.
27. Evdokimenko A.N. Ul'trastrukturnye izmeneniya endoteliya v oblasti nestabil'nykh ateroskleroticheskikh blyashek karotidnogo sinusa. [Ultrastructural changes of endothelium in unstable atherosclerotic plaques of carotid sinus.] *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International journal of applied and fundamental research]* 2015; 11: 639-647. (In Russ.)
28. Omelyanenko M.G., Sukhovey N.A., Nazarov S.B., Plekhanov V.G. Klinicheskoe znachenie endotelial'noy disfunktsii pri ostrom koronarom sindrome bez pod'yoma segmenta ST u lic v vozraste do 55 let. [Clinical significance of endothelial dysfunction in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome in subjects under 55 years of age.] *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2003; 8(4): 36-40. (In Russ.)
29. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc. Res.* 1999; 43(3): 572-579.
30. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ. Heart J.* 1997; 18(Suppl. E): E19-E29.
31. Volpe M., Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 35 (Suppl. 2): S45-S48.

32. Omelyanenko M.G., Shumakova V.A., Urusova E.V., Manzhos A.P. Disfunkciya endoteliya kak marker progressirovaniya hronicheskoy bolezni poчек. Aktual'nye voprosy profilaktiki, rannej diagnostiki, lecheniya i medicinskoj rehabilitacii bol'nyh s neinfekcionnymi zabolevaniyami i travmami. Materialy III Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii vrachej Central'nogo federal'nogo okruga s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoj 85-letiyu Ivanovskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. (Ivanovo, 23-24 noyabrya 2015 g.) [Endothelial dysfunction as a marker of chronic kidney disease progression. Topical issues of prevention, early diagnosis, treatment and medical rehabilitation of patients with non-communicable diseases and injuries. Proceedings of the III Interregional scientific and practical conference of doctors of the Central Federal District with international participation, dedicated to the 85th anniversary of the Ivanovo State Medical Academy. (Ivanovo, November 23-24 2015).] Ivanovo: IvGMA, 2015. P. 131-132. (In Russ.)
33. Makarova T.P., Melnikova Yu.S. Endotelial'naya disfunkciya i elementnyj status pri hronicheskoy bolezni poчек u detej. [Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]* 2018; 63(2): 48-52. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52 (In Russ.)
34. Shumakova V.A., Omelyanenko M.G., Pakhrova O.A., Grineva M.R., Tomilova I.K. Osobennosti gemoreologii i sistemy NO-endotelij u bol'nyh s hronicheskoy poचेchnoj nedostatochnost'yu. [Peculiarities of hemorheology and the NO-endothelium system in patients with chronic renal failure]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy]* 2009; 14(5): 55. (In Russ.)
35. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 101: 1899-1906.
36. Lang T., Sesik M. Kak opisyvat' statistiku v medicine. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i recenzentov: per. s angl. pod red. V.P. Leonova. [How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. Russian translation edited by V.P. Leonov]. Moscow: Prakticheskaya medicina, 2011. (In Russ.)
37. Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoyeva E.A., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. Mekhanizmy razvitiya endotelial'noj disfunkcii i perspektivy korekcii. [Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction.] *Fundamental'nye issledovaniya [Basic research]* 2014; (4-1): 198-204. (In Russ.)
38. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., Halcox J., Halligan S., Lerman A., Mancia G., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Schiffrin E.L., Taddei S., Webb D.J. Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23(1): 7-17. doi: 10.1097/00004872-200501000-00004
39. Chernova I.M., Loukianov M.M., Serdyuk S.E., Boytsov S.A. Osobennosti faktorov riska, mekhanizmov razvitiya, klinicheskogo techeniya i porazheniya organov-mishenej u bol'nyh arterial'noj gipertenziej molodogo vozrasta. [Features of the risk factors, mechanisms of development, clinical manifestations and target organ damage in young hypertensive patients.] *Sistemnye gipertenzii [Systemic Hypertension]* 2012; 9(3): 60-65. (In Russ.)
40. Reznik E.V., Nikitin I.G. Kardiorenal'nyj sindrom u bol'nyh s serdechnoj nedostatochnost'yu kak etap kardiorenal'nogo kontinuum (Chast' I): opredelenie, klassifikaciya, patogenez, diagnostika, epidemiologiya (obzor literatury). [Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology.] *Arhiv vnutrennej mediciny [The Russian Archives of Internal Medicine]* 2019; 9(1): 5-22, doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22 (In Russ.)
41. Popova L.A., Vaizova O.E. Sovremennye predstavleniya o sosudistom endotelii s pozicii obshchej teorii sistem. [Modern view of vascular endothelium in terms of general system theory.] *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]* 2012; 2-2: 328-332. (In Russ.)
42. Calon M., Menon K., Car A., et al. Additive and Synergistic Cardiovascular Disease Risk Factors and HIV Disease Markers' Effects on White Matter Microstructure in Virally Suppressed HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020; 84(5): 543-551, doi: 10.1097/QAI.0000000000002390

43. Kim A.E., Shustov E., Zaitseva I., Lemeschenko A. Patofiziologicheskie mekhanizmy neblagopriyatnogo vzaimodeystviya gipoksii i temperaturnykh faktorov v otnoshenii fizicheskoy rabotosposobnosti. [Pathophysiological mechanisms of adverse interactions of hypoxia and temperature factors in relation to physical working ability.] *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]* 2022; 66(4): 94-106. doi: 0.25557/0031-2991.2022.04.94-106 (In Russ.)
44. Telnov V.I., Kabirova N.R., Okatenko P.V. Ocenka vliyaniya radiacionnykh i neradiacionnykh faktorov na kancerogenyj risk u potomkov (F1, deti) rabotnikov PO «Mayak», podvergshihsia prekonceptivnomu oblucheniyu. [Assessment of the effect of radiation and non-radiation factors on cancer risk in offspring (F1, Children) of Mayak PA workers exposed to preconception radiation.] *Voprosy radiacionnoj bezopasnosti [Radiation safety issues]* 2020; (1): 76-86. (In Russ.)
45. Benkov A.A., Nagornev S.N., Frolkov V.K., Gusakova E.V., Nagorneva M.S. Analiz mekhanizmov sinergicheskikh effektov pri sochetannom primenenii fizioterapevticheskikh faktorov. [Analysis of the mechanisms of synergistic effect in the combined use of physiotherapy factors.] *Fizioterapevt [Physiotherapist]* 2021; (6): 70-79. doi: 10.33920/med-14-2112-08 (In Russ.)
46. Benkov A.A., Nagornev S.N., Frolkov V.K., Gusakova E.V., Nagorneva M.S. Effekty odnokratnogo simul'tannogo vozdeystviya fizioterapevticheskikh faktorov na stress-realizuyushchie i stress-limitiruyushchie sistemy organizma. [Effects of a single simultaneous effect of physiotherapeutic factors on stress-realizing and stress-limiting systems of the body.] *Fizioterapevt [Physiotherapist]* 2021; (3): 20-28. doi: 10.33920/med-14-2106-03 (In Russ.)
47. Ulashchik V.S. Sochetannaya fizioterapiya: obshchie svedeniya, vzaimodeystvie fizicheskikh faktorov. [Combined physiotherapy: general information, interaction of physical factors]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury [Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy]* 2016; 93(6): 4-11. (In Russ.)
48. Tarasova I.V. «Dirizhery» mezhkletochnykh vzaimodeystviy – tsitokiny. Chast' 1. [The «conductors» of intercellular interactions are cytokines. Part 1.] *Allergologiya i immunologiya v pediatrii [Allergology and immunology in pediatrics]* 2011; (1): 36-40. (In Russ.)
49. Cherepanov V. A., Aksenova T. V. Khimicheskaya kinetika: uchebnoye posobiye. [Chemical kinetics: textbook.] Yekaterinburg: UGMU, 2016. 132 p. (In Russ.)
50. Babaylov V.K., Lebedeva L.V., Zhuravka E.N. K probleme definicii gipotezy. [Problem of hypothesis definition]. *Biznes Inform [Business Inform]* 2009; (1): 146. (In Ukrain.)

Мониторинг результатов химико-токсикологических исследований наркотических средств в Свердловской области в 2021-2023 годах

Гофенберг М. А.^{1,2}

биолог, химико-токсикологическая лаборатория¹; биолог, химико-токсикологическая лаборатория²

ORCID: 0000-0003-2877-1301

Уразаев Т. Х.^{1,3}

к.м.н., врач¹; доцент, кафедра фармации³

Дворская О. Н.⁴

д.фарм.н., заведующая, кафедра фармации и химии фармацевтического факультета⁴

ORCID: 0000-0003-4774-8887

1 – ГАУЗ СО Свердловская областная клиническая психиатрическая больница, Екатеринбург, Российская Федерация

2 – ГАУЗ СО Областная наркологическая больница, Екатеринбург, Российская Федерация

3 – ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

4 – ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Мария Александровна Гофенберг; **e-mail:** Hoffenberg@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. На нелегальном рынке оборота наркотических средств происходят стремительные изменения, выражающиеся в закреплении доминирующих позиций за новыми психоактивными веществами. Для описания структуры потребления наркотических средств и других психоактивных веществ в Свердловской области актуальным является изучение данных, получаемых при химико-токсикологических исследованиях в рамках медицинского освидетельствования на состояние опьянения и при лабораторной диагностике острых отравлений. **Цель исследования** – ретроспективная оценка выявляемости случаев употребления различных видов наркотических средств, психотропных веществ и новых психоактивных веществ при проведении химико-токсикологических исследований на территории Свердловской области в 2021–2023 гг. **Материалы и методы.** Проведен логический, ретроспективный, сравнительный и контент-анализ данных результатов химико-токсикологических исследований Областной наркологической больницы (Екатеринбург), Свердловской областной клинической психиатрической больницы, психиатрической больницы № 7 за 2021–2023 гг. Статистическая обработка результатов выполнена при помощи MS Excel for Windows и Statistica for Windows. **Результаты.** Лидирующую позицию среди выявляемых веществ при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения занимают синтетические катиноны и каннабиноиды. Наибольшее количество острых отравлений связано с фактом употребления наркотических средств психостимулирующего действия (α -пирролидиновалерофенона и мефедрона), а также опиатов и опиоидов. **Обсуждение.** Ретроспективный анализ результатов химико-токсикологических исследований биологических жидкостей потребителей наркотических средств показал, что выявляемость различных соединений меняется с течением времени. В Свердловской области по данным за 2021–2023 гг. при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения и при диагностике острых отравлений по-прежнему выявляются «традиционные» наркотические средства во всех направлениях химико-токсикологических исследований, но в настоящее время в нелегальном обороте преобладают новые психоактивные вещества синтетического происхождения. **Заключение.** Анализ результатов химико-токсикологических исследований

на территории Свердловской области в 2021–2023 гг. позволил сделать вывод о превалирующем выявлении новых психоактивных веществ при стабильном выявлении «традиционных» наркотических средств.

Ключевые слова: химико-токсикологические исследования, наркотические средства, новые психоактивные вещества

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-48-63

Для цитирования: Гофенберг М. А., Уразаев Т. Х., Дворская О. Н. Мониторинг результатов химико-токсикологических исследований наркотических средств в Свердловской области в 2021-2023 годах. *Медицина* 2024; 12(2): 48-63

Введение

Согласно данным Всемирного доклада о наркотиках Управления ООН по наркотикам и преступности (UNODC, 2023), в 2021 году во всем мире наркотики употребляли более 296 миллионов человек, что на 23 процента больше, чем за предыдущее десятилетие. При этом число людей, страдающих расстройствами, связанными с употреблением наркотиков, резко возросло до 39,5 миллионов, увеличившись на 45% за 10 лет.

Пандемия COVID-19 оказала значимое влияние на состояние рынка наркотических средств (НС) [1,2]. Так, были существенно сокращены производство и распространение многих запрещенных веществ. Вводимые ограничения на перемещение как внутри страны, так и за границу, отсутствие масштабных мероприятий, таких как музыкальные фестивали, также повлияло на разновидность потребляемых наркотических веществ.

Одной из причин роста заболеваемости, связанной с употреблением НС, является регулярное появление на нелегальном рынке новых психоактивных веществ (НПВ), большая часть которых реализуется посредством сети Интернет. Термин НПВ означает, что оборот этих веществ, являющихся предметом злоупотребления в чистом виде, либо в форме препарата, не регулируется Конвенцией о наркотических средствах 1961 г. или Конвенцией о психотропных веществах 1971 г., однако эти вещества могут представлять угрозу для здоровья населения. Слово «новые» в названии указывает не столько на новизну таких веществ, сколько на их недавнее появление на рынке [3,4]. В 2021 г. в изъятиях было обнаружено около 400 новых психоактивных веществ, при этом в конце 2022 года Система раннего оповещения Европейского центра по мониторингу наркотиков и наркозависимости (EMCDDA) отслеживала около 930 новых психоактивных веществ, 41 из которых впервые были зарегистрированы в Европе в том же 2022 году.

Феномен новых психоактивных соединений является актуальной проблемой современной токсикологии, поскольку отсутствуют достоверные научные данные о фармакокинетике, фармакологических эффектах и токсичности новых соединений, доклинические (на лабораторных животных) и клинические испытания НПВ по понятным причинам не проводятся. Зачастую сами потребители не знают, какое наркотическое средство они употребляют, приобретаемые НС не сопровождаются какими-либо документами,

подтверждающими их состав, отсутствуют достоверные сведения о чистоте препаратов. В результате этого потребители подвергаются повышенному риску, о чем свидетельствуют данные о случаях экстренной госпитализации и смерти, связанных с приемом НПВ, среди которых нередки случаи одновременного употребления нескольких веществ. Поэтому информация о фармакологии и токсичности НПВ зачастую может быть получена только при диагностике острых отравлений такими соединениями, либо при посмертных исследованиях [5-7].

Это неизбежно приводит к возникновению проблем не только при лечении наркозависимости и её профилактике, но и при диагностике потребления наркотических средств. Количество синтетических НПВ на нелегальном рынке, вызывающих интоксикацию в малых дозах, постоянно увеличивается; химико-токсикологические лаборатории постоянно должны обновлять рутинные методы и базы данных, в которых хроматографические и спектральные характеристики новых наркотических средств зачастую отсутствуют. Кроме того, направления метаболизма НПВ и пути их выведения из организма обычно неизвестны, что затрудняет обнаружение и идентификацию НПВ и их метаболитов в рутинной аналитической работе химико-токсикологических лабораторий и судебно-химических отделений.

Аналитическая токсикология наркотических средств и новых психоактивных веществ в Свердловской области представлена тремя направлениями: лабораторным анализом наркотических и психотропных веществ при подозрении на их злоупотребление, клинической лабораторной диагностикой острых отравлений и судебно-химической экспертизой. Анализ ситуации только по одному направлению лабораторной токсикологии не может отражать реальную картину распространения злоупотребления наркотическими средствами и НПВ в регионе. В связи с этим для описания структуры потребления наркотических средств и других психоактивных веществ в Свердловской области, оценки связи между типом психоактивного вещества и тяжестью состояния потребителя, прогнозом появления НПВ в регионе необходимо в динамике исследовать данные, получаемые во всех направлениях аналитической токсикологии региона.

Цель работы

Цель работы – ретроспективная оценка выявляемости случаев употребления различных видов наркотических средств, психотропных веществ и новых психоактивных веществ при проведении химико-токсикологических исследований на территории Свердловской области в 2021–2023 гг.

Материалы и методы

Проведен логический, ретроспективный, сравнительный и контент-анализ данных результатов химико-токсикологических исследований Областной наркологической

больницы (Екатеринбург), Свердловской областной клинической психиатрической больницы (СОКПБ) и психиатрической больницы № 7 (ПБ № 7) за 2021–2023 гг. Статистическая обработка результатов выполнена при помощи программных средств MS Excel for Windows и Statistica for Windows.

Результаты и обсуждение

В Свердловской области распространенность наркологических расстройств среди населения в течение последних лет волнообразна. После подъема заболеваемости в 2021–2022 годах по итогам 2023 года отмечается ее снижение. Показатель составил 975 случаев на 100 тысяч населения (зарегистрировано 39 756 человек), что ниже данных 2022 года на 1,8%. При этом первичная заболеваемость наркологическими расстройствами выросла на 2% и составила 97,2 случая на 100 тысяч населения. Начиная с 2020 года наблюдается постепенный рост заболеваемости наркоманией, который продолжился в 2023 году. Показатель вырос на 3,7%. В целом тенденция характерна как для Уральского федерального округа, так и для Российской Федерации в целом.

Количество случаев острых отравлений наркотическими средствами является индикатором негативных тенденций в сфере их потребления, а рост числа госпитализаций служит индикатором тяжести состояния пациентов при отравлениях указанными средствами. По данным Свердловского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, в 2023 году зарегистрировано 529 случаев смертельных отравлений наркотиками. Несмотря на то, что в 2023 году отмечается снижение распространенности смертельных отравлений наркотиками на 15,5%, на фоне общего снижения распространенности смертельных отравлений наркотиками в 2023 году отмечается рост смертельных отравлений среди детей в возрасте 14–17 лет. Так, за 2023 год зарегистрировано 8 смертельных отравлений несовершеннолетних.

Значительное количество острых отравлений, в том числе с летальным исходом, можно объяснить двумя основными факторами. С одной стороны, получили распространение синтетические наркотические средства и новые психоактивные вещества с низкими действующими дозами и незначительным интервалом между пороговыми, критическими и смертельными концентрациями. С другой стороны, многие больницы, оказывающие помощь больным по профилю наркология и токсикология, в период пандемии COVID-19 были перепрофилированы в инфекционные госпитали, в том числе Свердловский областной центр по лечению острых отравлений в период с ноября 2020 г по июнь 2023 г. Отсутствие неотложной медицинской помощи лицам с острыми отравлениями НС и применение неверной терапевтической тактики в непрофильных стационарах привело к росту количества летальных исходов.

Ретроспективный анализ данных показал, что при химико-токсикологических исследованиях НС выявляются такие группы, как опиаты и опиоиды, фенилалкиламины (амфетамины и катиноны), растительные каннабиноиды и синтетические каннабимиметики, кокаин и др.

Рис. 1. Выявляемость наркотических средств и психотропных веществ, обнаруживаемых при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения в УрФО в 2023 г. (абсолютное число случаев).

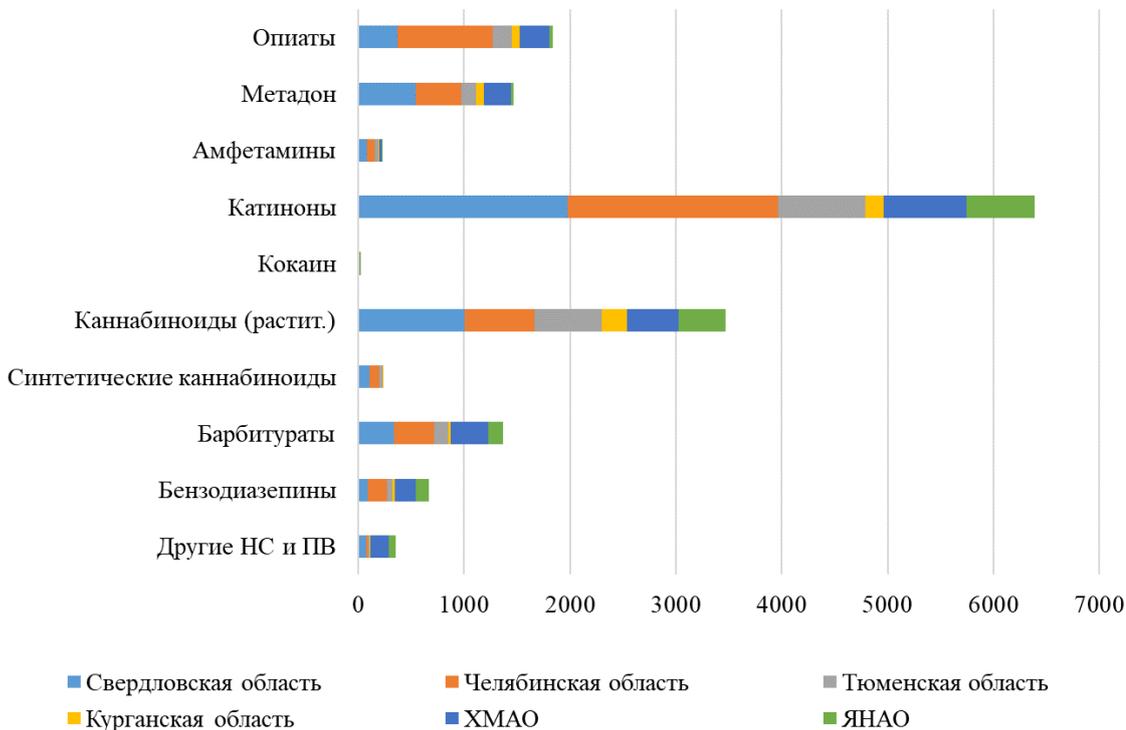
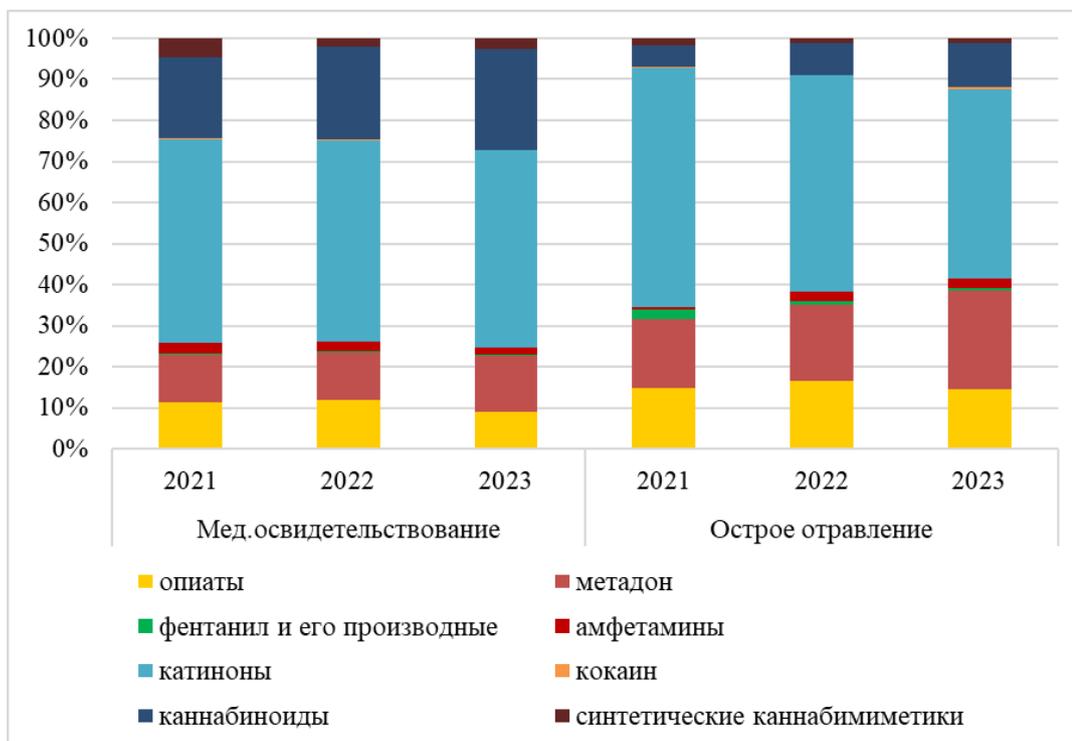


Рис. 2. Выявляемость наркотических средств в Свердловской области в разных направлениях аналитической токсикологии (в % от всех положительных результатов химико-токсикологических исследований на наркотические средства).



Во всех без исключения регионах Уральского федерального округа катиноны уверенно занимают лидирующую позицию среди всех наркотических веществ, обнаруживаемых при подтверждающих химико-токсикологических исследованиях при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения (рис. 1).

Отчетные данные химико-токсикологических лабораторий Свердловской области показывают, что катиноны занимают первое место не только по числу обнаружений при медицинском освидетельствовании, но и в случаях острых интоксикаций новыми психоактивными веществами (рис. 2).

Синтетические катиноны – это одна из наиболее многочисленных групп НПВ [8-13]. В целом, синтетические катиноны классифицируются как психостимуляторы или стимуляторы фенилалкиламинового ряда. Однако фармакокинетические профили и фармакологические эффекты отдельных представителей катинонов зависят от типа заместителей и их расположения в структуре молекулы. Так, известно, что β -катиноны обладают метамфетаминоподобным психостимулирующим действием, а введение в структуру пирролидина обуславливает высокую дофаминергическую активность [9,10].

В 2021–2023 гг. в Свердловской области получили распространение как структурные аналоги метамфетамина – мефедрон, метедрон (4-метоксиметкатинон, bk-PMMA), флэфедрон, 4-метилбуфедрон, метилон (3,4-метилendioкси-N-метилкатинон, bk-MDMA), этилон (3,4-метилendioкси-N-этилкатинон, bk-MDEA), 3,4-диметилметкатинон (3,4-DMMC), так и пирролидинозамещенные катиноны – α -пирролидиновалерофенон (α -PVP), α -пирролидинобутирофенон (α -PBP), α -пирролидиногексанофенон (α -PHexP), α -пирролидиновалеротиофенон (α -PVT), 3,4-метилendioксипирролидинопропиофенон (MDPPP). Также в начале 2023 г. на территории Свердловской области был зафиксирован случай употребления нового синтетического катинона – клефедрона (4-хлорметилкатинона).

Несмотря на большое разнообразие обнаруживаемых при химико-токсикологических исследованиях катинонов, лидирующие позиции в течение последних 5 лет занимают мефедрон и α -пирролидиновалерофенон. При этом количество случаев обнаружения α -PVP кратно превышает количество случаев выявления мефедрона как при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения, так и при острых отравлениях, в том числе со смертельным исходом (табл. 1).

Таблица 1. Количество случаев обнаружения синтетических катинонов при химико-токсикологических исследованиях в Свердловской области в 2021–2023 гг.

| Синтетические катиноны | Медицинское освидетельствование | | | Острые отравления | | |
|------------------------|---------------------------------|------|------|-------------------|------|------|
| | 2021 | 2022 | 2023 | 2021 | 2022 | 2023 |
| Мефедрон | 485 | 467 | 463 | 41 | 36 | 82 |
| α -PVP | 1595 | 1276 | 1135 | 167 | 166 | 239 |

Популярность синтетических катинонов среди потребителей наркотических средств, на наш взгляд, обусловлена разнообразием НПВ; их доступностью и стоимостью по сравнению с другими видами наркотических средств; возможностью различных способов употребления – перорального, инъекционного, интраназального и ингаляционного [13,14]. Инъекционный путь введения катинонов характерен для потребителей опиатов и опиоидов, которые сочетают внутривенное введение сразу нескольких групп наркотических веществ. Неинвазивные способы делают употребление катинонов привлекательным для несовершеннолетних.

Также в распространении определенных видов НС немаловажную роль играет юридический аспект контроля над их оборотом. Несмотря на ужесточение контроля за НПВ, использование системы раннего оповещения в странах Европейского Союза, синтетические катиноны по-прежнему доступны и широко распространены не только в России, но и во всем мире. Одной из возможных причин является отсутствие международного консенсуса в отношении правового контроля над этими наркотическими средствами. Так, этилон (3,4-метилендиокси-N-этилкатинон, β k-MDEA) обнаруживался в биопробах освидетельствуемых лиц в Свердловской области с 2015 г., в то время как решение о внесении указанного катинона в качестве психотропного вещества в Список II Конвенции 1971 г. вступило в силу только в апреле 2017 г.

«Традиционные» наркотические средства и психотропные вещества группы фенилалкиламинов, к которым относятся амфетамин, метамфетамин и их метиленидиоксипроизводные, составляют незначительный процент от общего количества положительных результатов во всех направлениях аналитической токсикологии. Однако существенные различия выявлены при анализе новых психоактивных веществ, входящих в группу фенилалкиламинов. Так, 4-фторамфетамин, 4-фторметамфетамин и 4-метиламфетамин регистрировались только у лиц, находящихся в состоянии опьянения, острых и смертельных отравлений этими веществами не зафиксировано. В то же время 2-(4-бром-2,5-диметоксифенил)-N-[(2-метоксифенил)метил]этанамин (25B-NBOMe) встречался только при острых отравлениях данным веществом. По всей видимости, это связано с низкими действующими дозами соединений группы NBOMe [15,16] и, соответственно, низкими концентрациями в биоматериале, для обнаружения которых при обследовании освидетельствуемых на состояние опьянения лиц не хватает чувствительности метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС), используемого в качестве подтверждающего метода исследования в Свердловской области. При острых отравлениях потребляемые дозы, а соответственно и концентрации НПВ в биожидкостях были выше, что и позволило обнаруживать 25B-NBOMe [16].

Мониторинг результатов химико-токсикологических исследований при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения и при обследовании лиц, состоящих на диспансерном учете с наркологическими расстройствами, показал, что второй по распространенности группой НС являются каннабиноиды растительного происхождения (табл. 2).

Таблица 2. Количество абсолютных случаев обнаружения тетрагидроканнабинола и его метаболитов в моче освидетельствуемых на состояние опьянения лиц методом ГХ-МС

| Год | ОНБ | СОКПБ | ПБ № 7 |
|------|-----|-------|--------|
| 2021 | 447 | 191 | 173 |
| 2022 | 373 | 199 | 232 |
| 2023 | 398 | 327 | 281 |

Несмотря на то, что в Свердловской области при химико-токсикологических исследованиях по-прежнему встречаются случаи обнаружения метаболитов синтетических агонистов каннабиноидных рецепторов, их количество значительно сокращается с каждым годом (табл. 3).

Таблица 3. Выявляемость синтетических каннабимиметиков при химико-токсикологических исследованиях в Свердловской области

| Химическое название | Сокращенное название | 2021 | 2022 | 2023 |
|---|----------------------|------|------|------|
| Метилвый эфир 3,3-диметил-2-(1-(пент-4-ен-1-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамидо)бутановой кислоты | MDMB(N)-022 | 142 | 60 | 80 |
| Метилвый эфир 2-[1-(4-фторбутил)-1Н-индазол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутановой кислоты | MDMB(N)-073-F | 13 | 1 | 3 |
| Метилвый эфир 2-(1-бутил-1Н-индазол-3-карбоксамидо)-3,3-диметилбутановой кислоты | MDMB(N)-073 | 14 | 12 | 2 |
| Метилвый эфир 2-[1-(4-фторбутил)-1Н-индол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутановой кислоты | MDMB-073-F | 9 | 0 | 0 |
| Метилвый эфир 2-[1-(5-фторпентил)-1Н-индол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутановой кислоты | MDMB-2201 | 3 | 0 | 5 |
| Метилвый эфир 2-[1-(5-фторпентил)-1Н-индазол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутановой кислоты | MDMB(N)-2201 | 17 | 4 | 15 |
| N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-индазол-3-карбоксамид | AB-FUBINACA | 3 | 0 | 1 |
| N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(циклогексилметил)-1Н-индазол-3-карбоксамид | AB-PINACA-CHM | 3 | 0 | 4 |
| N-(1-амино-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-1-бутил-1Н-индазол-3-карбоксамид | MMBA(N)-073 | 0 | 0 | 1 |

По всей видимости, такая тенденция связана с запретом синтетических каннабимиметиков в Китае, на территории которого, как считается, расположены одни из основных источников новых психоактивных веществ, присутствующих в нелегальном обороте [17]. Вместе с тем, нельзя недооценивать эту группу НС, поскольку в Свердловской области по-прежнему фиксируется случаи смертельных отравлений, ассоциированных с употреблением синтетических агонистов каннабиноидных рецепторов.

Однако несмотря на международный контроль за оборотом этой группы веществ, согласно отчетам EMCDDA, на нелегальном рынке появляются всё новые виды синтетических каннабимиметиков. В 2022 г. Система раннего предупреждения ЕС получила сообщения о 24 новых каннабиноидах, в результате чего общее количество контролируемых веществ в этой группе достигло 245, поэтому есть вероятность появления новых представителей НПВ – агонистов каннабиноидных рецепторов, и в регионах Российской Федерации.

Наибольшее опасение вызывает количество острых и смертельных отравлений опиатами (в первую очередь героином) и опиоидами, в том числе при их сочетанном приеме и употреблении с другими видами НС. Лидирующую позицию среди синтетических агонистов опиоидных рецепторов занимает метадон. Особенностью потребления метадона является его кумуляция в организме за счет выраженных липофильных свойств и пролонгированное действие, что приводит к тяжелым последствиям [20-22]. Несмотря на то, что при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения эти соединения встречаются гораздо реже синтетических катинонов и каннабиноидов, отмечается тенденция к увеличению доли обнаружения метадона среди всех положительных результатов. Так, в 2021 г. в Свердловской области удельный вес случаев выявления метадона среди других наркотических средств составил 11,6%, в 2022 г. это количество также составило 11,6%, в 2023 г. возросло до 13,4%. В то же время в период 2012–2016 гг. доля метадона не превышала 2%. Как и в целом по Российской Федерации [21,22], в регионе при диагностике острых отравлений фиксируется значительное количество случаев обнаружения метадона, в том числе с летальным исходом. Так, по данным клинико-токсикологического анализа, в 2023 г. количество отравлений метадоном по сравнению с 2021 г. увеличилось в 2,5 раза. При этом в 2023 г. из всех случаев острых отравлений опиоидами в 55,8% в результате ХТИ были обнаружены только метадон и его метаболиты, в 26,0% биологических образцов обнаруживались метадон и синтетические катиноны, в 11,5% случаев в биологических жидкостях были метадон и опиаты, в 6,7% сочетанное отравление было обусловлено употреблением метадона, каннабиноидов и других наркотических средств.

Другие опиоиды (фентанил и его производные) в настоящее время в Свердловской области практически не встречаются. Если регистрируются случаи обнаружения фентанила при медицинском освидетельствовании, то чаще всего они обусловлены введением лекарственного препарата бригадой СМП при травме, полученной в ДТП.

Большое опасение вызывает распространение в мире опиоидов класса нитазенов, в том числе изотонитазена [23-25]. В настоящее время в Свердловской области не зарегистрировано ни одного случая употребления опиоидов этого класса. Но, по всей видимости, это связано в первую очередь не с отсутствием данного НПВ в регионе, а с невозможностью определения этих соединений в рутинной практике химико-токсикологических лабораторий и судебно-химических отделений. Иммунохроматографические тесты, являющиеся обязательным предварительным этапом при медицинском освидетельствовании, не выявляют эти соединения, а, значит, подтверждающее исследование этих проб хроматографическими методами с масс-

спектрометрией не проводится. Второй проблемой является высокая аффинность нитазенов к мю-опиоидным рецепторам, что обуславливает низкие действующие дозы этих НПВ. Поэтому чувствительности газового хроматографа с одноквадрольным масс-спектрометром для обнаружения этих веществ и их метаболитов может быть недостаточно.

Кокаин в биопробах при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения и в диагностике острых отравлений встречается крайне редко. Ежегодно фиксируется 4-5 случаев во всей Свердловской области. Вероятно, это связано с высокой стоимостью данного НС и наличием более дешевых синтетических НПВ на нелегальном рынке.

На протяжении рассматриваемого периода ситуация, связанная с немедицинским применением лекарственных препаратов, остается постоянной. В течение ряда лет в Свердловской области общая динамика выявления барбитуратов и производных 1,4-бензодиазепина в биопробах существенно не меняется. В то же время в 2021–2023 гг. наблюдалось значительное количество случаев обнаружения структурных аналогов гамма-аминомасляной кислоты – баклофена, прегабалина и габапентина, которые не относятся к наркотическим или психотропным средствам, но могут вызывать состояние опьянения и отравление [26-28]. Анализ нелегальных площадок Екатеринбурга в теневом интернете (darknet) также показал большое количество предложений по приобретению таблеток прегабалина и баклофена, распространяемых как альтернатива циклодолу, который ранее также использовали в рекреационных целях [29]. Мониторинг результатов химико-токсикологических исследований в исследуемый период показал, что прегабалин и габапентин обнаруживались преимущественно при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения (69 случаев), а баклофен – при острых отравлениях (61 случай). Названные аналоги ГАМК выявляются только при особой подготовке образцов биоматериала, и химико-токсикологические исследования на эти вещества выполняются только, если они указаны в направлении. Отмеченная разница выявляемости представителей данной группы, возможно, связана с особенностями сбора анамнеза и оценкой клиники при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения и диагностике острого отравления в условиях оказания неотложной помощи и, соответственно, с постановкой цели лабораторного исследования.

Также нельзя оценивать однозначно и ситуацию с распространением в регионе оксибутирата и его предшественника – 1,4-бутандиола. По данным теневого рынка, гамма-оксибутират достаточно популярен в Свердловской области. Вместе с тем, фиксируются только единичные случаи обнаружения этого вещества при диагностике острых отравлений. Очевидно, это связано с тем, что при скрининговом химико-токсикологическом исследовании на наркотические вещества поиск оксибутирата и 1,4-бутандиола не проводится. Для обнаружения и идентификации этих соединений также необходима специальная подготовка биологических жидкостей перед газохроматографическим анализом [30], поэтому требуется соответствующее назначение врача-нарколога или врача-токсиколога.

Обсуждение

Ретроспективный анализ результатов химико-токсикологических исследований биологических жидкостей потребителей наркотических средств показал, что выявляемость различных соединений не статична с течением времени и зависит от ряда факторов, среди которых можно выделить: распространенность конкретных веществ в нелегальном обороте в определенные временные интервалы, аналитические возможности лабораторий, в том числе наличие высокочувствительных методов анализа. По-видимому, имеют значение характер потребления некоторых психоактивных веществ, клинические проявления приема этих веществ, различия частот тяжелых форм отравлений для каждой группы НПВ, что отражается на формулировке целей химико-токсикологического исследования или судебно-химической экспертизы.

В Свердловской области по данным за 2021-2023 гг. при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения и при диагностике острых отравлений по-прежнему выявляются «традиционные» наркотические средства во всех направлениях химико-токсикологических исследований. Но в настоящее время в нелегальном обороте преобладают новые психоактивные вещества, и наибольший удельный вес в структуру потребляемых веществ вносят синтетические средства, распространенность которых в динамике значительно варьируется. Сейчас наиболее часто выявляемым классом веществ являются катиноны, в то время как процент синтетических каннабимиметиков наоборот снижается. При анализе опиоидов также отмечены сходные тенденции во всех направлениях аналитической токсикологии: рост выявления метадона и снижение обнаружения фентанила и его производных.

При медицинском освидетельствовании на состояние опьянения в биопробах обследуемых лиц отмечается значительный процент обнаружения тетрагидроканнабинола и его метаболитов, а также употребляемых с немедицинской целью лекарственных веществ – прегабалина и габапентина, которые в токсикологической практике встречаются редко.

Вместе с тем, доля таких веществ, как метадон, баклофен и оксibuтират среди других психоактивных веществ, выявляемых в регионе, значительно выше при острых отравлениях, требующих реанимационной помощи, чем при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения. Метадон, другие опиоиды и опиаты вызывают тяжелые отравления с более высоким риском летального исхода в сравнении с другими группами психоактивных веществ.

Заключение

Анализ результатов химико-токсикологических исследований на территории Свердловской области в 2021–2023 гг. позволил сделать вывод о преобладающем выявлении новых психоактивных веществ при стабильном выявлении «традиционных» наркотических средств.

Этическая экспертиза при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения не предусмотрена. Химико-токсикологические исследования биопроб пациентов с острыми отравлениями проведены в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации.

Информированное согласие на участие в исследовании получено у всех пациентов с острыми отравлениями, вошедших в исследование. При медицинском освидетельствовании на состояние опьянения информированное согласие не требуется. При посмертных исследованиях информированное согласие не применимо.

Литература

1. Zaami S., Marinelli E., Vari M.R. New trends of substance abuse during COVID-19 pandemic: an international perspective. *Front Psychiatry* 2020; 11: 700: 1-4, doi: 10.3389/fpsy.2020.00700
2. Lo Faro A.F., Berardinelli D., Cassano T., Dendramis G., Montanari E., Montana A., Berretta P., Zaami S., Busardò F.P., Huestis M.A. New Psychoactive Substances Intoxications and Fatalities during the COVID-19 Epidemic. *Biology (Basel)* 2023; 12(2): 273, doi: 10.3390/biology12020273
3. Shafi A., Berry A.J., Sumnall H., Wood D.M., Tracy D.K. New psychoactive substances: a review and updates. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020; 17 (10): 1-21, doi: 10.1177/2045125320967197
4. Sajwani H.S. The dilemma of new psychoactive substances: A growing threat. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2023; 31(3): 348-350, doi: 10.1016/j.jsps.2023.01.002
5. Simão A.Y., Antunes M., Marques H., Rosado T., Soares S., Gonçalves J., Barroso M., Andraus M., Gallardo E. Recent bionalytical methods for the determination of new psychoactive substances in biological specimens. *Bioanalysis* 2020; 12(21): 1557-1595, doi: 10.4155/bio-2020-0148
6. Simão A.Y., Antunes M., Cabral E., Oliveira P., Rosendo L.M., Brinca A.T., Alves E., Marques H., Rosado T., Passarinha L.A., Andraus M., Barroso M., Gallardo E. An Update on the Implications of New Psychoactive Substances in Public Health. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19(8): 4869, doi: 10.3390/ijerph19084869
7. Vicknasingam B., Narayanan S., Singh D., Corazza O. Global strategy for New Psychoactive Substances: an update. *Current Opinion in Psychiatry* 2020; 33(4): 295-300, doi: 10.1097/YCO.0000000000000612
8. Kuroпка P., Zawadzki M., Szpot P. A review of synthetic cathinones emerging in recent years (2019-2022). *Forensic Toxicol.* 2023; 41(1): 25-46, doi: 10.1007/s11419-022-00639-5
9. Daziani G., Lo Faro A.F., Montana V., Goteri G., Pesaresi M., Bambagiotti G., Montanari E., Giorgetti R., Montana A. Synthetic Cathinones and Neurotoxicity Risks: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7): 6230, doi: 10.3390/ijms24076230
10. Baumann M.H., Walters H.M., Niello M., Sitte H.H. Neuropharmacology of Synthetic Cathinones. *Handb Exp Pharmacol.* 2018; 252: 113-142, doi: 10.1007/164_2018_178
11. Gonçalves J.L., Alves V.L., Aguiar J., Teixeira H.M., Câmara J.S. Synthetic cathinones: an evolving class of new psychoactive substances. *Crit Rev Toxicol.* 2019; 49(7): 549-566, doi: 10.1080/10408444.2019.1679087
12. Luethi D., Liechti M.E. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol.* 2020; 94(4): 1085-1133, doi: 10.1007/s00204-020-02693-7
13. Мелентьев А.Б., Катаев С.С., Дворская О.Н. Дизайнерские наркотики. Метаболизм и подходы к анализу в биологических средах. М.: Издательство «Перо», 2016. С. 129-162.
14. Patocka J., Zhao B., Wu W., Klimova B., Valis M., Nepovimova E., Kuca K. Flakka: New Dangerous Synthetic Cathinone on the Drug Scene. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(21): 8185, doi: 10.3390/ijms21218185

15. Halberstadt A.L. Pharmacology and Toxicology of N-Benzylphenethylamine («NBOMe») Hallucinogens. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 2017; 32: 283-311, doi: 10.1007/7854_2016_64
16. Заикина О.Л., Смирнов А.В., Крупина Н.А., Дворская О.Н., Григорьев А.М. Практические аспекты диагностики приема психоактивных соединений группы NBOMe. Обнаружение NBOMe и их метаболитов методами газовой и жидкостной хромато-масс-спектрометрии в биологических объектах. *Наркология* 2018; 17(10): 85-96, doi: 10.25557/1682-8313.2018.10
17. Deventer M.H., Van Uytvanghe K., Vinckier I.M.J., Reniero F., Guillou C., Stove C.P. A new cannabinoid receptor 1 selective agonist evading the 2021 «China ban»: ADB-FUBIATA. *Drug Test Anal.* 2022; 14(9): 1639-1644, doi: 10.1002/dta.3285
18. Kataev S.S., Dvorskaya O.N., Gofenberg M.A. Identification of cannabimimetic MDMB(N)-073F metabolites in urine by method of gas chromatography with mass spectrometric detection. *Pharmacy & Pharmacology* 2019; 7(2): 70-83, doi: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-70-83
19. Катаев С.С., Дворская О.Н., Гофенберг М.А. Идентификация метаболитов каннабимиметика MDMB(N)-022 в моче с применением твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2022; 25(1): 10-20, doi: 10.29296/25877313-2022-01-02
20. Taheri F., Yaraghi A., Sabzghabae A.M., Moudi M., Eizadi-Mood N., Gheshlaghi F., Farajzadegan Z. Methadone toxicity in a poisoning referral center. *J Res Pharm Pract.* 2013; 2(3): 130-134, doi: 10.4103/2279-042X.122387
21. Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванова А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадоном (дольфином) (обзор). *Общая реаниматология* 2017; 13(3): 48-63, doi: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
22. Солонин С.А., Белова М.В., Баженов А.И., Тюрин И.А., Поцхверия М.М., Годков М.А. Острые отравления метадоном у пациентов стационара скорой медицинской помощи. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2020; 12(2): 69-78, doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-69-78
23. Blanckaert P., Cannaeart A., Van Uytvanghe K., Hulpia F., Deconinck E., Van Calenberghe S., Stove C. Report on a novel emerging class of highly potent benzimidazole NPS opioids: Chemical and in vitro functional characterization of isotonitazene. *Drug Test Anal.* 2020; 12(4): 422-430, doi: 10.1002/dta.2738
24. Krotulski A.J., Papsun D.M., Kacinko S.L., Logan B.K. Isotonitazene Quantitation and Metabolite Discovery in Authentic Forensic Casework. *J Anal Toxicol.* 2020; 44(6): 521-530, doi: 10.1093/jat/bkaa016
25. Shover C.L., Falasinnu T.O., Freedman R.B., Humphreys K. Emerging Characteristics of Isotonitazene-Involved Overdose Deaths: A Case-Control Study. *J Addict Med.* 2021; 15(5): 429-431, doi: 10.1097/ADM.0000000000000775
26. Романова О.Л., Благонравов М.Л., Кислов М.А. Баклофен: механизмы терапевтического и токсического действия (обзор). *Общая реаниматология* 2020; 16(4): 60-71, doi: 10.15360/1813-9779-2020-4-60-71
27. Мысливцева А.В., Малышко Е.В. Клинические проявления новых потенциально опасных психоактивных веществ при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения. *Главный врач Юга России* 2018; (3): 57-59.
28. Kriikk P., Ojanperä I. Pregabalin and gabapentin in non-opioid poisoning deaths. *Forensic Sci Int.* 2021; 324: 110830, doi: 10.1016/j.forsciint.2021.110830
29. Порсева Н.Ю., Солонина А.В., Дворская О.Н., Карпенко Ю.Н., Тумилович Е.Ю. Применение холинолитиков в немедицинских целях. *Фармация* 2012; (2): 51-53.
30. Лобан И.Е., Горбачева Т.В., Бычков В.А. Химико-токсикологическое исследование ГОМК в биообъектах и интерпретация результатов анализа. Судебно-медицинская экспертиза 2018. 61(5): 21-24, doi: 10.17116/sudmed20186105125

Monitoring the Results of Chemical-Toxicological Studies of Narcotic Drugs in the Sverdlovsk Region in 2021-2023

Gofenberg M. A.^{1,2}

Biologist, Chemical-Toxicological Laboratory¹; Biologist, Chemical-Toxicological Laboratory²
ORCID: 0000-0003-2877-1301

Urzaev T. Kh.^{1,3}

MD, PhD, Physician¹; Assistant Professor, Chair for Pharmacy³

Dvorskaya O. N.⁴

Doctor of Pharmacy, Head, Chair for Pharmacy and Chemistry, Faculty of Pharmacy⁴
ORCID: 0000-0003-4774-8887

1 – Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

2 – Regional Narcological Clinic, Ekaterinburg, Russian Federation

3 – Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

4 – South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Corresponding Author: M. A. Gofenberg; **e-mail:** Hoffenberg@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest: None declared.

Abstract

Introduction. Rapid changes are taking place in the illegal drug market, characterized by dominant positions of new psychoactive substances. In order to describe the structure of the consumption of narcotic drugs and other psychoactive substances in the Sverdlovsk region, it is relevant to study the data obtained during chemical-toxicological researches as part of a medical examination for intoxication, in laboratory diagnostics of acute poisoning and forensic chemical examinations. **Aim of the study.** Retrospective assessment of the detection of cases of use of various types of narcotic drugs, psychotropic substances and new psychoactive substances during chemical-toxicological and forensic chemical studies in the Sverdlovsk Region in 2021-2023. **Materials and methods.** Logical, retrospective, comparative and content analysis of data from the results of chemical and toxicological studies of the Regional Narcological Clinic (Ekaterinburg), Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital and Psychiatric Hospital No. 7 for 2021-2023 was carried out. Statistical processing of the results was performed using MS Excel for Windows and Statistica for Windows. **Results.** The leading position among the substances detected during a medical examination for intoxication is occupied by synthetic cathinones and cannabinoids. The largest number of acute poisonings is associated with the use of narcotic drugs, psychostimulating substances (α -pyrrolidinovalerophenone and mephedrone), as well as opiates and opioids. **Discussion.** A retrospective analysis of the results of chemical and toxicological studies of biological fluids of drug users showed that the detectability of various compounds changes over time in the Sverdlovsk region according to data for 2021-2023. During a medical examination for intoxication and during the diagnosis of acute poisoning, "traditional" narcotic drugs are still identified in all areas of chemical and toxicological research, but at present new psychoactive substances of synthetic origin predominate in illegal circulation. **Conclusion.** Analysis of the results of chemical-toxicological in the Sverdlovsk region in 2021-2023 allowed us to conclude that the detection of new psychoactive substances is prevalent while the detection of "traditional" drugs is stable.

Keywords: chemical-toxicological researches, narcotic drugs, new psychoactive substances

References

1. Zaami S., Marinelli E., Vari M.R. New trends of substance abuse during COVID-19 pandemic: an international perspective. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 700: 1-4, doi: 10.3389/fpsy.2020.00700
2. Lo Faro A.F., Berardinelli D., Cassano T., Dendramis G., Montanari E., Montana A., Berretta P., Zaami S., Busardò F.P., Huestis M.A. New Psychoactive Substances Intoxications and Fatalities during the COVID-19 Epidemic. *Biology (Basel)* 2023; 12(2): 273, doi: 10.3390/biology12020273

3. Shafi A., Berry A.J., Sumnall H., Wood D.M., Tracy D.K. New psychoactive substances: a review and updates. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020; 17 (10): 1-21, doi: 10.1177/2045125320967197
4. Sajwani H.S. The dilemma of new psychoactive substances: A growing threat. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2023; 31(3): 348-350, doi: 10.1016/j.jsps.2023.01.002
5. Simão A.Y., Antunes M., Marques H., Rosado T., Soares S., Gonçalves J., Barroso M., Andraus M., Gallardo E. Recent bionalytical methods for the determination of new psychoactive substances in biological specimens. *Bioanalysis* 2020; 12(21): 1557-1595, doi: 10.4155/bio-2020-0148
6. Simão A.Y., Antunes M., Cabral E., Oliveira P., Rosendo L.M., Brinca A.T., Alves E., Marques H., Rosado T., Passarinha L.A., Andraus M., Barroso M., Gallardo E. An Update on the Implications of New Psychoactive Substances in Public Health. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19(8): 4869, doi: 10.3390/ijerph19084869
7. Vicknasingam B., Narayanan S., Singh D., Corazza O. Global strategy for New Psychoactive Substances: an update. *Current Opinion in Psychiatry* 2020; 33(4): 295-300, doi: 10.1097/YCO.0000000000000612
8. Kuroпка P., Zawadzki M., Szpot P. A review of synthetic cathinones emerging in recent years (2019-2022). *Forensic Toxicol.* 2023; 41(1): 25-46, doi: 10.1007/s11419-022-00639-5
9. Daziani G., Lo Faro A.F., Montana V., Goteri G., Pesaresi M., Bambagiotti G., Montanari E., Giorgetti R., Montana A. Synthetic Cathinones and Neurotoxicity Risks: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7): 6230, doi: 10.3390/ijms24076230
10. Baumann M.H., Walters H.M., Niello M., Sitte H.H. Neuropharmacology of Synthetic Cathinones. *Handb Exp Pharmacol.* 2018; 252: 113-142, doi: 10.1007/164_2018_178
11. Gonçalves J.L., Alves V.L., Aguiar J., Teixeira H.M., Câmara J.S. Synthetic cathinones: an evolving class of new psychoactive substances. *Crit Rev Toxicol.* 2019; 49(7): 549-566, doi: 10.1080/10408444.2019.1679087
12. Luethi D., Liechti M.E. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol.* 2020; 94(4): 1085-1133, doi: 10.1007/s00204-020-02693-7
13. Melentyev A.B., Kataev S.S., Dvorskaya O.N. Dizaynerskiye narkotiki. Metabolizm i podkhody k analizu v biologicheskikh ob'ektakh. [Designer drugs. Metabolism and approaches to analysis in biological media.] Moscow: »Pero«, 2016. P 129-162. (In Russ.)
14. Patocka J., Zhao B., Wu W., Klimova B., Valis M., Nepovimova E., Kuca K. Flakka: New Dangerous Synthetic Cathinone on the Drug Scene. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(21): 8185, doi: 10.3390/ijms21218185
15. Halberstadt A.L. Pharmacology and Toxicology of N-Benzylphenethylamine (»NBOMe«) Hallucinogens. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 2017; 32: 283-311, doi: 10.1007/7854_2016_64
16. Zaikina O.L., Smirnov A.V., Krupina N.A., Dvorskaya O.N., Grigoryev A.M. Prakticheskie aspekty diagnostiki priema psihoaktivnykh soedinenij gruppy NBOMe. Obnaruzhenie NBOMe i ih metabolitov metodami gazovoj i zhidkostnoj hromato-mass-spektrometrii v biologicheskikh ob'ektakh. [Practical aspects of diagnosis consumption of psychoactive compounds NBOMe group. Detection of NBOMe and its metabolites in biological objects by gas and liquid chromatography-mass spectrometry.] *Narkologia [Narcology]* 2018; 17(10): 85-96, doi: 10.25557/1682-8313.2018.10 (In Russ.)
17. Deventer M.H., Van Uytvanghe K., Vinckier I.M.J., Reniero F., Guillou C., Stove C.P. A new cannabinoid receptor 1 selective agonist evading the 2021 «China ban»: ADB-FUBIATA. *Drug Test Anal.* 2022; 14(9): 1639-1644, doi: 10.1002/dta.3285
18. Kataev S.S., Dvorskaya O.N., Gofenberg M.A. Identification of cannabimimetic MDMB(N)-073F metabolites in urine by method of gas chromatography with mass spectrometric detection. *Pharmacy & Pharmacology* 2019; 7(2): 70-83, doi: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-70-83

19. Kataev S.S., Dvorskaya O.N., Gofenberg M.A. Identifikaciya metabolitov kannabimimetika MDMB(N)-022 v moche s primeneniem tverdogfaznoj ekstrakcii i gazovoj hromatografii s mass-spektrometričeskim detektirovanijem. [Identification of cannabimimetics MDMB(N)-022 in urine using SPE and GC-MS.] *Voprosy biologičeskoy, meditsinskoy i farmatsevtičeskoy khimii [Issues in biological, medicinal and pharmaceutical chemistry]* 2022; 25(1): 10-20, doi: 10.29296/25877313-2022-01-02 (In Russ.)
20. Taheri F., Yaraghi A., Sabzghabae A.M., Moudi M., Eizadi-Mood N., Gheshlaghi F., Farajzadegan Z. Methadone toxicity in a poisoning referral center. *J Res Pharm Pract.* 2013; 2(3): 130-134, doi: 10.4103/2279-042X.122387
21. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Ostrye otravleniya metadonom (dol'finom) (obzor). [Acute Poisoning with Methadone (Dolphin) (Review).] *Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]* 2017; 13(3): 48-63, doi: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63 (In Russ.)
22. Solonin S.A., Belova M.V., Bazhenov A.I., Tyurin I.A., Potskheria M.M., Godkov M.A. Ostrye otravleniya metadonom u pacientov stacionara skoroj medicinskoj pomoshchi. [Acute methadone poisonings in patients in an emergency hospital.] *VICH-infekciya i immunosupressii [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]* 2020; 12(2): 69-78, doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-69-78 (In Russ.)
23. Blanckaert P., Cannaert A., Van Uytvanghe K., Hulpia F., Deconinck E., Van Calenbergh S., Stove C. Report on a novel emerging class of highly potent benzimidazole NPS opioids: Chemical and in vitro functional characterization of isotonitazene. *Drug Test Anal.* 2020; 12(4): 422-430, doi: 10.1002/dta.2738
24. Krotulski A.J., Papsun D.M., Kacinko S.L., Logan B.K. Isotonitazene Quantitation and Metabolite Discovery in Authentic Forensic Casework. *J Anal Toxicol.* 2020; 44(6): 521-530, doi: 10.1093/jat/bkaa016
25. Shover C.L., Falasinnu T.O., Freedman R.B., Humphreys K. Emerging Characteristics of Isotonitazene-Involved Overdose Deaths: A Case-Control Study. *J Addict Med.* 2021; 15(5): 429-431, doi: 10.1097/ADM.0000000000000775
26. Romanova O.L., Blagonravov M.L., Kislov M.A. Baklofen: mekhanizmy terapevtičeskogo i toksičeskogo dejstviya (obzor). [Baclofen: Therapeutic and Toxic Mechanisms of Action (Review).] *Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]* 2020; 16(4): 60-71, doi: 10.15360/1813-9779-2020-4-60-71 (In Russ.)
27. Myslivseva A., Malyshko E. Klinicheskie proyavleniya novyh potencial'no opasnyh psihoaktivnyh veshchestv pri medicinskom osvidetel'stvovanii na sostoyanie op'yaneniya. [Clinical manifestations of new hazardous substances during the medical examination for intoxication.] *Glavnyy vrach Yuga Rossii [Chief physician of the South of Russia]* 2018. 3(62): 57-59. (In Russ.)
28. Kriikk P., Ojanperä I. Pregabalin and gabapentin in non-opioid poisoning deaths. *Forensic Sci Int.* 2021; 324: 110830, doi: 10.1016/j.forsciint.2021.110830
29. Porseva N.Yu., Soloninina A.V., Dvorskaya O.N., Karpenko Yu. N., Tumilovich E.Yu. Primenenie holinolitikov v nemedicinskih celyah. [Use of cholinolytics for non-medical purposes.] *Pharmacia [Pharmacy]* 2012; 2: 51-53. (In Russ.)
30. Loban I.E., Gorbacheva T.V., Bychkov V.A. Himiko-toksikologičeskoe issledovanie GOMK v bioob'ektah i interpretaciya rezul'tatov analiza. [The chemical toxicological investigation of gamma-hydroxybutyric acid in biological objects and the interpretation of the results of the analysis.] *Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical expertise]* 2018; 61(5): 21-24, doi: 10.17116/sudmed20186105125 (In Russ.)

Диуретическая активность соков травы манжетки обыкновенной свежей

Черемных Е. В.

ассистент, кафедра фармакогнозии

Бояршинов В. Д.

старший преподаватель, кафедра фармакологии

Зорина Е. В.

к.фарм.н., доцент, кафедра фармакогнозии

Белоногова В. Д.

д.фарм.н., доцент, заведующая, кафедра фармакогнозии

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Черемных Елена Васильевна; **e-mail:** Chl1978@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Перспективен поиск новых растительных диуретиков с минимальными рисками возникновения нежелательных побочных реакций. В народной медицине трава манжетки обыкновенной используется для лечения заболеваний мочевыделительной системы. Целью исследования является изучение диуретической активности сока травы манжетки обыкновенной. Объектами исследования служили сок нативный травы манжетки обыкновенной свежей и соки травы манжетки обыкновенной свежей, подвергавшиеся холодовой стимуляции в течение 7 и 14 дней. Диуретическую активность соков определяли на белых беспородных крысах-самцах. Концентрацию электролитов натрия и калия в моче определяли рентгенофлуоресцентным методом. Выявлены различия в проявлении диуретической активности соков. Диуретической активностью обладает сок, полученный из травы манжетки обыкновенной свежей, подвергшейся холодовой стимуляции в течение 7 дней. Холодовое воздействие на сырье и его длительность влияют на проявление диуретической активности соков.

Ключевые слова: диуретическая активность, манжетка обыкновенная, *Alchemilla vulgaris*, сок, холодовая стимуляция

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-64-70

Для цитирования: Черемных Е. В., Бояршинов В. Д., Зорина Е. В., Белоногова В. Д. Диуретическая активность соков травы манжетки обыкновенной свежей. *Медицина* 2024; 12(2): 64-70

Введение

В связи с распространенностью заболеваний сердечно-сосудистой системы [11] и почек [7], актуален поиск новых препаратов, обладающих диуретическим действием. Растительные диуретики проявляют эффект за счёт различных механизмов воздействия на нефрон, что позволяет использовать фитопрепараты для фармакотерапии хронических заболеваний без риска возникновения нежелательных побочных реакций [5,8].

В народной медицине трава манжетки обыкновенной используется для лечения заболеваний мочевыделительной системы [6]. Представляло интерес изучение диуретической активности сока свежей травы манжетки.

Цель работы

Цель работы – изучение диуретической активности соков травы манжетки обыкновенной свежей.

Материалы и методы исследования

Объект исследования сок нативный (СН) и соки травы манжетки обыкновенной свежей, стимулированные в течение 7 и 14 дней (СБ7 и СБ14, соответственно).

Образцы травы манжетки обыкновенной свежей заготавливали на территории Пермского края в 2020 году и делили на три части. Первую часть измельчали (не позднее двух часов с момента срезки), до частиц размером 3-5 мм, полученную массу отжимали через 4-5 слоев марли. Далее сок нативный (СН) консервировали 95% этиловым спиртом (к 100мл сока добавляли 20мл спирта этилового 95%) и оставляли в темном прохладном месте при +4°C на 14 суток, после чего фильтровали через бумажный фильтр.

Вторую и третью части свежего цельного сырья упаковывали в полиэтилен и подвергали холодовой стимуляции (температура +4°C, отсутствие света) в течение 7 и 14 суток, после чего по вышеописанной технологии получали соки СБ7 и СБ14, соответственно.

Исследования диуретической активности полученных соков проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г разделённых на пять групп по пять животных в каждой. Животных содержали в стандартных условиях вивария. Содержание животных отвечало требованиям Приказа Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» и «Правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Все исследования проводили в утренние часы. Крысам контрольной группы внутрижелудочно вводили питьевую воду в количестве 5% от массы тела. Животным опытной группы вводили соки манжетки обыкновенной в дозе 20 мг/кг, в пересчёте на сухой остаток, растворенные непосредственно перед введением в эквивалентном количестве воды. В качестве препарата сравнения с зарегистрированной диуретической активностью использовали настой листьев земляники лесной (НЛЗЛ) в дозе 20 мг/кг, в пересчёте на сухой остаток, растворённый в эквивалентном количестве воды. Настой изготавливали по стандартной технологии в соответствии с ОФС.1.4.1.0018 «Настои и отвары». Крыс помещали в мочесборники, забор мочи проводили через 1, 3 и 5 часов

[2,3]. Для образцов полученной мочи определяли объём и концентрацию электролитов (натрия и калия), рентгенофлуоресцентным методом, на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре марки QUANT'X, Thermo Scientific. На основании полученных данных рассчитывали диуретический индекс (ДИ), как отношение объёма мочи в опытном образце к объёму контрольного и салуретический индекс (СИ), как отношение концентрации элемента в опытном образце к концентрации в контрольном.

Результаты исследований обрабатывали статистически: оценивали нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка, для каждой группы рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение, сравнение групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни [6]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием python-библиотек pandas и scipy.

Результаты исследования и их обсуждение

Внутрижелудочное введение нативного сока манжетки обыкновенной (СН) в дозе 20 мг/кг привело к отсутствию диуреза у крыс в течение 5 часов наблюдения, эффект сохранялся последующие 24 часа (табл. 1).

Таблица 1. Диуретическая активность соков манжетки обыкновенной

| Группа животных | Доза, мг/кг | Объём мочи в период наблюдения, мл | | | | Диуретический индекс |
|-----------------|-------------|---|---|---|---|----------------------|
| | | 1 час | 3 часа | 5 часов | сумма | |
| Интактные | 20 | 0,7±0,4 | 1,2±0,6 | 0,1±0,1 | 2,0±0,2 | 1 |
| СН | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| СБ7 | 20 | 1,5±0,5 * ¹ p = 0,037 * ² p = 0,500 | 1,1±0,5 * ¹ p = 0,500 * ² p = 0,006 | 3,1±0,6 * ¹ p = 0,005 * ² p = 0,006 | 5,6±0,6 * ¹ p = 0,006 * ² p = 0,173 | 2,8 |
| СБ14 | 20 | 0,5±0,4 * ¹ p = 0,200 * ² p = 0,014 | 0,1±0,1 * ¹ p = 0,006 * ² p = 0,005 | 0,5±0,3 * ¹ p = 0,043 * ² p = 0,023 | 1,0±0,3 * ¹ p = 0,006 * ² p = 0,006 | 0,5 |
| НЛЗЛ | 20 | 1,6±0,6 * ¹ p = 0,023 | 2,5±0,6 * ¹ p = 0,014 | 1,2±0,4 * ¹ p = 0,005 | 5,2±0,6 * ¹ p = 0,006 | 2,6 |

Примечание: *¹ – в сравнении с группой интактных животных; *² – в сравнении с группой препарата сравнения (НЛЗЛ – настой земляники лесной листьев).

СН – сок нативный; СБ7 – сок из сырья, стимулированного в течение 7 дней; СБ14 – сок из сырья, стимулированного в течение 14 дней.

При пероральном введении сока из сырья, стимулированного 7 дней (СБ7), наблюдалось статистически значимое увеличение диуреза через 1 и 5 часов, что привело к увеличению суммарного объёма мочи (ДИ = 2,8). Диуретическая активность СБ7 соответствовала

таковой препарата сравнения НЛЗЛ в периоды 1 и 5 часов. Препарат сравнения НЛЗЛ проявил большую активность в период 1-3 часа, в то время как СБ7 был более активен в период 3-5 часов, по суммарной оценке, за пять часов наблюдения исследуемые субстанции достоверно не отличались. Введение сока, полученного из сырья, стимулированного в течение 14 дней (СБ14), привело к статистически значимому снижению диуреза во все периоды наблюдения (ДИ = 0,5).

При изучении влияния соков на электролитный состав мочи выявлено, что СБ7 статистически значимо снижает концентрацию натрия и калия, а СБ14 статистически значимо повышает концентрацию натрия и снижает концентрацию калия (табл. 2). Препарат сравнения настоек листьев земляники лесной снижает концентрацию натрия и не влияет на концентрацию калия в моче.

Таблица 2. Влияние соков манжетки обыкновенной на концентрацию натрия (ммоль/л) и калия (ммоль/л) в моче

| Группа животных | Доза мг/кг | Концентрация элементов, ммоль\л, 5ч. | | Салуретический индекс | | Соотношение ионов Na\K |
|-----------------|------------|--|--|-----------------------|-----|------------------------|
| | | Na | K | Na | K | |
| Интактные | 20 | 187±15 | 241±14 | 1 | 1 | 0,8 |
| СБ7 | 20 | 120±12 * ¹ p = 0,006 * ² p = 0,006 | 197±9 * ¹ p = 0,006 * ² p = 0,006 | 0,6 | 0,8 | 0,6 |
| СБ14 | 20 | 253±8 * ¹ p = 0,006 * ² p = 0,006 | 219±12 * ¹ p = 0,030 * ² p = 0,006 | 1,4 | 0,9 | 1,2 |
| НЛЗЛ | 20 | 81±12 * ¹ p = 0,006 | 248±11 * ¹ p = 0,148 | 0,4 | 1,0 | 0,3 |

Примечание: *¹ – в сравнении с группой интактных животных; *² – в сравнении с группой препарата сравнения (НЛЗЛ – настоек земляники лесной листьев).

СН – сок нативный; СБ7 – сок из сырья, стимулированного в течение 7 дней; СБ14 – сок из сырья, стимулированного в течение 14 дней.

Обсуждение результатов

Сок нативный травы манжетки обыкновенной свежей проявляет антидиуретический эффект. Стимуляция свежей травы манжетки обыкновенной в течение 7 дней приводит к появлению диуретической активности сока. Дальнейшая стимуляция сырья в течение 14 дней приводит к снижению диуретического эффекта сока и повышению экскреции натрия.

Согласно литературным данным, на проявление диуретической активности оказывает влияние качественное и количественное соотношение окисленных и восстановленных

форм флавоноидов в совокупности с другими группами БАВ (фенолкарбоновые кислоты, полисахариды, дубильные вещества) [4,8,9]. Холодовая стимуляция свежей травы манжетки обыкновенной приводит к изменению качественного состава, количественного содержания биологически активных веществ в соках [10].

Предполагаем, что антидиуретический эффект нативного сока связан с преобладанием восстановленных форм флавоноидов (катехинов), которые в процессе ферментации окисляются до флавонов, флавонолов и хинонов [10], что обуславливает диуретическую активность сока из сырья, стимулированного 7 дней. Дальнейшая стимуляция травы манжетки (14 дней) приводит к модификации фенольных соединений и потере изучаемой фармакологической активности.

Выводы

1. Диуретической активностью обладает сок, полученный из травы манжетки обыкновенной свежей, подвергшейся холодовой стимуляции в течение 7 дней.
2. Холодовое воздействие на сырье и его длительность влияют на проявление диуретической активности соков.

Литература

1. Баврина А.П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных. *Медицинский альманах* 2021; (1): 64-73.
2. Берхин Е.Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек. *Химико-фармацевтический журнал* 1977; 11(5): 3-11.
3. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных. *Нефрология* 2009; 13(3): 52-62.
4. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: Распространение, метаболизм и функции в растениях. М.: Наука, 1993. 271 с.
5. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Цибина А.С., Куркина А.В., Первушкин С.В., Жданова А.В. Терпеноиды и фенольные соединения как биологически активные соединения лекарственных растений, обладающих диуретическим действием. *Фармация и фармакология* 2023; 11(6): 446-460, doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-446-460
6. Лобанова И.Е., Высочина Г.И., Мазуркова Н.А., Кукушкина Т.А., Филиппова Е.И. Виды рода *Alchemilla* L. (Rosaceae): химический состав, биологическая активность, использование в медицине (обзор). *Химия растительного сырья* 2019; (1): 5-22.
7. Румянцева Е.И. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 2021; (1-2); 41-49, doi: 10.26347/1607-2502202101-02041-049
8. Товчига О.В., Штырголь С.Ю. Влияние лекарственных растений на выделительную функцию почек. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2009; 72(3): 50-59.
9. Халматов Х.Х. Растения Узбекистана с диуретическим действием. Ташкент: Медицина, 1979. 180 с.

10. Черемных Е.В., Зорина Е.В., Белоногова В.Д. Влияние биостимуляции травы манжетки обыкновенной свежей на химический состав и антиоксидантную активность сока. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2023; 22(4): 229-235, doi: 10.37903/vsgma.2023.4.31 EDN: YJSBTZ

11. Шульга М.А., Погорелова Е.И., Панина О.А. Распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди различных групп населения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2021; 10(S2): 183.

Diuretic Activity of the Juices of The *Alchemilla Vulgaris* Fresh Herb

Cheremnykh E. V.

Assistant, Chair for Pharmacognosy

Boyarshinov V. D.

senior lecturer, Chair for Pharmacology

Zorina E. V.

PhD (Pharmaceutical Sciences), Assistant Professor, Chair for Pharmacognosy

Belonogova V. D.

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head, Chair for Pharmacognosy

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation

Corresponding Author: Cheremnykh E. V.; **e-mail:** chl1978@yandex.ru

Conflict of interests: None declared.

Funding: The study had no sponsorship.

Abstract

The search for new herbal diuretics with minimal risks of undesirable side effects is promising. In traditional medicine, the herb of the *Alchemilla* is used to treat diseases of the urinary system. The purpose of the study is to investigate the diuretic activity of the herb juice of *Alchemilla*. The subjects of the study were native juice of *Alchemilla vulgaris* fresh herb and juice of *Alchemilla vulgaris* fresh herb subjected to cold stimulation for 7 and 14 days. The diuretic activity of the juices was determined in white male outbred rats. The concentration of sodium and potassium electrolytes in the urine was determined by X-ray fluorescent method. Differences in the manifestation of diuretic activity of juices were identified. Diuretic activity was detected in the *Alchemilla vulgaris* fresh herb juice, subjected to cold stimulation for 7 days. Exposure of raw material to cold and its duration affects the manifestation of diuretic activity of juices.

Keywords: diuretic activity, *Alchemilla vulgaris*, lady's mantle, juice, cold stimulation

References

1. Bavrina A.P. Sovremennye pravila primeneniya parametricheskikh i neparametricheskikh kriteriev v statisticheskom analize mediko-biologicheskikh dannyh. [Modern rules for the application of parametric and non-parametric criteria in the statistical analysis of biomedical data.] *Medicinskij al'manah [Medical almanac]* 2021; (1): 64-73. (In Russ.)
2. Berkhin E.B. Metody izucheniya vliyaniya novyh himicheskikh soedinenij na funkciyu pochek. [Methods for studying the effect of new chemical compounds on kidney function.] *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal [Chemical-pharmaceutical journal]* 1977; T.11; (5); 3-11. (In Russ.)
3. Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu. Metodicheskie podhody k izucheniyu funkcii pochek v eksperimente na zhivotnyh. [Methodological approaches to the study of kidney function in animal experiments.] *Nefrologiya [Nephrology]* 2009; 13(3): 52-62. (In Russ.)

4. Zaprometov M.N. Fenol'nye soedineniya: Rasprostranenie, metabolizm i funkcii v rasteniyah. [Phenolic compounds: Distribution, metabolism and functions in plants.] Moscow: Nauka, 1993. 271 p. (In Russ.)
5. Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Zaitseva E.N., Dubishchev A.V., Tsinina A.S., Kurkina A.V., Pervushkin S.V., Zhdanova A.V. Terpenoidy i fenol'nye soedineniya kak biologicheski aktivnye soedineniya lekarstvennyh rastenij, obladayushchih diureticheskim dejstviem. [Terpenoids and phenolic compounds as biologically active compounds of medicinal plants with diuretic effect.] *Farmaciya i farmakologiya [Pharmacy and pharmacology]* 2023; 11(6): 446-460, doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-446-460 (In Russ.)
6. Lobanova I.E., Vysochina G.I., Mazurkova N.A., Kukushkina T.A., Filippova E.I. Vidy roda Alchemilla l. (Rosaceae): himicheskij sostav, biologicheskaya aktivnost', ispol'zovanie v medicine (obzor). [Species of the genus Alchemilla l. (Rosaceae): chemical composition, biological activity, medicinal use (review).] *Himiya rastitel'nogo syr'ya [Chemistry of plant materials]* 2019; (1): 5-22. (In Russ.)
7. Rumyantseva E.I. Hronicheskaya bolezn' pochek kak global'naya problema dlya obshchestvennogo zdorov'ya: dinamika zabolevaemosti i smertnosti. [Chronic kidney disease as a global public health problem: dynamics of morbidity and mortality.] *Problemy standartizacii v zdravoohranении [Problems of standardization in healthcare]* 2021; (1-2): 41-49, doi: 10.26347/1607-2502202101-02041-049 (In Russ.)
8. Tovchiga O.V., Shtyrgol S.Yu. Vliyanie lekarstvennyh rastenij na vydelitel'nuyu funkciyu pochek. [The effect of medicinal plants on the excretory function of the kidneys.] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]* 2009; 72(3): 50-59. (In Russ.)
9. Khalmatov Kh.Kh. Rasteniya Uzbekistana s diureticheskim dejstviem. [Plants of Uzbekistan with a diuretic effect.] Tashkent: Medicina, 1979. (In Russ.)
10. Cheremnykh E.V., Zorina E.V., Belonogova V.D. Vliyanie biostimulyacii travy manzhetki obyknovennoj svezhej na himicheskij sostav i antioksidantnuyu aktivnost' soka. [The effect of biostimulation of fresh Alchemilla vulgaris herb on the chemical composition and antioxidant activity of juice.] *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii [Bulletin of the Smolensk State Medical Academy]* 2023; 22(4): 229-235, doi: 10.37903/vsgma.2023.4.31 EDN: YJSBTZ (In Russ.)
11. Shulga M.A., Pogorelova E.I., Panina O.A. Rasprostranennost' osnovnyh faktorov riska serdechno-sosudistyh zabolevanij sredi razlichnyh grupp naseleniya. [Prevalence of the main risk factors for cardiovascular diseases among various population groups.] *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij [Complex problems of cardiovascular diseases]* 2021; 10(S2): 183.

Депрессия, суицидальное поведение и соматические расстройства

Бисалиев Р. В.

д.м.н., доцент, кафедра «Общая и клиническая психология»

Образовательное частное учреждение высшего образования «Московская международная академия»

Автор для корреспонденции: Рафаэль Валерьевич Бисалиев; **e-mail:** rafaelbisaliev@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Целью исследования является проведение аналитического обзора современных зарубежных работ, направленных на изучение феноменов депрессии и суицидального поведения, ассоциированных соматическими заболеваниями. **Материалы и методы:** проведен анализ 50 источников. Поиск осуществлялся в специальных медицинских ресурсах, а именно: RusMed, Medline, PubMed, и Web of Science, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и Библиотека диссертаций и авторефератов России dslib.net. Анализировались материалы, которые касались взаимосвязи между депрессией, суицидальным поведением и соматической патологией. **Результаты:** Предпринята попытка изучить феномены депрессии, суицидального поведения у пациентов с соматическими заболеваниями. Установлено, что имеется существенный пробел исследований по депрессии, суицидальному поведению у больных соматическими заболеваниями; не сформированы теоретико-методологическая основа и принципы коморбидности в связи с депрессией и суицидальным поведением; нет единых стандартов ведения данной группы больных, а также единой точки зрения в вопросах терминологии и методов диагностики суицидального поведения при соматических заболеваниях, сочетанных с депрессией; неизученными остаются вопросы в отношении клинико-психологических, клинико-психопатологических и клинико-динамических особенностей депрессии, суицидального поведения пациентов соматического профиля. **Заключение:** требуется дальнейшее изучение вопросов диагностики, клинико-психопатологических и клинико-психологических особенностей депрессии и суицидального поведения, а также терапии и оценки эффективности профилактических программ по превенции депрессивных и суицидальных состояний, ассоциированных с соматическими заболеваниями.

Ключевые слова: депрессия, суицид, соматические заболевания, профилактика

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-71-89

Для цитирования: Бисалиев Р. В. Депрессия, суицидальное поведение и соматические расстройства. *Медицина* 2024; 12(2): стр. 71-89

Введение

В настоящее время внимание исследователей привлекает проблема депрессии, ассоциированной с соматическими заболеваниями – как вследствие высокой смертности от них, так и от смертности, связанной с суицидами. Становится очевидным, что взаимовлияние депрессии и соматических расстройств приводит к изменению клинической картины как основного заболевания, так и сопутствующего, способствует росту осложнений и их тяжести, усложняется диагностика, выбор тактики и средств лечения,

снижается эффективность терапии, качество жизни и ухудшается прогноз [1]. Отметим, что смертность от соматических болезней варьирует от 1,1% до 93,5% [2-3]. Вместе с тем, соматические расстройства являются потенциально суицидоопасными состояниями, а суицидальная активность в структуре соматических болезней остается весьма высокой и колеблется в широких пределах: от 1,9 до 90% [4].

Что касается депрессии, то по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от депрессии страдает 264 млн. человек [5]. При этом продолжительность жизни пациентов с депрессией в среднем на 20-30 лет меньше, чем в общей популяции, вне зависимости от сопутствующей соматической или психической патологии [6]. Депрессия сама по себе является смертельной и дезадаптирующей формой психопатологии в связи с высоким риском самоубийств, включая повторные попытки суицида. Предложенное определение хронического суицидального поведения, подразумевающее устойчивые повторяющиеся аутоагрессивные действия, выступающие в виде способов совладания с аффектом, сильными негативными эмоциями: грустью, одиночеством, гневом, недовольством собой, самоуничтожением, на наш взгляд, содержит основные или патогномоничные симптомы депрессии [7]. При сочетанном течении депрессии и соматического заболевания частота суицидальных тенденций фиксировалась в 30,7% случаев [8]. В одном исследовании установлено, что вследствие суицидов в 2017 году были преждевременно потеряны около 31 тыс. человеко-лет. Годы жизни, потерянные в результате самоубийств, составляли 2% [9].

На настоящий момент депрессивные состояния, особенно сочетанные с соматическими болезнями, остаются нераспознанными. Об этом свидетельствует тот факт, что более половины пациентов проходят лечение у специалистов непсихиатрического профиля, хотя среди постоянно наблюдающихся пациентов, процент данного заболевания достигает 80%. Возможно, это связано с тем, что депрессивная симптоматика перекрывается обилием соматических симптомов, тем более, что депрессивные расстройства являются одним из наиболее частых проявлений (до 50-60%) психосоматических патологий, а именно: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, синдрома раздраженного толстого кишечника, бронхиальной астмы и, в особенности, вегето-сосудистой дистонии [10].

Определенной парадоксальностью характеризуется современное состояние проблемы суицида. С одной стороны, очевиден рост исследовательского интереса к этой проблеме. Так, например, в 2022 году феномену суицидального поведения (СП), в том числе в связи с соматическими и психическими заболеваниями, было посвящено 15000 научных публикаций [11,12-13]. Более того, разработаны и продолжают разрабатываться методы ранней диагностики суицидального поведения, превентивные и профилактические программы международного и национального уровня, ориентированные на различные целевые группы, включая пациентов соматического профиля. С другой стороны, данные по распространенности различных форм СП (суицидальные тенденции, мысли, намерения, планы, попытки, завершённые суициды) неоднозначны. В частности, обсервационные исследования с участием более 65 миллионов человек показали, что совокупный годовой

уровень самоубийств составил 4,9 случаев на 100 000 в течение 2020 года, что соответствует статистически значимому увеличению на 10% по сравнению с 2019 годом. Распространенность суицидальных мыслей составила 17% среди населения в целом, 36% – среди лиц, находящихся в психиатрических учреждениях и 2% – в отделениях неотложной помощи [14]. В работах других авторов сообщалось, что последние десятилетия характеризуются снижением показателей суицидальной смертности на 36%. При этом положительная динамика была отмечена практически во всех регионах ВОЗ – от снижения относительных цифр суицидов на 17% в Восточном регионе до 47% в Европейском. Максимальными показателями самоубийств отмечена возрастная когорта 75+, при этом она все же демонстрирует снижение с 27,67 до 20,46 на 100 000 населения [15]. Преобладание максимальных значений в возрастной группе лиц 75 лет и более можно объяснить как нарастанием количества сопутствующей патологии, так и депрессии и суицидальности.

Следует упомянуть другие две проблемы: создания унифицированных методов диагностики СП и взаимодействия врача и пациента. Так, уровень обращения за медицинской помощью до самоубийства остается высоким – до 95,0%, а уровень обращения за неделю до самоубийства – 43,5% [16]. Тем не менее, суицидальность у таких пациентов остается нераспознанной. Можно предположить, что такая ситуация складывается ввиду отсутствия четких критериев диагностики суицидальных тенденций у пациентов соматического и психиатрического профиля в целом, и у пациентов с полиморбидностью, в частности. Зарубежные авторы акцентируют внимание на том, что одним из способов диагностики суицидальных мыслей являются прямые вопросы о них; такие вопросы не усиливают дистресс и не повышают вероятность суицидальных мыслей или суицидального поведения в целом [17].

Двойственность проблемы взаимодействия врача и пациента прослеживается в боязни докторов говорить с пациентами на тему самоубийства. Зачастую специалисты не чувствуют в себе достаточно компетенций и навыков для подобного рода бесед, они испытывают палитру неприятных переживаний при общении с суицидальными пациентами. Это свидетельствует о необходимости внедрения специфических программ обучения, а также методов психологического развития. Обратная сторона проблемы – это сокрытие фактов наличия суицидальных тенденций и совершенных попыток пациентами. Анализ почти 100 научных зарубежных работ на общем материале более миллиона человек показал, что менее половины испытуемых (45,9%) делились своими мыслями и планами с другими, то есть пациенты лишались возможности получить психиатрическую помощь [17]. В России суициденты чаще (58%) скрывали информацию по суицидальным мыслям и попыткам. Они на каком-то этапе своей жизни диссимулировали суицидальные тенденции и оставались незамеченными профессионалами. При этом причины закрытости пациентов в отношении суицидального поведения и в России, и за рубежом были аналогичными: стигматизация, чувство стыда, боязнь оказаться отвергнутыми или получить отказ в психологической поддержке, нежелание возлагать свои проблемы на других и уверенность в том, что решения проблемы нет. Кроме того, особенно выраженным

являлись беспокойство о последствиях раскрытия такой информации в виде госпитализации или нежелательного лечения. Ситуация усугубляется тем, что стигматизация и сокрытие сведений о суицидальности чревато повышением риска самоубийства [18].

Нет никаких сомнений в необходимости последующих усилий, направленных на проведение теоретического анализа и уточнение клинико-психопатологических и клинико-динамических особенностей депрессивных состояний и суицидального поведения, ассоциированных с соматическими расстройствами. Все вышесказанное позволило определить цель настоящего исследования.

Цель исследования

Целью исследования является проведение аналитического обзора современных зарубежных работ, направленных на изучение феноменов депрессии и суицидального поведения, ассоциированных соматическими заболеваниями.

Материалы и методы исследования

Настоящий анализ литературных данных проводился в соответствии с поставленной целью исследования: поиск высококачественных систематических обзоров, касающихся распространенности депрессии и суицидального поведения у пациентов с полиморбидными состояниями в сравнительном аспекте, то есть в сравнении с общими популяционными показателями суицидальной активности. Для более тщательного и корректного отбора материала, мы следовали рекомендациям по составлению обзоров и метаанализов, однако с акцентом на соответствие методологии касательно проведения литературных обзоров, чтобы обеспечить точное представление результатов. Рекомендации включают основные положения: непредвзятость, полноту представленных результатов других авторов, четкое формулирование темы, проблемы, вопроса, описание всех источников информации, описание процесса отбора исследований, описание характеристик, по которым были извлечены данные (например, объем исследования, период наблюдения), цитирование или ссылки на источники, создание общей интерпретации результатов в контексте других фактических данных, описание источников финансирования обзора и другую поддержку (предоставление данных) и роль спонсоров систематического обзора [19].

Нами проведен анализ 50 источников отечественных и зарубежных авторов. Мы исключили дублирующие материалы (17 источников) во время обработки данных после прочтения названия и аннотации каждой статьи. Поиск осуществлялся в специальных медицинских ресурсах, а именно: RusMed, Medline, PubMed, и Web of Science. Кроме того,

были задействованы электронные библиотеки, такие как eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и Библиотека диссертаций и авторефератов России dslib.net.

Во время подготовительного изучения литературы ключевые слова «депрессия», «суицид», «заболевания» появились в качестве терминов, которые обычно использовались для обозначения изучаемой проблемы. В дальнейшем это привело нас к принятию формулы поиска: «депрессия, суицид и неинфекционные заболевания», «депрессия, суицид и соматическое заболевание», «суицид и психическое заболевание», «суицид и полиморбидность». Мы не ограничивали поиск по базам данных датой публикации, хотя акцент был на публикациях за последние пять лет, то есть с 2020 года.

Отбор материала осуществлялся по следующим критериям:

- статьи, которые, согласно их аннотациям, касались главным образом взаимосвязи депрессии, суицидального поведения и сочетанной соматической и психической патологии: клиническими проявлениями депрессии, стадиями суицидального процесса (идея самоубийства, попытка самоубийства, завершённое самоубийство, риск самоубийства с клиническими характеристиками соматических расстройств): стадией и тяжестью течения, длительностью болезни, влиянием иных факторов на развитие заболевания и актуализацию депрессии и суицидального поведения (стресс, эмоциональный статус, качество жизни, отношение к болезни и проводимому лечению, половая принадлежность);
- статьи, опубликованные на русском и английском языках;
- статьи, тезисы которых были доступны в любой базе данных.

Нами использовались методы теоретического анализа: аналитическое сравнение, систематизация и обобщение научно-исследовательских и научно-методических отечественных и зарубежных работ по проблеме суицидального поведения пациентов с коморбидными соматическими состояниями.

Результаты и их обсуждение

Известно, что при сочетанном течении соматического заболевания и депрессивного расстройства частота суицидов более высока, чем в общей популяции. Однако негативное влияние депрессии во многом связано не только с ухудшением качества жизни и суицидами, но и с сопутствующими соматическими проблемами. Для сравнения в популяции уровень депрессии достигает 5%, возрастает до 10% в случаях лиц, обратившихся за помощью по различным причинам, а 20% уровень депрессии связан с наличием тяжелых соматических расстройств. Также следует отметить, что формально

психиатрический диагноз выставляется не в каждом отдельном случае наличия соматического заболевания [20]. Патоморфоз депрессивных расстройств при соматических заболеваниях заключается в доминировании маскированных или стертых форм, когда у пациентов преобладают алгические или соматические симптомы. Это, в свою очередь, существенно затрудняет диагностику как соматического заболевания, так и самой депрессии. Например, треть пациентов с депрессией обнаруживают жалобы психологического характера. При этом выявляемость депрессии у них может составлять 90%, а в случае наличия соматических жалоб выявление составляет в среднем около 47% [21].

Многочисленными исследованиями доказано наличие депрессивных расстройств в структуре заболеваний органов кровообращения. В частности, при ишемической болезни сердца (ИБС), депрессивные расстройства констатировались от 40% до 54,4%, а риск смерти при наличии депрессии увеличивался в два раза. При этом у мужчин высокие показатели смертности ассоциировались с низкой самооценкой, нерешительностью и неудовлетворенностью, тогда как у женщин – с усталостью и наличием суицидальных мыслей. На наш взгляд, выявленные особенности вне зависимости от пола являются факторами суицидального риска [22]. При исследовании атипичической депрессии в структуре ИБС установлены высокие показатели (более 40%) психопатологической отягощенностью (алкогольная зависимость, расстройства настроения, случаи смерти в результате суицидов и несчастных случаев). Особенности поведения этих пациентов были маскированные (скрытые, социально приемлемые) варианты суицидального поведения. Авторы обратили внимание на латентные формы суицида, проявляющиеся в виде создания ситуации невозможности оказания помощи при увеличении физической нагрузки. То есть, данное поведение пациентов необходимо выявлять для оказания своевременной специализированной помощи и предотвращения случаев смерти [23]. В других работах отечественных авторов, ссылающихся на опыт зарубежных исследователей, приводятся интересные данные, свидетельствующие о высоком риске ранней смерти от ИБС у пациентов моложе 40 лет с депрессией и суицидальными попытками в анамнезе (в 3,7 и 7,1 раза, соответственно). Исследование может рассматриваться как валидное в виду наблюдения за больными в течение 15 лет [24]. Повышенный риск смерти в результате самоубийства отмечен у пациентов (анализировались медицинские документы больниц в сопоставлении с записями о регистрации смерти, охватывающими 47 354 696 человек в Англии), с впервые установленным диагнозом хронической ишемической болезни сердца. Частота самоубийств через шесть месяцев после постановки диагноза составила 11,0 на 100 000 человек, в то время как годовой уровень самоубийств составил 16,1 на 100 000 пациентов по сравнению с 8,8 на 100 000 соответствующих контрольных групп (суициденты без диагноза ИБС). Как указывалось выше, высокий риск самоубийства был в первые несколько месяцев, однако он был аналогичен таковому в контрольной группе на втором году после постановки диагноза [25]. Волнообразное течение суицидальной готовности можно объяснить острой реакцией на стресс, не исключая депрессивные и суицидальные состояния.

Депрессию рассматривают как часто встречаемое коморбидное состояние в структуре артериальной гипертензии (АГ), так как ее распространенность приближается к уровню распространенности АГ и варьирует в пределах от 5% до 57%, именно наличие депрессивной симптоматики в клинике гипертонической болезни обуславливает визиты к терапевтам – не менее 10% обращений [26]. Наряду с депрессивными симптомами и заниженной самооценкой у пациентов с легочной артериальной гипертензией также определялся высокий уровень риска самоубийства [27]. В целом заболевания органов кровообращения имеют наибольший суицидальный риск, сохраняющийся на протяжении длительного времени [24].

При сахарном диабете первого типа, сочетанном с депрессивной симптоматикой, суицидальные идеи и попытки фиксируются чаще, чем в общей популяции и среди больных другими хроническими соматическими заболеваниями [6]. Так, эпидемиологическое исследование в Швеции показало, что вероятность самоубийства у пациентов с сахарным диабетом в 3,4 раза выше по сравнению с населением в целом. Также установлено, что суицидальные действия чаще совершаются среди лиц с сахарным диабетом 1-го типа по сравнению с пациентами с диабетом 2-го типа [28]. Чаще больным с сахарным диабетом первого типа, коморбидным с депрессией, свойственен вид самоубийства в виде самоповреждающего поведения и злоупотребления (передозировки) инсулином [29]. Особенность сахарного диабета второго типа, сочетанного с депрессией, проявляется минимальной физической активностью, несоблюдением диеты, увеличением потребления сигарет, меньшей приверженностью в приеме сахароснижающей терапии, гипотензивных и липидемических препаратов. Более того, большей выраженностью депрессивных симптомов при сахарном диабете второго типа обусловлено возникновение коматозных состояний, как гипо- так и гипергликемических кризов [30]. На наш взгляд, описанные выше модели поведения при сахарном диабете второго типа, могут рассматриваться как формы латентного суицидального поведения. В целом между сахарным диабетом и депрессивными состояниями существует двунаправленная связь. Другими словами, у пациентов с диабетом развивается депрессия из-за стресса, связанного с лечением заболевания. И, наоборот, депрессия обуславливает развитие сахарного диабета из-за психологических и психосоциальных последствий заболевания, микрососудистых поражений головного мозга, более высокого уровня глутамата, плохого гликемического контроля и несоблюдения режима лечения. Во всех случаях подчеркивается распространенность депрессии и риска самоубийства среди пациентов с сахарным диабетом обоих типов [31].

В 2020 году мировая общественность столкнулась с новой коронавирусной инфекцией, сопровождавшейся высоким уровнем депрессии и самоубийств у представителей разных возрастов и пола. В частности, обследование подростков в США показало, что среди 222 668 обращений 115 627 подростков (средний возраст 15,7, 50% женщины) риск депрессии и самоубийств увеличился в ранний период пандемии по сравнению с предпандемическим периодом (2,9 и 4,8; / 1,7, и 3,8). Риск депрессии вернулся к исходному уровню в конце пандемического периода, в то время как риск самоубийства оставался несколько

повышенным (0,4, и 1,7) [32]. В то же время среди взрослых, риск самоубийства увеличивался не только за счет депрессии, большое значение также придавалось социально-экономическим факторам. Так канадскими исследователями установлено, что вероятность возникновения суицидальных мыслей была в 1,526 раза выше среди тех, кто сообщил о продолжающихся негативных последствиях социальной изоляции. Вероятность возникновения суицидальных мыслей после пандемии коронавирусной инфекции также была выше у тех, у кого ранее была диагностирована депрессия и в 1,627 раза выше для тех, у кого перед пандемией COVID-19 было диагностировано тревожное расстройство [33]. Другое крупное исследование показало, что тяжесть депрессивных расстройств позитивно коррелировала с одиночеством, женским полом, низким уровнем дохода, сопутствующими хроническими соматическими заболеваниями, повторным позитивным тестом на SARS-CoV-2, однако не были выявлены какие-либо взаимосвязи с возрастом. Вместе с тем, зафиксированы четыре случая незавершенных попыток самоубийства пожилых людей, у которых были обнаружены тяжелые степени депрессии и тревоги [34]. Суицидальные самоповреждения, идеи, планы и попытки максимально проявлялись в период пандемии новой коронавирусной инфекции. При этом характерные составляющие для COVID-19 – чувства одиночества, страха, безнадежности, отчаяния, состояния тревоги, депрессии и стресса демонстрируют независимую связь с высоким риском самоубийства [35].

Большое внимание уделяется помощи людям, инфицированным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) ввиду наибольшей распространенности у них депрессивных и суицидальных состояний, затрагивающих пациентов разных возрастных (чаще лица молодого возраста) категорий. При обследовании 1469 ВИЧ-инфицированных в возрасте 16-25 лет обнаружено, что симптомы тревоги, депрессии и потенциального суицидального поведения/членовредительства имели 33,1%, 44,3% и 15,0% соответственно [36]. При этом в других работах у подобных пациентов отмечается более высокий удельный вес суицидальных мыслей (54%) в сочетании с депрессивными расстройствами. К настоящему времени программы профилактики суицидального поведения у больных с ВИЧ-инфекцией не разработаны. Однако наличие суицидальных мыслей свидетельствует о развитии иных форм СП. Более того, около 70% таких пациентов разными способами раскрывают свои суицидальные мысли перед совершением суицидальных действий. Авторами сообщалось, что депрессия и тревога прямо или косвенно потенцируют и усиливают суицидальные мысли у ВИЧ-инфицированных людей [37]. В свою очередь, суицидальные мысли, являясь предиктором последующих попыток суицида и завершеного самоубийства, увеличивают риск их реализации. Несмотря на то, что суицидальные мысли у данной категории больных фиксируются чаще, чем попытки и завершённые суициды, тем не менее, именно депрессия, с одной стороны, играет посредническую роль между суицидальными мыслями и суицидальными попытками. С другой стороны, повышение риска попыток суицида обусловлено депрессией, которая является ведущей причиной их актуализации. Рассматриваемое исследование является весьма глубоким, так как его охват составил 729 189 участников из 49 стран мира. Также нельзя не согласиться с мнением авторов работы, что изучение суицидального поведения

с использованием широкого спектра глобальных научных исследований имеет значение для специалистов первичной медико-санитарной помощи, для последующего планирования тактики терапии, раннего выявления признаков СП и разработки профилактических стратегий предотвращения самоубийств [38].

Возрастающее число самоубийств ряд авторов связывают с заболеваниями кожи и коморбидными депрессивными состояниями. Подобные состояния наблюдаются в 30% случаев. Например, ламеллярный ихтиоз, атопический дерматит, акне в силу тяжелых поражений кожи лица и заметных частей тела сопровождаются потерей уверенности, чувством стыда, застенчивостью, низкой самооценкой, социальной изоляцией и дискриминацией, а также расстройствами эмоциональной сферы. Известно, что в случаях, в которые вовлечены социально-демографические и семейные факторы, а также психические состояния или заболевания, влияющие на внешний вид людей, соотношение совершенных суицидов к суицидальным попыткам составляет 1:10. Так, например, обнаружено, что депрессия сильно коррелировала с суицидальными мыслями и риском суицида у пациентов с ламеллярным ихтиозом по сравнению с контрольной группой (14,4 и 5,89 соответственно). При других кожных заболеваниях, уровень суицидального риска также был связан с депрессией. При гнойном гидрадените наблюдается повышенный риск завершеного самоубийства (1,4/1000), однако в большинстве случаев самоубийство связано с длительным периодом преднамеренности, а умеренный или высокий риск самоубийства имеют 21%. При этом суицидальные мысли у пациентов с акне фиксировались в 8,6–12,9% случаев. Депрессия у пациентов с атопическим дерматитом, помимо повышения уровня суицидальных мыслей, также увеличивала количество попыток суицида по сравнению с общей популяцией. При этом суицидальность в виде суицидальных мыслей, в частности при акне, атопическом дерматите и псориазе также выявлялась у детей и подростков [39-40]. Кстати, распространенность суицидальных мыслей у детей и подростков, обусловленных депрессивными расстройствами, составляла от 0,45% (псориаз) до 67% (дисморфическое расстройство тела), суицидальных попыток – от 0,08% (псориаз) до 21,9% (акне). Суицидальный риск при кожных заболеваниях среди детей и подростков является сложным и мультифакториальным. При этом, что особенно важно, суицидальный риск сохраняет свою остроту вне зависимости наличия или отсутствия депрессивной симптоматики [41].

Отдельно стоит упомянуть проблему злокачественных новообразований (ЗНО) в формировании и актуализации депрессивных расстройств и суицидального поведения. Уровень суицидальных мыслей среди людей, живущих с онкологическими заболеваниями, колеблется от 12,8% до 71,4%; частота попыток самоубийства – от 0,4% до 14,6%. При этом депрессия в структуре ЗНО отмечается в 50% случаев, а диагностируется лишь в 6,4% случаев [42]. У пациентов онкологического профиля в 25,9% случаев возникновение суицидальных мыслей было связано не только с депрессией, но и с феноменом деморализации, чувством одиночества и поздней стадией рака [43]. В период пандемии, у онкологических больных (обследовано 5670 человек) с депрессией и враждебностью суицидальные мысли обнаруживались у 13,3%, суицидальные попытки – у 4,7% [44]. Как

видно, ожидаемый рост суицидальности у онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекцией не подтвердился.

Сравнительное исследование показало (среди пациентов с раком простаты 3813 ранее страдали депрессией), что риск самоубийства был самым высоким в течение первого года после постановки диагноза, при этом у пациентов с раком простаты риск был в 1,70 раза выше по сравнению с мужчинами, не страдающими раком. Взаимосвязь депрессивных состояний с развитием суицидального поведения подтверждается тем, что мужчины с раком простаты и предшествующей депрессией имели в три раза повышенный риск самоубийства по сравнению с пациентами с раком простаты без депрессии в анамнезе (1,82–4,45) [45]. Пациенты с раком предстательной железы требуют глубокого и длительного контроля со стороны психиатров ввиду длительности сохранности депрессивности и риска суицидальной смертности. Было обследовано 180 189 мужчин с раком простаты. Озабоченность вызывает тот факт, что свыше 80% и имели высокий риск формирования и развития депрессии и более чем в два раза больший уровень смертности в результате самоубийства по сравнению с мужчинами без диагноза рака простаты. При этом главным является то, что указанные выше риски оставались высокими на протяжении 10 лет и более после постановки диагноза ЗНО. Другими словами, риски депрессии и самоубийства сохранялись вне зависимости от методов лечения и сроков диагноза рака простаты, а уровень смертности от самоубийств имел тенденцию к увеличению, коррелируя с продолжительностью течения заболевания [46]. Однако в другом крупном исследовании (37 527 мужчин) не было выявлено какой-либо статистической разницы в кумулятивной частоте самоубийств между больными раком простаты и мужчинами, не страдающими раком. Не было отмечено никакого влияния предыдущей депрессии на риск самоубийства. Тем не менее, риск самоубийства был самым высоким в течение первого года после постановки диагноза, при этом суицидальный риск у пациентов с раком простаты был выше в 1,70 раза по сравнению с мужчинами, не страдающими раком (1,11–2,59). Кроме того, авторы также констатировали, что мужчины с раком простаты и предшествующей депрессией имели в три раза более высокий риск самоубийства по сравнению с пациентами с раком простаты без депрессии в анамнезе [47]. По последним данным, распространенность депрессии и суицидальных мыслей среди пациентов с раком желудочно-кишечного тракта в 1,5–3 раза выше по сравнению с пациентами, страдающие другими видами ЗНО. Отмечено, что накопление депрессии и суицидальности происходит в связи с продолжительностью ракового заболевания [48]. То есть наибольшие показатели депрессии и СП наблюдались у пациентов пожилого возраста, что, на наш взгляд, согласуется с концепцией коморбидности. Таким образом, прогрессирование заболевания, нарастание тяжелых соматических и психических нарушений, повышение показателей смертности, в том числе суицидальной, находится в реципрокных отношениях с возрастом пациентов.

Утверждается, что уровень депрессии и самоубийств высок среди людей, переживших рак молочной железы. Однако, как правило, самоубийство при раке молочной железы часто классифицируется как «другие причины смерти». До 20% депрессивных и

деморализованных пациентов имели высокий риск самоубийства. Они также имели худшее качество жизни и качество сна, чем пациенты без депрессии [49]. Некоторые авторы акцентируют свое внимание на том, что наибольшим суицидальным риском обладают рак легких, желудка и головного мозга. Риск суицида у онкологических пациентов самый высокий в первые годы сразу после постановки диагноза рака, но он остается повышенным в течении более чем 15 лет по сравнению с показателями суицидов среди населения в целом. Доказанным считается, что смертность выше на 25% у пациентов с депрессивными симптомами, и на 39% выше у пациентов с диагностированными большим депрессивным расстройством или легкой депрессией. Однако подобная связь большого депрессивного расстройства с худшей выживаемостью была обнаружена не только среди онкологических больных, но и среди пациентов с другими соматическими заболеваниями, в особенности, с сердечно-сосудистыми [50]. Иными словами, группа онкологических пациентов является наиболее суицидоопасной, характеризующаяся пролонгированными депрессивными и суицидальными состояниями, и, соответственно, требует пристального внимания и мультидисциплинарного подхода.

Заключение

Проведенный теоретический анализ проблемы депрессии и суицидального поведения, ассоциированного с соматическими заболеваниями, показал ее актуальность. В то же время работ в этом направлении недостаточно. Остаются не до конца ясны механизмы суицидогенеза в связи с депрессивными состояниями пациентов соматического профиля.

Депрессии и суицидальное поведение, ассоциированные с соматической патологией, являются неспецифичными и обнаруживают психопатологическую и клиническую неоднородность и мультифакториальную обусловленность. При этом клиническая картина депрессии и суицидального поведения находится в зависимости от возраста, пола, вида заболевания, его стадии и продолжительности течения.

Патоморфоз депрессивных расстройств при соматических заболеваниях заключается в доминировании маскированных или стертых форм.

Депрессия является состоянием, влияющим на повышение показателей смертности и смертности от суицидов в структуре соматических расстройств. При сочетанном течении депрессии и соматического заболевания частота суицидальных тенденций варьирует от 0,4% до 67%.

В наибольшей степени депрессия и суицидальное поведение проявляются у пациентов со следующими соматическими заболеваниями: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, COVID-19, ВИЧ-инфекция, кожные болезни (атопический

дерматит, акне, гнойный гидраденит) и злокачественные новообразования (рак простаты, желудочно-кишечного тракта, молочной железы).

Таким образом, требуется дальнейшее изучение вопросов диагностики, клинико-психопатологических и клинико-психологических особенностей депрессии и суицидального поведения, а также терапии и оценки эффективности профилактических программ по превенции депрессивных и суицидальных состояний, ассоциированных соматическими заболеваниями.

Литература

1. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я. и др. Ассоциация тревоги и депрессии с полиморбидностью и качеством жизни у больных артериальной гипертензией. *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни* 2023; (41-42): 35-45.
2. Стерликов С.А., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А. и др. Смертность от основных инфекционных и паразитарных заболеваний: болезни, вызванной ВИЧ, туберкулеза и парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации и ее динамика в 2015-2020 гг. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2022; (3): 40-65, doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-40-65
3. Вайсман Д.Ш. Смертность от цереброваскулярных заболеваний в Российской Федерации до и в период эпидемии COVID-19: региональные различия. *Профилактическая медицина* 2024; 27(4): 12-17, doi: 10.17116/profmed20242704112
4. Бисалиев Р.В. Суицидальное поведение в структуре болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания. *Психическое здоровье* 2024; 19(3): 66-79, doi: 10.25557/2074-014X.2024.03.66-79
5. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Макарова Ю.К. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021; 20(5): 252-261, doi: 10.15829/1728-8800-2021-3009
6. Карпушкина А.В., Прохорова С.В., Брынза Н.С. и др. Профилактика депрессии у пациентов с сахарным диабетом и другими социально значимыми заболеваниями. *Медицинская наука и образование Урала* 2020; (2): 94-102, doi: 10.36361/1814-8999-2020-21-2-94-102
7. Суботич М.И. Клинико-психологические и социодемографические факторы суицидального поведения и риска его хронификации: обзор исследований. *Консультативная психология и психотерапия* 2023; 31(1): 9-30, doi: 10.17759/cpp.2023310101
8. Петрова Н.Н. Проблема суицида при депрессии в современном мире. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022; 122(6-2): 43-48, doi: 10.17116/jnevro202212206243
9. Sousa R.D., Gouveia M., Nunes da Silva C., et al. Treatment-resistant depression and major depression with suicide risk – The cost of illness and burden of disease. *Frontiers in Public Health* 2022; 10: 898491, doi: 10.3389/fpubh.2022.898491
10. Канова Т.Н., Волобуева Н.М. Депрессия и ее психосоматические проявления. *Universum: психология и образование* 2022; (10): 15-17.
11. Jha S., Chan G., Orgi R. Identification of risk factors for suicide and insights for developing suicide prevention technologies. *Human Behavior and Emerging Technologies* 2023; Article ID 3923097, doi: 10.1155/2023/3923097

12. Guo Z., Gu C., Li S., et al. Incidence and risk factors of suicide among patients diagnosed with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2021; 39(3): 171-179, doi: 10.1016/j.urolonc.2020.11.022
13. Sicotte R., Iyer S.N., Kiepara B., et al. A systematic review of longitudinal studies of suicidal thoughts and behaviors in first-episode psychosis: course and associated factors. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2021; 56(12): 2117-2154, doi: org/10.1007/s00127-021-02153-2
14. Bersia M., Koumantakis E., Berchiolla P., et al. Suicide spectrum among young people during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2022; 54: 101705, doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101705
15. Носова Е.С., Спасенников Б.А., Александрова О.Ю. Эпидемиология самоубийств в мире и факторы риска суицидального поведения. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко* 2021; (4): 4-17.
16. Hong M., Lee S.M., Han K-M. Suicide death and other-cause mortality in psychiatric patients: A South Korean study using nationwide claims data. *Journal of Affective Disorders* 2024; 352: 288-295, doi: 10.1016/j.jad.2024.02.075
17. Hallford D.J., Rusanov D., Winestone B., et al. Disclosure of suicidal ideation and behaviours: A systematic review and meta-analysis of prevalence. *Clinical Psychology Review* 2023; 101: 102272, doi: 10.1016/j.cpr.2023.102272
18. Чистопольская К.А., Колачев Н.И., Ениколопов С.Н. Вопросы диагностики суицидального риска: где, когда и как проводить оценку. *Консультативная психология и психотерапия* 2023; 31(2): 9-32, doi: 10.17759/cpp.2023310201
19. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Journal of Clinical Epidemiology* 2009; 62(10): 1006-1012, doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005
20. Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний. *Терапевтический архив* 2018; 90(12): 122-132.
21. Залеская Ю.В., Кыдыралиева Р.Б., Джишамбаев Э.Д. Тревога и депрессия как мультидисциплинарная проблема лечебно-профилактической модели при коронарной болезни сердца. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета* 2021; 21(1): 118-124.
22. Нагибина Ю.В., Кубарева М.И., Князева Д.С. Гендерные особенности медико-социальных показателей больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021; 20(1): 12-20, doi: 10.15829/1728-8800-2021-2425
23. Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г. и др. Атипичная депрессия у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Бюллетень медицинской науки* 2021; (2): 47-58, doi: 10.31684.25418475_2021_2_47
24. Карпунина Н.С., Ткаченко В.В., Орехова Е.Н. и др. Значимость депрессии и андрогенодефицита в развитии инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста. *Пермский медицинский журнал* 2023; 40(6): 40-52, doi: 10.17816/pmj40640-52
25. Nafilyan V., Morgan J., Mais D., et al. Risk of suicide after diagnosis of severe physical health conditions: a retrospective cohort study of 47 million people. *The Lancet Regional Health Europe* 2022; 25: 100562. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100562

26. Ливенцева М.М., Павлова О.С., Коробко И.Ю. и др. Депрессия как фактор риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии. *Кардиология в Беларуси* 2020; 12(5): 629-638, doi: 10.34883/PI.2020.12.5.002
27. Korkmaz S., Akbulut M., Kazgan A., et al. Suicidal Ideation, Self-esteem, and Hopelessness in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 2021; 23(6): 21m0294138834, doi: 10.4088/PCC.21m02941
28. Sher L. Depression and suicide in patients with diabetes. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2022; 45(1): 84-85, doi: 10.47626/1516-4446-2022-2680
29. Barnard K.D., Majidi S., Clements M.A., et al. RESCUE Collaborative Community: A New Initiative to Reduce Rates of Intended Self-Injury and Suicide Among People with Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2022; 24(8): 583-587, doi: 10.1089/dia.2021.0474
30. Гречка П.С., Белобородова А.В., Гуменюк Л.Н. Взаимосвязь депрессии и сахарного диабета 2 типа. *Международный научно-исследовательский журнал* 2020; (7-2): 75-80, doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.048
31. AbdElmageed R.M., Hussein S.M.M. Risk of depression and suicide in diabetic patients. *Cureus* 2022; 14(1): e20860, doi: 10.7759/cureus.20860
32. Hannan C., Mayne S.L., Kelly M.K., et al. Trends in positive depression and suicide risk screens in pediatric primary care during COVID-19. *Academic Pediatrics* 2023; 23(6): 1159-1165, doi: 10.1016/j.acap.2022.12.006
33. Geda N., Feng C., Peters B. Suicidal ideation among Canadian adults during the COVID-19 pandemic: the role of psychosocial factors and substance use behaviours. *BMC Psychiatry* 2022; 22(1): 711, doi: 10.1186/s12888-022-04353-9
34. Хаустова Е.А., Чабан О.С. Фармакотерапия психических расстройств, ассоциированных с COVID-19. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология* 2021; 12(1): 85-105, doi: 10.34883/PI.2021.12.1.008
35. Li L.S.E., Wong L.L., Yap K.Y.L. Quality evaluation of stress, anxiety and depression apps for COVID-19. *Journal of Affective Disorders Reports* 2021; 6: 100255, doi: 10.1016/j.jadr.2021.100255
36. Brooks M., Burmen B., Olashore A., et al. Symptoms of depression, anxiety, and thoughts of suicide/self-injury in adolescents and young adults living with HIV in Botswana. *African Journal of AIDS Research* 2023; 22(1): 54-62, doi: 10.2989/16085906.2023. 2186252
37. Yu Y., Luo B., Qin L., et al. Suicidal ideation of people living with HIV and its relations to depression, anxiety and social support. *BMC Psychology* 2023; 11(1):159, doi: 10.1186/s40359-023-01177-4
38. Tsai Y.T., KM S.P., Ku H.C., et al. Global overview of suicidal behavior and associated risk factors among people living with human immunodeficiency virus: A scoping review. *PLOS One* 2023; 18(3): e0269489, doi: 10.1371/journal.pone.0269489
39. Cortés H., Cariño-Calvo L., Reyes-Hernández O.D., et al. High Levels of Anxiety, Depression, Risk of Suicide, and Implications for Treatment in Patients with Lamellar Ichthyosis. *Healthcare (Basel)* 2023; 11(14): 2071, doi: 10.3390/healthcare11142071
40. Caccavale S., Tancredi V., Boccellino M.P., et al. Hidradenitis Suppurativa Burdens on Mental Health: A Literature Review of Associated Psychiatric Disorders and Their Pathogenesis. *Life (Basel)* 2023; 13(1): 189, doi: 10.3390/life13010189
41. Barlow R., Payyazhi G., Hogan S., et al. Suicide and suicidality in children and adolescents with chronic skin disorders: a systematic review. *Acta dermato-venereologica* 2023; 103: adv00851, doi: 10.2340/actadv.v102.1502

42. Molla A., Aderaw M., Mulat H. et al. Suicidal ideation, attempt and associated factors among people living with cancer in Ethiopia: a cross-sectional study. *Annals of General Psychiatry* 2022; 21(1): 28, doi: 10.1186/s12991-022-00407-0
43. Luo Y., Lai Q., Huang H., et al. Risk factor analysis and nomogram construction for predicting suicidal ideation in patients with cancer. *BMC Psychiatry* 2022; 22(1): 353, doi: 10.1186/s12888-022-03987-z
44. Ma Z., Mao Y., Wang Y., et al. Suicidal ideation and attempted suicide among cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Journal of medical virology* 2022; 94(12): 5827-5835, doi: 10.1002/jmv.28076
45. Friberg A.S., Carlsson S.V., Vickers A.J., et al. Impact of previous depression on the risk of suicide among prostate cancer patients. *Acta Oncologica* 2023; 62(1): 89-99, doi: 10.1080/0284186X.2023.2173536
46. Crump C., Stattin P., Brooks J.D., et al. Long-term risks of depression and suicide among men with prostate cancer: a national cohort study. *European urology* 2023; 84(3): 263-272, doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.026
47. Friberg A.S., Carlsson S.V., Vickers A.J. et al., Impact of previous depression on the risk of suicide among prostate cancer patients. *Acta Oncologica* 2023; 62(1): 89-99, doi: 10.1080/0284186X.2023.2173536
48. Choudhury A., Shahsavari Y. Exploring the determinants influencing suicidal ideation and depression in gastrointestinal cancer patients. *Scientific Reports* 2023; 13(1): 18236, doi: 10.1038/s41598-023-45634-x
49. Chang T.-G., Hung C.-C., Huang P.-C., et al. Demoralization and Its Association with Quality of Life, Sleep Quality, Spiritual Interests, and Suicide Risk in Breast Cancer Inpatients: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022; 19(19): 12815, doi: 10.3390/ijerph191912815
50. Блинков А.Н. Депрессия и рак: основные направления международных исследований. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева* 2020; (2):16-25, doi: 10.31363/2313-7053-2020-2-16-25

Depression, Suicidal Behavior and Somatic Disorders

Bisaliev R. V.

Doctor of Medicine Associate Professor, Chair for General and Clinical Psychology

Private educational institution of higher education «Moscow international academy», Moscow, Russian Federation.

Corresponding author: Rafael V. Bisaliev; **e-mail:** rafaelbisaliev@gmail.com

Conflict of interests. None declared

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The aim of the study is to conduct an analytical review of modern foreign works aimed at studying the phenomena of depression and suicidal behavior associated with somatic diseases. **Materials and methods:** 50 sources were analyzed. The search was carried out in specialized medical databases, namely: RusMed, Medline, PubMed, and Web of Science, eLibrary.ru, CyberLeninka and the Library of dissertations and abstracts of Russia dslib.net. Materials that dealt with the relationship between depression, suicidal behavior and somatic pathology were analyzed. **Results:** An attempt has been made to study the phenomena of depression and suicidal behavior in patients with somatic diseases. A significant gap was found in research on depression, suicidal behavior in patients with somatic diseases; the theoretical and methodological basis and principles of comorbidity in connection with depression and suicidal behavior have not been formed; there are no uniform standards for the management of this group of patients, as well as a lack of unified point of view on terminology and methods for diagnosing suicidal behavior in depression-associated somatic diseases, there are still unexplored questions regarding the clinical-psychological, clinical-

psychopathological and clinical-dynamic features of depression, suicidal behavior in patients with a somatic profile.

Conclusion: Further study of the issues of diagnosis, clinical-psychopathological and clinical-psychological features of depression and suicidal behavior, as well as therapy and evaluation of the effectiveness of preventive programs for the prevention of depressive and suicidal states associated with somatic diseases is required.

Keywords: depression, suicide, somatic diseases, prevention

References

1. Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya., et al. Asociatsia trevogi i depressii s polomorbidnostyu i kachestvom zhizni u bolnikh arterialnoi gipertenziei. [Association of anxiety and depression with polymorbidity and quality of life in patients with arterial hypertension.] *Vestnik Mezhdunarodnogo centra issledovaniya zhizni [Bulletin of the Multinational Center for Quality of Life Research]* 2023; (41-42): 35-45. (In Russ.)
2. Sterlikov S.A., Mikhaylova Yu.V., Golubev N.A., et al. Smertnost ot osnovnikh infektsionikh i parazitarnikh zabolevanii: bolezni, vizvanoj VICH, tuberkulyoza i parenteralnikh virusnikh gepatitov v Rossiiskoi Federatsii i eyo dinamika v 2020-2020 gg. [Mortality from major infectious and parasitic diseases: diseases caused by HIV, tuberculosis and parenteral viral hepatitis in the Russian Federation and its dynamics in 2020-2020.] *Sovremenie problemi zdravoookhraneniya i meditsinskoj statistiki [Current problems of health care and medical statistics]* 2022; (3):40-65, doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-40-65 (In Russ.)
3. Vaisman D.Sh. Smertnost ot cerebrovaskulyarnikh zabolevanii v Rossiiskoi Federatsii do i v period pandemii COVID-19: regionalnie razlichiya. [Mortality from cerebrovascular diseases in the Russian Federation before and during the COVID-19 epidemic: regional differences.] *Profilakticheskaya Meditsina [Russian Journal of Preventive Medicine]* 2024; 27(4): 12-17, doi: 10.17116/profmed20242704112 (In Russ.)
4. Bisaliev R.V. Suicidalnoe povedenie v structure boleznei sistemi krovoobrascheniya i boleznei organov dikhaniya. [Suicidal behavior in the structure of diseases of the circulatory system and respiratory organs.] *Psikhicheskoe zdorovie [Mental Health]* 2024;19(3): 66-79, doi: 10. 25557/2074-014X.2024.03.66-79 (In Russ.)
5. Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Makarova Yu., et al. Asotsiiuetsya li uroven trevogi i depressii v populyarsii so smertnostyu naseleniya? Po dannim ESSE-RF. [Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2021; 20(5): 252-261, doi: 10.15 829/1728-8800-2021-3009 (In Russ.)
6. Karpushkina A.V., Prokhorova S.V., Brynza N.C. et al. Profilaktika depressii u patsientov s sakharnim diabetom i drugimi socialno znachimimi zabolevaniyami. [Prevention of depression in patients with diabetes mellitus and other burden diseases.] *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala [Medical science and education of the Urals]* 2020; (2): 94-102, doi: 10.36361/1814-8999-2020-21-2-94-102 (In Russ.)
7. Subotich M.I. Kliniko-psikhologicheskie i sociodemographicheskie faktori suitsidalnogo povedeniya i riska ego khronifikatsii: obzor issledovaniy. [Clinical-Psychological and Socio-Demographic Factors of Suicidal Behavior and the Risk of its Chronicity: a Review of Studies.] *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya [Counseling Psychology and Psychotherapy]* 2023; 31(1): 9-30, doi: 10.17759/cpp.2023310101 (In Russ.)
8. Petrova N.N. Problema suicida pri depressii v sovremenom mire. [The problem of suicide in depression in the modern world.] *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]* 2022; 122(6-2): 43-48, doi: 10.17116/jnevro202212206243 (In Russ.)
9. Sousa R.D, Gouveia M., Nunes da Silva C. et al. Treatment-resistant depression and major depression with suicide risk – The cost of illness and burden of disease. *Frontiers in Public Health* 2022; 10: 898491, doi: 10.3389/fpubh.2022.898491

10. Kanova T.N., Volobueva N.M. Depressiya i eyo psichosomaticheskie proyavleniya. [Depression and its psychosomatic manifestations.] *Universum: psikhologiya i obrazovanie [Universum: psychology and education]* 2022; (10): 15-17. (In Russ.)
11. Jha S., Chan G., Orgi R. Identification of risk factors for suicide and insights for developing suicide prevention technologies. *Human Behavior and Emerging Technologies* 2023; Article ID 3923097, doi: 10.1155/2023/3923097
12. Guo Z., Gu C., Li S. et al. Incidence and risk factors of suicide among patients diagnosed with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2021; 39(3): 171-179, doi: 10.1016/j.urolonc.2020.11.022
13. Sicotte R., Iyer S.N., Kiepara B., et al. A systematic review of longitudinal studies of suicidal thoughts and behaviors in first-episode psychosis: course and associated factors. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2021; 56(12): 2117-2154, doi: org/10.1007/s00127-021-02153-2
14. Bersia M., Koumantakis E., Berchiolla P. et al. Suicide spectrum among young people during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2022; 54: 101705, doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101705
15. Nosova E.S., Spasennikov B.A., Alexandrova O.Yu. Epidemiologiya sfmoubiistv v mire i faktori riska suicidalnogo povedeniya. [Epidemiology of suicides in the world and review of risk factors of suicidal behavior.] *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko [Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health]* 2021; (4): 4-17 (In Russ.)
16. Hong M., Lee S.M., Han K-M. Suicide death and other-cause mortality in psychiatric patients: A South Korean study using nationwide claims data. *Journal of Affective Disorders* 2024; 352: 288-295, doi: 10.1016/j.jad.2024.02.075
17. Hallford D.J., Rusanov D., Winestone B. et al. Disclosure of suicidal ideation and behaviours: A systematic review and meta-analysis of prevalence. *Clinical Psychology Review* 2023; 101: 102272, doi: 10.1016/j.cpr.2023.102272
18. Chistopolskaya K.A., Kolachev N.I., Enikolopov S.N. Voprosi diagnostiki suicidalnogo riska: gde, kogda i kak provodit otsenku. [Questions for suicide risk assessment: where, when and how to measure?] *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya [Counseling Psychology and Psychotherapy]* 2023; 31(2): 9-32, doi: 10.17759/cpp.2023310201 (In Russ.)
19. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Journal of Clinical Epidemiology* 2009; 62(10): 1006-1012, doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005
20. Neznanov N.G., Kibitov A.O., Rukavishnikov G.V. et al. Prognosticheskaya rol depressii v kachestve prediktora manifestatsii chronicheskikh somaticheskikh zabolevanii. [The prognostic role of depression as a predictor of the manifestation of chronic somatic diseases.] *Terapevticheskii arkhiv [Therapeutic Archive]* 2018; 90(12): 122-132. (In Russ.)
21. Zalesskaya Yu.V., Kydyralieva R.B., Dzhishambaev E.D. Trevoga i depressiya kak multidistsiplinarnaya problema lechenno-profilakticheskoi modeli pri koronarnoi boleznyu serdtsa. [Anxiety and depression as a multidisciplinary problem of a therapeutic and preventive model in coronary heart disease.] *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavyanskogo universiteta [Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University]* 2021; 21(1): 118-124. (In Russ.)
22. Nagibina Yu.V., Kubareva M.I., Knyazeva D.S. Gendernii osobennosti medico-sotsialnykh pokazateley bolnykh ischemicheskoi boleznyu serdtsa s razlichnim urovnem depressii. [Sex specificities of medical and social parameters in patients with coronary artery disease with different severity of depression.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2021; 20(1): 12-20, doi: 10.15829/1728-8800-2021-2425 (In Russ.)

23. Lebedeva E.V., Schastny E.D., Simutkin G.G., et al. Atipichnaya depressiya u bolnich chronicheskoi ischemicheskoi boleznyu serdtsa. [Atypical depression in patients with chronic ischemic heart disease.] *Bulleten meditsinskoi nauki [Bulletin of Medical Science]* 2021; (2): 47-58, doi: 10.31684.25418475_2021_2_47 (In Russ.)
24. Karpunina N.S., Tkachenko V.V., Orekhova E.N., et al. Znachimost depressii i androgenodifitsita v razvitiu infarkta miokarda u muzhin molodogo objekta. [Significance of depression and androgen deficiency in development of myocardial infarction in young males.] *Permskii Meditsinskii zhurnal [Perm Medical Journal]* 2023; 40(6): 40-52, doi: 10.17816/pmj40640-52 (In Russ.)
25. Nafilyan V., Morgan J., Mais D., et al. Risk of suicide after diagnosis of severe physical health conditions: a retrospective cohort study of 47 million people. *The Lancet Regional Health Europe* 2022; 25: 100562. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100562
26. Liventseva M.M., Pavlova O.S., Korobko I.Yu., et al. Depressiya kak faktor riska razvitiya i progressirovaniya arterialnoi gipertenzii [Depression as a risk factor for the development and progression of hypertension.] *Kardiologiya v Belarusi [Cardiology in Belarus]* 2020; 12(5): 629-638, doi: 10.34883/PI.2020.12.5.002 (In Russ.).
27. Korkmaz S., Akbulut M., Kazgan A., et al. Suicidal Ideation, Self-esteem, and Hopelessness in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 2021; 23(6): 21m0294138834, doi: 10.4088/PCC.21m02941
28. Sher L. Depression and suicide in patients with diabetes. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2022; 45(1): 84-85, doi: 10.47626/1516-4446-2022-2680
29. Barnard K.D., Majidi S., Clements M.A. et al. RESCUE Collaborative Community: A New Initiative to Reduce Rates of Intended Self-Injury and Suicide Among People with Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2022; 24(8): 583-587, doi: 10.1089/dia.2021.0474
30. Grechka P.S., Beloborodova A.V., Gumenyuk, L.N. Vzaimosvyaz depressii i sakharnogo diabeta 2 tipa. [Correlation of depression and type 2 diabetes]. *Mezhdunarodnii issledovatel'skii zhurnal [International Research Journal]* 2020; (7-2): 75-80, doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.048 (In Russ.)
31. AbdElmageed R.M., Hussein S.M.M. Risk of depression and suicide in diabetic patients. *Cureus* 2022; 14(1): e20860, doi: 10.7759/cureus.20860
32. Hannan C., Mayne S.L., Kelly M.K., et al. Trends in positive depression and suicide risk screens in pediatric primary care during COVID-19. *Academic Pediatrics* 2023; 23(6): 1159-1165, doi: 10.1016/j.acap.2022.12.006
33. Geda N., Feng C., Peters B. Suicidal ideation among Canadian adults during the COVID-19 pandemic: the role of psychosocial factors and substance use behaviours. *BMC Psychiatry* 2022; 22(1): 711, doi: 10.1186/s12888-022-04353-9
34. Khaustova E.A., Chaban O.S. Farmakoterapiya psichicheskikh rasstrojstv, associirovannyh s COVID-19. [Pharmacotherapy of mental disorders associated with COVID-19.] *Psihiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya [Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology]* 2021; 12(1): 85-105, doi: 10.34883/PI.2021.12.1.008 (In Russ.)
35. Li L.S.E., Wong L.L., Yap K.Y.L. Quality evaluation of stress, anxiety and depression apps for COVID-19. *Journal of Affective Disorders Reports* 2021; 6: 100255, doi: 10.1016/j.jadr.2021.100255
36. Brooks M., Burmen B., Olashore A., et al. Symptoms of depression, anxiety, and thoughts of suicide/self-injury in adolescents and young adults living with HIV in Botswana. *African Journal of AIDS Research* 2023; 22(1): 54-62, doi: 10.2989/16085906.2023. 2186252
37. Yu Y., Luo B., Qin L., et al. Suicidal ideation of people living with HIV and its relations to depression, anxiety and social support. *BMC Psychology* 2023; 11(1):159, doi: 10.1186/s40359-023-01177-4

38. Tsai Y.T., KM S.P., Ku H.C., et al. Global overview of suicidal behavior and associated risk factors among people living with human immunodeficiency virus: A scoping review. *PLOS One* 2023; 18(3): e0269489, doi: 10.1371/journal.pone.0269489
39. Cortés H., Cariño-Calvo L., Reyes-Hernández O.D., et al. High Levels of Anxiety, Depression, Risk of Suicide, and Implications for Treatment in Patients with Lamellar Ichthyosis. *Healthcare (Basel)* 2023; 11(14): 2071, doi: 10.3390/healthcare11142071
40. Caccavale S., Tancredi V., Boccellino M.P., et al. Hidradenitis Suppurativa Burdens on Mental Health: A Literature Review of Associated Psychiatric Disorders and Their Pathogenesis. *Life (Basel)* 2023; 13(1): 189, doi: 10.3390/life13010189
41. Barlow R., Payyazhi G., Hogan S., et al. Suicide and suicidality in children and adolescents with chronic skin disorders: a systematic review. *Acta dermato-venereologica* 2023; 103: adv00851, doi: 10.2340/actadv.v102.1502
42. Molla A., Aderaw M., Mulat H. et al. Suicidal ideation, attempt and associated factors among people living with cancer in Ethiopia: a cross-sectional study. *Annals of General Psychiatry* 2022; 21(1): 28, doi: 10.1186/s12991-022-00407-0
43. Luo Y., Lai Q., Huang H., et al. Risk factor analysis and nomogram construction for predicting suicidal ideation in patients with cancer. *BMC Psychiatry* 2022; 22(1): 353, doi: 10.1186/s12888-022-03987-z
44. Ma Z., Mao Y., Wang Y., et al. Suicidal ideation and attempted suicide among cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Journal of medical virology* 2022; 94(12): 5827-5835, doi: 10.1002/jmv.28076
45. Friberg A.S., Carlsson S.V., Vickers A.J., et al. Impact of previous depression on the risk of suicide among prostate cancer patients. *Acta Oncologica* 2023; 62(1): 89-99, doi: 10.1080/0284186X.2023.2173536
46. Crump C., Stattin P., Brooks J.D., et al. Long-term risks of depression and suicide among men with prostate cancer: a national cohort study. *European urology* 2023; 84(3): 263-272, doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.026
47. Friberg A.S., Carlsson S.V., Vickers A.J. et al., Impact of previous depression on the risk of suicide among prostate cancer patients. *Acta Oncologica* 2023; 62(1): 89-99, doi: 10.1080/0284186X.2023.2173536
48. Choudhury A., Shahsavari Y. Exploring the determinants influencing suicidal ideation and depression in gastrointestinal cancer patients. *Scientific Reports* 2023; 13(1): 18236, doi: 10.1038/s41598-023-45634-x
49. Chang T.-G., Hung C.-C., Huang P.-C., et al. Demoralization and Its Association with Quality of Life, Sleep Quality, Spiritual Interests, and Suicide Risk in Breast Cancer Inpatients: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022; 19(19): 12815, doi: 10.3390/ijerph191912815
50. Blinkov A.N. Depressiya i rak: osnovnie napravleniya mezhdunarodnikh issledovanii. [Depression and cancer: the main directions of international research.] *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva [Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev]* 2020; (2):16-25, doi: 10.31363/2313-7053-2020-2-16-25 (In Russ.)

Кросс-секционное исследование потребления алкоголя с вредными последствиями у пациентов кардиологического профиля, госпитализированных по неотложным показаниям в многопрофильный стационар

Надеждин А. В.¹

*к.м.н., доцент, кафедра наркологии
ORCID 0000-0003-3368-3170*

Тетенова Е. Ю.¹

*к.м.н., доцент, кафедра наркологии
ORCID 0000-0002-9390-621X*

Петухов А. Е.²

*к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева
Института фармации им. А.П. Нелюбина
ORCID 0000-0002-4855-4235*

Давыдова Е. Н.³

заместитель главного врача

1 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

2 – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

3 – ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова» ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Надеждин Алексей Валентинович; **e-mail:** aminazin@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. Употребление алкоголя влияет на многие аспекты функционирования сердечно-сосудистой системы. Оно обуславливает повышенный риск: гипертонии; патологических состояний, вызванных нарушениями генерации и проведения электрических сигналов в миокарде; сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемический и геморрагический инсульты. **Цель исследования.** Изучение с помощью скрининговых самоопросников (AUDIT-4) и высокочувствительного и специфичного маркера хронической алкогольной интоксикации фосфатидилэтанола (PEth) распространенности употребления алкоголя среди пациентов кардиологического профиля, лечение которых не связано с проведением реанимации и интенсивной терапии, госпитализированных по неотложным показаниям в многопрофильную городскую клиническую больницу. **Материалы и методы.** Нами было изучено распространение употребления алкоголя у пациентов кардиологического профиля с учетом их социо-демографических показателей. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 25.0 с использованием методов описательной статистики и модели логистической регрессии для оценки скорректированного отношения шансов для социо-демографических и диагностических кофакторов, связанных со злоупотреблением алкоголя. **Результаты исследования.** Показатели PEth в периферической крови 0,3 мкмоль/л и более, свидетельствующие о чрезмерном употреблении алкоголя в течение 2-4 недель перед госпитализацией были отмечены у 8,9% пациентов кардиологического профиля. При этом 3,0% пациентов признали факт употребления алкоголя в течение суток, предшествовавших госпитализации. Обращает на себя внимание наличие только одного пациента с диагнозом алкогольная кардиомиопатия. Негативно ассоциировались с уровнем PEth $\geq 0,3$ мкмоль/л пациенты кардиологического профиля, возрастной группы ≥ 71 по сравнению с

пациентами в возрасте 18-40, как референсной группой, (СОШ 0,058; ДИ 95% 0,009-0,379; $p < 0,003$) и женщины по сравнению с мужчинами (СОШ 0,227, ДИ 95% 0,113-0,445; $p < 0,001$). Позитивно ассоциировалась с уровнем $PEth \geq 0,3$ мкмоль/л пациенты, определившие свой семейный статус как разведён/разведена, по сравнению с референсной группой женат/замужем / гражданский брак (СОШ 2,535; ДИ 95% 1,218-5,276; $p = 0,013$). Значительная положительная ассоциация с уровнем $PEth \geq 0,3$ мкмоль/л (СОШ 6,668; ДИ 95% 2,592-17,155; $p < 0,001$) наблюдалась у давших утвердительный ответ на вопрос о факте употребления алкогольных напитков в течении 24 часов перед госпитализацией по сравнению с референсной группой ответивших отрицательно. Диагностические группы не имели статистически значимых ассоциаций с переменной исхода. **Выводы.** Полученные нами данные подтверждают необходимость проведения краткосрочных антиалкогольных вмешательств врачами первичного контакта, особенно в случае диагностики алкоголь-ассоциированных состояний у больных кардиологического профиля. Представляется необходимым ориентировать врачей-интернистов на более тщательную работу с диагнозами, имеющими в основе алкоголь-ассоциированные и алкоголь-атрибутированные состояния.

Ключевые слова: употребление алкоголя, AUDIT-4, фосфатидилэтанол, алкогольная кардиомиопатия, алкоголь-ассоциированное заболевание, кардиологическая патология, краткосрочное вмешательство

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-90-113

Для цитирования: Надеждин А. В., Тетенова Е. Ю., Петухов А. Е., Давыдова Е. Н. Кросс-секционное исследование потребления алкоголя с вредными последствиями у пациентов кардиологического профиля, госпитализированных по неотложным показаниям в многопрофильный стационар. *Медицина* 2024; 12(2): 90-113

Введение

Употребление алкоголя характерно для социального ландшафта многих обществ. Около 2300 миллионов человек в большинстве регионов мира употребляют алкогольсодержащие напитки. Модели и уровни потребления алкоголя определяются множеством факторов, включая пол, возраст, индивидуальные факторы биологической и социально-экономической уязвимости, а также культурно-политической ситуацией [1].

По оценкам ВОЗ, от вредного употребления алкоголя ежегодно умирает 2,5 миллиона человек, значительную долю из которых составляет молодежь. Вредное употребление алкоголя имеет серьезные последствия для здоровья населения и рассматривается в качестве одного из основных предотвратимых факторов риска возникновения неинфекционных заболеваний: психоневрологических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, цирроза печени и различных видов рака [2].

Ряд авторов сообщает о дозозависимой взаимосвязи между потреблением алкоголя и заболеваемостью сахарным диабетом, гипертонией, ишемической болезнью сердца, аритмией, инсультом, пневмонией и алкогольным синдромом плода [3-5]. Констатируется, что повышенный риск алкогольной кардиомиопатии (АКМ), гипертонии, инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) связан со злоупотреблением алкоголем либо в постоянной, либо в периодической форме [6-8].

Употребление алкоголя влияет на многие аспекты функционирования сердечно-сосудистой системы. Оно обуславливает повышенный риск: гипертонии (при всех уровнях потребления для мужчин и при более высоких уровнях потребления для женщин); патологических состояний, вызванных нарушениями генерации и проведения электрических сигналов в миокарде; сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемический и геморрагический инсульты [6,9,10].

При этом легкое и умеренное употребление алкоголя связано с более низким риском ишемической болезни сердца и ишемического инсульта [8,11]. Этот защитный эффект может быть обусловлен влиянием алкоголя на биохимические факторы, такие как уровень и состав липидов, агрегация тромбоцитов и содержание жирных кислот омега-3 [12]. Низкое и умеренное употребление алкоголя может смягчать определенные патологические процессы, влияющие на гомеостаз, атеросклероз и системное воспаление, лежащие в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Механизмы кардиопротективного действия алкоголя сложны. Существует множество путей, с помощью которых умеренное употребление алкоголя снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний [13]. С другой стороны, эта точка зрения оспаривается некоторыми современными исследованиями [14].

В отличие от целого ряда психоактивных веществ, действующих на одну молекулярную мишень, алкоголь влияет на множество прямых и косвенных мишеней, изучение которых способно объяснить интоксикационные, аддиктивные и токсические эффекты этанола [15].

По данным Zaridze et al., (2009) наибольший вклад в связанную с алкоголем избыточную смертность от болезней в Российской Федерации в 1990–2001 годах внесла острая ИБС, за исключением инфаркта миокарда [16]. В проведенном в Томске 27-летнем (1988-2015 гг.) когортном проспективном исследовании предикторами смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин, помимо артериальной гипертензии и возраста, явились курение и частое потребление алкоголя [17]. Сокращение подушевого потребления алкоголя в Российской Федерации начиная с 2007 года [18] вызвало сокращение показателя смертности от алкогольной кардиомиопатии, в частности, в Забайкальском крае с 59,1 на 100 тыс. населения в 2005 году до 17,7 на 100 тыс. в 2015 году [19]. Эта тенденция подтверждается в исследовании ВОЗ «Влияние мер контроля алкоголя на смертность и продолжительность жизни в Российской Федерации» – в период с 2003 года по 2018 г. наблюдалось существенное снижение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний и новообразований, которые являются основным источником смертности от всех причин в России [20].

С другой стороны, более позднее исследование А.А. Бурцева с соавт. (2023) на основании изучения основных показателей заболеваемости наркологическими расстройствами и основных классов болезней взрослого населения (18 лет и старше) г. Москвы за период с 2017 по 2021 год демонстрирует факт колебаний заболеваемости синдромом зависимости

от алкоголя и болезнями системы кровообращения с наличием полной положительной корреляционной связи (ρ -Спирмена =1, $p=0,01$) [21].

В первом в России исследовании, посвященном структуре употребления алкоголя у пациентов соматического многопрофильного стационара, Н.В. Говорин и А.В. Сахаров (2010) отмечали, что в кардиологическом отделении больных с психическими и поведенческими расстройствами, обусловленными употреблением алкоголя, было 12,2%, в том числе пациентов, употребляющих алкоголь с вредными последствиями – 9,4% и с синдромом зависимости от алкоголя – 2,8%. Это существенно ниже, чем в ожоговом центре, травматологическом, гнойно-хирургическом, терапевтическом и неврологическом отделениях [22]. Егоров А.Ю. и соавт., (2014) на основании изучения сплошной выборки госпитализированных в urgentный соматический стационар установили, что потребление спиртных напитков является значимым фактором риска неотложной госпитализации, более тяжелого состояния и исхода заболевания. Злоупотребление алкоголем и алкогольная зависимость чаще отмечались у пациентов, госпитализированных с отравлением (33,3%), больных с травмами (19,7%), черепно-мозговыми травмами (25,5%), заболеваниями центральной (26,4%) и периферической нервной системы (26,7%), диабетом (22,7%), по сравнению с пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями (15,6%) [23].

Подавляющее большинство известных авторам работ в этой области, как правило, основывается на клинической оценке выраженности алкогольной патологии, использовании скрининговых опросников – наиболее часто AUDIT, GAGE и различных маркеров хронической алкогольной интоксикации с невысокими показателями чувствительности и специфичности (определение уровня трансаминаз, среднего объема эритроцита, бедного углеводами трансферрина и т.д.). На основании подробного обзора научной литературы, посвященного изучению влиянию алкоголя на сердечно-сосудистую систему Piano (2017) предлагает несколько рекомендаций для будущих исследований, в том числе с использованием прямых биомаркеров алкоголя, таких как PEth, для подтверждения самоотчетов о потреблении алкоголя [7]. Таким образом, изучение алкоголь-атрибутированных и алкоголь-ассоциированных состояний среди госпитализированных больных кардиологического профиля с применением высокочувствительных и высокоспецифичных маркеров хронической алкогольной интоксикации, подтверждающих злоупотребление алкоголем, является важной и актуальной научной задачей.

Цель и задачи исследования

Изучить с помощью скрининговых самоопросников (AUDIT-4) и высокочувствительного и специфичного маркера хронической алкогольной интоксикации фосфатидилэтанола (PEth) распространенность употребления алкоголя среди пациентов кардиологического профиля, госпитализированных в многопрофильную городскую клиническую больницу по неотложным показаниям, лечение которых не связано с проведением реанимации и интенсивной терапии.

Методы

Работа выполнена на основе данных, собранных в ходе совместного норвежско-российского обсервационного, кросс-секционного исследования, проводившегося Университетским госпиталем г. Осло и ГБУЗ Московский научно-практический центр наркологии ДЗМ (МНПЦ наркологии ДЗМ).

Сбор материала проводился в 2016–2017 годах в ГБУЗ Городская клиническая больница им. В.П. Демикова (ГКБ № 68) Департамента здравоохранения г. Москвы, многопрофильной клинической больнице, обслуживающей преимущественно Юго-Восточный административный округ г. Москвы и оказывающей как плановую, так и неотложную помощь. Больница рассчитана примерно на 60 тысяч обращений в год и имеет 972 койки. Исследование проводилось в отношении неотложно госпитализированных больных с соматическими заболеваниями в отделениях общей терапии, пульмонологии, неврологии и неинтервенциональной кардиологии.

Инструменты измерения (AUDIT-4 [24,25] и PEth [26-28]) критерии включения и исключения, общие характеристики выборки, модели потребления алкоголя, этические вопросы исследования доступны в предшествующих публикациях [29-31].

Нами рассматривался только основной диагноз, по поводу которого пациент находился в стационаре. С целью реализации поставленных задач из общей выборки обследованных пациентов (3009 человек) нами на первом этапе были исключены случаи, с дефектами заполнения анкет (6 человек, среди пациентов кардиологического профиля – 2 человека), на втором этапе были исключены пациенты с другими нозологиями (2214 человек). Оставшаяся группа пациентов, получивших медицинскую помощь по профилю «кардиология», лечение которых не было связано с проведением реанимации и интенсивной терапии, и которым был выставлен соответствующий диагноз, составила 789 человек. Необходимо отметить, что пациенты кардиологического профиля могли быть госпитализированы в различные подразделения лечебного учреждения, в основном в отделение общей терапии (618), которое выполняло функции диагностического. Кроме этого, 166 пациентов находились в кардиологическом отделении, 3 пациента были госпитализированы в пульмонологическое, 2 в неврологическое отделения.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ (Заключение № 04/2016 от 27.09.2016).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием лицензионной копии программы IBM SPSS Statistics 25.0. Количественные переменные проверялись на характер распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лиллиефорса, оценки значений математического ожидания, медианы, асимметрии, эксцесса,

визуального анализа гистограмм и Q-Q графиков. Все количественные переменные имели распределение отличное от нормального. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Категориальные данные представлены в виде абсолютного числа и доли в процентах, где это было необходимо указывались доверительные интервалы, которые рассчитывались методом E.V. Wilson с помощью онлайн-калькулятора, размещенного на интернет-ресурсе VassarStats: Website for Statistical Computation. Для установления зависимости между качественными переменными применялся критерий χ^2 Пирсона, в случае таблицы 2x2 применялась поправка Йетса на непрерывность. Если ожидаемые частоты были менее 5 хотя бы в одной ячейке, использовался точный критерий Фишера. В случае многопольных таблиц, если ожидаемые частоты были меньше 5 для $\geq 25\%$ ячеек использовался метод Монте-Карло. Если применение критерия χ^2 Пирсона указывало на наличие статистически значимых различий, проводились апостериорные множественные сравнения. В качестве определения размера эффекта использовался критерий V Крамера. Для сравнения более двух независимых количественных переменных использовался непараметрический H-критерий Крускала-Уоллеса и, в случае статистически значимых различий, с последующим апостериорным сравнением с помощью U-критерия Манна-Уитни. Во всех случаях, где имело место множественное сравнение, для предотвращения инфляции ошибки первого рода применялась поправка Бонферрони и рассчитывалось скорректированное значение уровня p для каждой пары сравнений.

Для изучения влияния предикторов на зависимую переменную и контроля конфаундеров применялась бинарная логистическая регрессия с интерпретацией рассчитанных значений Exp (B) как скорректированное на все предикторы отношение шансов (СОШ). Мощность выборки рассчитывалась с помощью калькулятора G*Power. Для теста χ^2 при размере эффекта $w = 0,3$, $\alpha = 0,05$, мощности $(1-\beta) = 0,95$, $Df=6$ должно быть не менее 220 случаев, что существенно меньше включенных в данное исследование пациентов. Для логистической регрессии при отношении шансов 1,4, $\alpha = 0,05$, мощности $(1-\beta) = 0,95$ должно быть не менее 603 случаев, что также существенно меньше включенных в данное исследование пациентов.

Описание изучаемой популяции

Характеристики отобранных для исследования больных кардиологического профиля представлены в Таблице 1.

Всего в исследование было включено 789 пациентов кардиологического профиля. Гендерное распределение было следующим: 61,2% женщин и 38,8% мужчин. Больше всего пациентов было в возрастных группах ≥ 71 года – 41,7% и 61-70 лет – 30,2%, меньше всего в возрастных группах 18-40 лет – 3,0% и 41-60 – 25,1%.

Состояли в браке либо проживали совместно с партнером 47,0% пациентов, 38,4% охарактеризовали свой брачный статус «вдова/вдовец»; 3,2% и 11,4% сообщили, что не

состоят в брачных отношениях либо разведены. Работали или учились 15,2% респондентов, они были отнесены нами в категорию экономически активных, неактивные (безработные, инвалиды) – 10,3%. Лица пенсионного возраста составили 74,5%.

Таблица 1. Социально-демографические характеристики изучаемой популяции. (n=789)

| Переменная | Всего N (%) | 95% доверительный интервал | |
|---------------------------------|----------------|----------------------------|------------------------|
| | | Нижняя граница (%) | Верхняя граница (%) |
| <i>Пол</i> | | | |
| Мужской | 306 (38,8) | 35,4 | 42,2 |
| Женский | 483 (61,2) | 57,8 | 64,6 |
| <i>Возрастная группа</i> | | | |
| 18-40 | 24 (3,0) | 2,1 | 4,6 |
| 41-60 | 198 (25,1) | 22,2 | 28,2 |
| 61-70 | 238 (30,2) | 27,1 | 33,5 |
| ≥71 | 329 (41,7) | 38,3 | 45,2 |
| <i>Семейное положение</i> | | | |
| Женат/замужем/ гражданский брак | 371 (47,0) | 43,6 | 50,5 |
| Разведен/разведена | 90 (11,4) | 9,4 | 13,8 |
| Вдовец/вдова | 303 (38,4) | 35,1 | 41,8 |
| Неженат/не замужем | 25 (3,2) | 2,2 | 4,6 |
| <i>Занятость</i> | | | |
| Активен | 120 (15,2) | 12,9 | 17,9 |
| Неактивен | 81 (10,3) | 8,3 | 12,6 |
| Пенсионер | 588 (74,5) | 71,3 | 77,4 |

Все пациенты кардиологического профиля, согласно поставленным им диагнозам, были разделены нами на четыре группы. Три группы соответствовали рубрикам IX класса МКБ-10 «Болезни системы кровообращения» в четвертую были объединены немногочисленные пациенты с различными диагнозами, относящиеся к кардиологической патологии, но принадлежащие разным классам МКБ-10 (табл. 2). Самой представительной была рубрика «Другие болезни сердца» (I30-I52) – 39,5%, следующей по численности – «Ишемическая болезнь сердца» (I20-I25) – 35,4%. «Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением» (I10-I15) составили 24,6%. Четвертая группа – «Иная кардиологическая патология», сформированная нами искусственно, была самой немногочисленной – 0,5%.

Результаты исследования

Сведения, характеризующие употребление алкоголя пациентами кардиологического профиля, представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Характеристика употребления алкоголя в изучаемой популяции (789 пациентов)

| Переменная | Всего N (%) | 95% доверительный интервал | |
|---|----------------|----------------------------|--------------------|
| | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| <i>AUDIT-4 (баллы)</i> | | | |
| Не употребляющие (0 баллов) | 441 (55,9) | 52,4 | 59,3 |
| Употребляющие с вредными последствиями (≥ 5 (ж)/7 (м) баллов) | 85 (10,8) | 8,8 | 13,1 |
| <i>Распределение по зонам AUDIT-4</i> | | | |
| Низкий риск вредных последствий /не употребляющие (0-3 балла) | 652 (82,6) | 79,8 | 85,1 |
| Умеренный риск вредных последствий (4 – 6 баллов) | 56 (7,1) | 5,5 | 9,1 |
| Опасное употребление (7-8 баллов) | 25 (3,2) | 2,1 | 4,6 |
| Употребление с высоким риском вредных последствий (9-16 баллов) | 56 (7,1) | 5,5 | 9,1 |
| <i>AUDIT-QF (количество и частота)</i> | | | |
| Употребляющие с вредными последствиями (≥ 4 (ж)/ ≥ 5 (м)) | 73 (9,3) | 7,4 | 11,5 |
| <i>AUDIT-4 вопрос 1 (Как часто вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?)</i> | | | |
| (0) Никогда | 446 (56,5) | 53,0 | 60,0 |
| (1) Раз в месяц или реже | 227 (28,8) | 25,7 | 32,0 |
| (2) 2-4 раза в месяц | 78 (9,9) | 8,0 | 12,2 |
| (3) 2-3 раза в неделю | 23 (2,9) | 2,0 | 4,4 |
| (4) 4 раза в неделю и чаще | 15 (1,9) | 1,6 | 3,1 |
| <i>AUDIT-4 вопрос 2 (Когда вы употребляете алкогольные напитки, сколько стандартных порций алкоголя вы потребляете обычно за день?)</i> | | | |
| (0) 1 или 2 | 616 (78,2) | 75,1 | 80,8 |
| (1) 3 или 4 | 53 (6,7) | 5,2 | 8,7 |
| (2) 5 или 6 | 39 (4,9) | 3,6 | 6,7 |
| (3) 7, 8 или 9 | 46 (5,8) | 4,4 | 7,7 |
| (4) 10 или более | 35 (4,4) | 3,2 | 6,2 |
| <i>AUDIT-4 вопрос 3 (Как часто вы за один раз потребляли шесть или более стандартных порций алкоголя?)</i> | | | |
| (0) Никогда | 669 (84,8) | 82,1 | 87,1 |
| (1) Реже, чем раз в месяц | 57 (7,2) | 5,6 | 9,2 |
| (2) Раз в месяц | 22 (2,8) | 1,8 | 4,2 |
| (3) Раз в неделю | 35 (4,4) | 3,2 | 6,1 |
| (4) Каждый день или почти каждый день | 6 (0,8) | 0,3 | 1,6 |
| <i>AUDIT-4 вопрос 4 (Говорил ли вам родственник, друг, врач или другой медицинский работник о своей обеспокоенности вашим отношением к алкоголю, и рекомендовалось ли вам уменьшить количество потребляемого алкоголя?)</i> | | | |
| (0) Нет | 710 (90,0) | 87,7 | 91,9 |
| (2) Да, но не в этом году | 27 (3,4) | 2,4 | 4,9 |
| (4) Да, в этом году | 52 (6,6) | 5,0 | 8,5 |
| PEth $\geq 0,3$ μ M | 70 (8,9) | 7,1 | 11,0 |
| Прием алкоголя в течение 24 часов перед госпитализацией | 24 (3,0) | 2,0 | 4,5 |
| <i>SCL-5*</i> | | | |
| ≤ 2 | 715 (90,7) | 88,6 | 92,7 |
| > 2 | 73 (9,3) | 7,4 | 11,6 |

*В одной из 789 заполненных анкет блок SCL-5 был пропущен респондентами.

Больше половины пациентов кардиологического профиля (55,9%), отвечая на вопросы теста AUDIT-4, сообщили, что не употребляли алкоголь в течение последних 12 месяцев, не набрав не одного балла теста. Употребляли алкоголь с вредными последствиями 10,8%. Оценка уровня употребления алкоголя посредством теста AUDIT-QF дала несколько меньшее количество лиц, употребляющих с вредными последствиями – 9,3%.

По зонам AUDIT-4, характеризующим различные паттерны употребления алкоголя, нами было получено следующее распределение: самую большую группу составили не употребляющие и лица с низким риском вредного употребления алкоголя – 82,6%, употребляющие с умеренным риском вредных последствий – 7,1%, допускающие опасное употребление – 3,2%, употребляющие с высоким риском вредных последствий – 7,1%.

Показатели PEth в периферической крови 0,3 мкмоль/л и более, свидетельствующие о чрезмерном употреблении алкоголя в течение 2-4 недель перед госпитализацией были отмечены у 8,9% пациентов кардиологического профиля. При этом 3,0% пациентов признали факт употребления алкоголя в течение суток, предшествовавших госпитализации.

Доля лиц, которые на основании SCL-5 находятся в состоянии психического дистресса (SCL-5 > 2 баллов), составила 9,2%.

Таблица 3. Дихотомизированное распределение результатов определения PEth у пациентов различных диагностических групп пациентов кардиологического профиля

| Диагностическая рубрика/группа | PEth | |
|--|------------------------|------------------------|
| | <0,3 мкмоль/л N (%) | ≥0,3 мкмоль/л N (%) |
| Иная кардиологическая патология | 4 (100,0) | 0 (0,0) |
| Болезни, характеризующие повышенным кровяным давлением (I10-I15) | 173 (89,2) | 21 (10,8) |
| Ишемическая болезнь сердца (I20-I25) | 259 (92,8) | 20 (7,2) |
| Другие болезни сердца (I30-I52) | 283 (90,7) | 29 (9,3) |
| Всего | 719 (91,1) | 70 (8,9) |

$\chi^2=2,331$; $df=3$; V Крамера = 0,055; p -value=0,459 (рассчитано методом Монте-Карло, т. к. для 25% ячеек ожидаемые частоты были меньше 5).

При сравнении распределения дихотомизированных результатов определения PEth, свидетельствующих об употреблении алкоголя с вредными последствиями в зависимости от диагностической рубрики (ДР), самая большая доля пациентов с уровнем равным или превышающим 0,3 мкмоль/л наблюдалась в ДР «Болезни, характеризующие повышенным кровяным давлением» (I10-I15) – 10,8%, затем следовали пациенты из ДР «Другие болезни сердца» (I30-I52) – 9,3%, пациенты из ДР «Ишемическая болезнь сердца» (I20-I25) – 7,2%. Пациенты с уровнем PEth ≥0,3 мкмоль/л в группе «Иная кардиологическая патология» отсутствовали. Критерий χ^2 Пирсона, рассчитанный методом Монте-Карло, не показал наличия связи между сформированными нами сводной группой, отдельными ДР и частотой случаев с уровнем PEth ≥0,3 мкмоль/л ($\chi^2=2,331$; $df=3$; $p<0,459$ (табл. 3), в связи с чем последующие апостериорные сравнения не проводились.

Рассматривая отдельные нозологии внутри ДР и сформированной нами сводной группы следует указать, что пациенты с различными диагнозами были распределены весьма неравномерно. Количество пациентов с некоторыми диагнозами было незначительным – от 1 до 5-10 человек, что не позволило получить статистически значимых выводов.

Обратим внимание, что в ДР «Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением» (I10-I15) самая большая доля (33%) пациентов с уровнем $PEth \geq 0,3$ мкмоль/л была отмечена у лиц с диагнозом «Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек неуточненная» (I13.9), но эта группа была немногочисленной – всего 3 пациента. Среди 35 пациентов с диагнозом «Гипертензивная болезнь сердца [гипертоническая болезнь сердца с преимущественным поражением сердца]» (I11) у 4 (11,4%) отмечен уровень $PEth \geq 0,3$ мкмоль/л., у 125 пациентов с диагнозом «Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности» (I11.9) и у 29 пациентов с диагнозом «Эссенциальная [первичная] гипертензия» (I10) – 10,4 и 3,1%. Следует отметить, что три этих диагноза были самыми частотными в рассматриваемой ДР, общая численность которой составила 194 пациента. Количество пациентов с двумя оставшимися диагнозами было незначительно (2 пациента). Критерий χ^2 Пирсона не показал наличие связи между сформированными нами сводными группами, отдельными ДР и частотой случаев с уровнем $PEth \geq 0,3$ мкмоль/л ($\chi^2=1,861$; $df=5$; V Крамера = 0,098; p -value=0,755 (рассчитано методом Монте-Карло, т. к. для >25% ячеек ожидаемые частоты были меньше 5)), в связи с чем последующие апостериорные сравнения не проводились (табл.4).

Таблица 4. Дихотомизированное распределение результатов определения $PEth$ у пациентов с разными диагнозами в ДР «Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10-I15)»

| Диагноз | $PEth$ | |
|--|------------------------|------------------------------|
| | <0,3 мкмоль/л N (%) | $\geq 0,3$ мкмоль/л N (%) |
| Эссенциальная [первичная] гипертензия (I10) | 26 (89,7) | 3 (10,3) |
| Гипертензивная болезнь сердца [гипертоническая болезнь сердца с преимущественным поражением сердца] (I11) | 31 (88,6) | 4 (11,4) |
| Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности (I11.9) | 112 (89,6) | 13 (10,4) |
| Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек с почечной недостаточностью (I13.1) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек с (застойной) сердечной недостаточностью и почечной недостаточностью (I13.2) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек неуточненная (I13.9) | 2 (66,7) | 1 (33,3) |
| Всего | 173 (89,2) | 21 (10,8) |

($\chi^2=1,861$; $df=5$; V Крамера = 0,098; p -value=0,755 (рассчитано методом Монте-Карло, т. к. для >25% ячеек ожидаемые частоты были меньше 5).

В ДР «Другие болезни сердца» (I30-I52) основной вклад в количество пациентов с уровнем $PEth \geq 0,3$ мкмоль/л обеспечивали диагнозы «Пароксизмальная фибрилляция предсердий» (I48.0) и «Застойная сердечная недостаточность» (I50.0) – 43,5 и 5,8% (10 и 16 пациентов соответственно) (табл. 6). Количество пациентов с оставшимися диагнозами было незначительным. Среди пациентов с диагнозом «Сердечная недостаточность неуточненная» (I50.9) был 1 человек (25%) с уровнем $PEth \geq 0,3$ мкмоль/л, а общее количество наблюдений было небольшим – 4 человека. Диагнозы: «Острый неспецифический идиопатический перикардит» (I33.0), «Аортальный (клапанный) стеноз с недостаточностью» (I35.2), «Поражения аортального клапана при болезнях, классифицированных в других рубриках» (I39.1), «Типичное трепетание предсердий» (I48.3), «Другая и неуточненная преждевременная деполяризация» (I49.4), «Синдром слабости синусового узла» (I49.5), «Левожелудочковая недостаточность» (I50.1), «Другие неточно обозначенные болезни сердца» (I51.8) были представлены 1 пациентом каждый с уровнем $PEth < 0,3$ мкмоль/л. Диагнозы: «Алкогольная кардиомиопатия» (I42.6), «Предсердно-желудочковая блокада первой степени» (I44.0), «Сердечная недостаточность неуточненная» (I50.9) также были представлены по одному пациенту, но с уровнем $PEth \geq 0,3$ мкмоль/л. Обращает на себя внимание, что в нашей выборке был только один пациент с диагнозом «Алкогольная кардиомиопатия» (I42.6), относящийся к алкоголь-атрибутированной патологии. Критерий χ^2 Пирсона показал наличие связи между отдельными диагнозами и частотой случаев с уровнем $PEth \geq 0,3$ мкмоль/л ($\chi^2=57,327$; $df=12$; V Крамера = 0,429; $p\text{-value} < 0,0001$ (рассчитано методом Монте-Карло, т. к. для $>25\%$ ячеек ожидаемые частоты были меньше 5) (табл. 5).

Таблица 5. Дихотомизированное распределение результатов определения $PEth$ у пациентов с разными диагнозами в ДР «Другие болезни сердца (I30-I52)»

| Диагноз | PEth | |
|--|------------------------|------------------------------|
| | <0,3 мкмоль/л N (%) | $\geq 0,3$ мкмоль/л N (%) |
| Острый неспецифический идиопатический перикардит (I33.0) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Аортальный (клапанный) стеноз с недостаточностью (I35.2) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Поражения аортального клапана при болезнях, классифицированных в других рубриках (I39.1) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Алкогольная кардиомиопатия (I42.6) | 0 (0,0) | 1 (100,0) |
| Предсердно-желудочковая блокада первой степени (I44.0) | 0 (0,0) | 1 (100,0) |
| Пароксизмальная фибрилляция предсердий (I48.0) | 13 (56,5) | 10 (43,5) |
| Типичное трепетание предсердий (I48.3) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Другая и неуточненная преждевременная деполяризация (I49.4) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Синдром слабости синусового узла (I49.5) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Застойная сердечная недостаточность (I50.0) | 259 (94,2) | 16 (5,8) |
| Левожелудочковая недостаточность (I50.1) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Сердечная недостаточность неуточненная (I50.9) | 3 (75,0) | 1 (25,0) |
| Другие неточно обозначенные болезни сердца (I51.8) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Всего | 283 (90,7) | 29 (9,3) |

($\chi^2=57,327$; $df=12$; V Крамера = 0,429; $p\text{-value} < 0,0001$ (рассчитано методом Монте-Карло, т. к. для $>25\%$ ячеек ожидаемые частоты были меньше 5).

Последующий апостериорный анализ с коррекцией Бонферрони показал, что попарные сравнения дали статистически значимые результаты для диагноза «Застойная сердечная недостаточность» (I50.0) и «Пароксизмальная фибрилляция предсердий» (I48.0) и показал наличие связи между этими диагнозами и частотой случаев с уровнем PEth $\geq 0,3$ мкмоль/л.

В ДР «Ишемическая болезнь сердца (I20-I25) больше всего пациентов с уровнем PEth $\geq 0,3$ мкмоль/л среди диагнозов «Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная» (I25.0) и «Другие формы стенокардии» (I20.8) – 8,7 и 7,4% (15 и 12 пациентов соответственно), затем следовали диагнозы «Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда» (I25.2) – 6,1% (2 пациента) и «Другие формы хронической ишемической болезни сердца» (I25.8) – 5,3% (1 пациент) (табл. 6). Среди оставшихся 6 диагнозов не было пациентов с уровнем PEth $\geq 0,3$ мкмоль/л, а количество пациентов было незначительным – от 1 до 14 человек.

Таблица 6. Дихотомизированное распределение результатов определения PEth у пациентов с разными диагнозами в ДР «Ишемическая болезнь сердца (I20-I25)»

| Диагноз | PEth | |
|--|------------------------|------------------------------|
| | <0,3 мкмоль/л N (%) | $\geq 0,3$ мкмоль/л N (%) |
| Нестабильная стенокардия (I20.0) | 14 (100,0) | 0 (0,0) |
| Другие формы стенокардии (I20.8) | 25 (92,6) | 2 (7,4) |
| Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда (I21.0) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда (I21.1) | 2 (100,0) | 0 (0,0) |
| Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная (I25.0) | 5 (100,0) | 0 (0,0) |
| Атеросклеротическая болезнь сердца (I25.1) | 157 (91,3) | 15 (8,7) |
| Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (I25.2) | 31 (93,9) | 2 (6,1) |
| Аневризма коронарной артерии и расслоение (I25.4) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Ишемическая кардиомиопатия (I25.5) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Другие формы хронической ишемической болезни сердца (I25.8) | 18 (94,7) | 1 (5,3) |
| Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная (I25.9) | 5 (100,0) | 0 (0,0) |
| Всего | 259 (92,8) | 20 (7,2) |

($\chi^2=2,996$; $df=10$; V Крамера = 0,104; p -value=0,923 (рассчитано методом Монте-Карло, т. к. для >25% ячеек ожидаемые частоты были меньше 5).

В сформированной нами сводной группе «**Иная кардиологическая патология**», состоящей из 4 человек, не было пациентов с уровнем PEth $\geq 0,3$ мкмоль/л, следовательно статистические вычисления не производились (табл. 7).

Таблица 7. Дихотомизированное распределение результатов определения PЕth у пациентов с разными диагнозами в группе «Иная кардиологическая патология»

| Диагноз | PЕth | |
|---|------------------------|------------------------|
| | <0,3 мкмоль/л N (%) | ≥0,3 мкмоль/л N (%) |
| Легочная эмболия с упоминанием об остром легочном сердце (I26.0) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце (I26.9) | 2 (100,0) | 0 (0,0) |
| Врожденный порок сердца неуточненный (Q24.9) | 1 (100,0) | 0 (0,0) |
| Всего | 4 (100,0) | 0 (0,0) |

Статистика не вычислялась, так как PЕth – константа

С целью изучения влияния социо-демографических и диагностических предикторов и контроля конфаундеров на показатели PЕth, у пациентов кардиологического профиля была проведена бинарная логистическая регрессия (табл. 8).

Таблица 8. Бинарная логистическая регрессия: переменная отклика – PЕth дихотомный (<0,3 мкмоль/л/ ≥0,3 мкмоль/л)

| Переменная | Peth (<0,3 мкмоль/л/ ≥0,3 мкмоль/л) | | | |
|--|-------------------------------------|--------------|---------------|------------------|
| | Скорректированное ОШ | 95% ДИ | | P-value |
| <i>Пол</i> | | | | |
| Мужчины | Рефер. | | | |
| Женщины | 0,227 | 0,113 | 0,445 | <0,000 |
| <i>Возраст</i> | | | | |
| 18-40 | Рефер. | | | |
| 41-60 | 0,911 | 0,253 | 3,275 | 0,886 |
| 61-70 | 0,515 | 0,120 | 2,208 | 0,371 |
| ≥ 71 | 0,058 | 0,009 | 0,379 | 0,003 |
| <i>Семейное положение</i> | | | | |
| Женат/замужем/ гражданский брак | Рефер. | | | |
| Разведен/разведена | 2,535 | 1,218 | 5,276 | 0,013 |
| Вдовец/вдова | 1,650 | 0,650 | 4,189 | ,293 |
| Не женат/не замужем | 1,180 | 0,288 | 4,825 | 0,818 |
| <i>Занятость</i> | | | | |
| Активен | Рефер. | | | |
| Не активен | 0,464 | 0,199 | 1,084 | 0,076 |
| Пенсионер | 0,671 | 0,298 | 1,513 | 0,336 |
| <i>SCL-5</i> | | | | |
| ≤ 2 | Рефер. | | | |
| > 2 | 1,065 | 0,410 | 2,769 | 0,897 |
| <i>Алкоголь, последние 24 часа</i> | | | | |
| Нет | Рефер. | | | |
| Да | 6,668 | 2,592 | 17,155 | <0,001 |
| <i>Диагностические группы</i> | | | | |
| Болезни, характеризующие повышенным кровяным давлением (I10-I15) | Рефер. | | | |
| Ишемическая болезнь сердца (I20-I25) | 0,711 | 0,328 | 1,541 | 0,387 |
| Другие болезни сердца (I30-I52) | 0,912 | 0,437 | 1,903 | 0,806 |

В качестве зависимой была определена дихотомная переменная PEth ($<0,3$ мкмоль/л / $\geq 0,3$ мкмоль/л). Предикторами являлись следующие переменные: пол (мужской, женский); возрастная группа (18-40, 41-60, 61-70, ≥ 71); семейное положение (женат/замужем/гражданский брак, разведен/разведена, вдова/вдовец, не женат/не замужем); занятость (активен, неактивен, пенсионер); SCL-5 (≤ 2 баллов, >2 баллов); факт употребления алкоголя в течение 24 часов перед госпитализацией (да, нет); диагностическая группа («Болезни, характеризующие повышенным кровяным давлением» (I10-I15), «Ишемическая болезнь сердца» (I20-I25), «Другие болезни сердца» (I30-I52)). Сводная группа «Иная кардиологическая патология», состоящая из 4 человек и имеющая константный уровень переменной отклика, в регрессионную модель не включалась.

Из представленных данных следует, что негативно ассоциировались с уровнем PEth $\geq 0,3$ мкмоль/л пациенты кардиологического профиля возрастной группы ≥ 71 по сравнению с пациентами в возрасте 18-40, как референсной группой, (COШ 0,058; ДИ 95% 0,009-0,379; $p < 0,003$) и женщины по сравнению с мужчинами (COШ 0,227, ДИ 95% 0,113-0,445; $p < 0,001$).

Позитивно ассоциировалась с уровнем PEth $\geq 0,3$ мкмоль/л пациенты, определившие свой семейный статус как разведён/разведена, по сравнению с референсной группой женат/замужем / гражданский брак (COШ 2,535; ДИ 95% 1,218-5,276; $p = 0,013$). Значительная положительная ассоциация с уровнем PEth $\geq 0,3$ мкмоль/л (COШ 6,668; ДИ 95% 2,592-17,155; $p < 0,001$) наблюдалась у давших утвердительный ответ на вопрос о факте употребления алкогольных напитков в течении 24 часов перед госпитализацией по сравнению с референсной группой ответивших отрицательно. Включенные в модель бинарной логистической регрессии диагностические группы не имели статистически значимых ассоциаций с переменной исхода.

При сравнении медианного уровня PEth самый высокий показатель наблюдался у пациентов диагностической группы «Иная кардиологическая патология» – 0,0235 (0,1239) мкмоль/л при том, что среди этих пациентов не было случаев уровня PEth $\geq 0,3$ мкмоль/л. В остальных группах медианный уровень PEth был равен нулю, что объясняется выраженными положительными коэффициентами асимметрии распределения. Однофакторный дисперсионный тест Крускал-Уоллиса показал отсутствие статистически значимых различий уровней PEth ($N = 176.346$, $df = 6$, $p < 0.000$).

Обсуждение

Обращает на себя внимание, что среди пациентов кардиологического профиля было меньше лиц употребляющих алкоголь с вредными последствиями по сравнению с общей выборкой обследованных пациентов, детектированных с помощью опросника AUDIT-4 и уровня PEth – 10,8% и 8,9%, против 19,2% и 14,3% [29]. Уменьшение различия показателей у пациентов кардиологического профиля по сравнению с общей выборкой

свидетельствуют о большей степени недооценки уровня злоупотребления, выявленного самоопросником AUDIT-4 среди этого контингента [30-32].

Полученные нами результаты распространения употребления алкоголя с вредными последствиями также ниже, чем полученные Н.В. Говориным с соавт., (2010) среди пациентов кардиологического отделения многопрофильного стационара – по данным теста AUDIT употребляли алкоголь с вредными последствиями 12,2%, а также О.В. Остроумовой (2015), где среди амбулаторных кардиологических больных посредством опросника AUDIT-C было установлено, что употребляли алкоголь с вредными последствиями 19,7% [22,33]. По нашему мнению, это объясняется разными временными периодами проведения исследования и географическими регионами, неэквивалентными контингентами и дизайнами исследования. Против наших ожиданий, в исследуемой выборке был только один случай выявленной алкогольной кардиомиопатии (заболевания, полностью обусловленного употреблением алкоголя), из 70 пациентов с вредным употреблением алкоголя согласно установленному уровню P_{Eth}. Возможно, это объясняется трудностями диагностики указанного заболевания. Самородская И.В с соавт., (2023) указывают на то, что при жизни алкогольная кардиомиопатия рассматривается как диагноз исключения, косвенным подтверждением которого может служить наличие положительной клинической динамики на фоне отказа от употребления алкоголя [34]. Алкогольная кардиомиопатия плохо диагностируется по причине латенции начала, неспецифических симптомов, недостаточной осведомленности среди медицинских работников [35] и нежелания пациентов сообщать о своём злоупотреблении алкоголем из-за опасения стигматизации [30].

Мы не обнаружили связь между группами заболеваний пациентов кардиологического профиля и высоким уровнем употребления алкоголя в период, предшествующий госпитализации, определяемый маркером P_{Eth}. Также не было различий между медианными уровнями P_{Eth} у различных групп пациентов кардиологического профиля, более того, в трёх группах: «Другие болезни сердца» (I30-I52)», «Ишемическая болезнь сердца» (I20-I25), «Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением» (I10-I15) медианный уровень P_{Eth} был нулевым, что объясняется выраженными положительными коэффициентами асимметрии распределения (4,454; 4,700; 3,864). Это обусловлено значительным количеством пациентов из старших возрастных групп 61-70 и ≥71 по сравнению с общей выборкой, которые, согласно нашим исследованиям, отрицательно ассоциировались с употреблением алкоголя с вредными последствиями, детектированного посредством AUDIT-4 (СОШ 0,580 (ДИ 95% 0,378-0,890) и СОШ 0,136 (ДИ 95% 0,076-0,242) соответственно) по сравнению с возрастной группой 18-40 и значительным количеством лиц, заявивших о своем полном воздержании от употребления алкоголя в течении последнего года [29]. По нашему мнению, это объясняется особенностью включенных в исследование пациентов, которые не отражают весь спектр кардиологической патологии, в том числе, в части отсутствия urgentных кардиологических состояний, для которых более характерна связь с высоким уровнем употребления алкоголя.

Необходимо обратить внимание на то, что в диагностической рубрике «Другие болезни сердца (I30-I52)» диагноз «Пароксизмальная фибрилляция предсердий» (I48.0) содержал

наибольшее количество пациентов с уровнем $PEth \geq 0,3$ – 43,5%, что объясняется тем, что фибрилляция предсердий может быть наиболее серьезным последствием употребления большого количества алкоголя, в частности запоя [7]. Fernández-Solà (2020) указывает, что фибрилляция предсердий наряду с желудочковой тахикардией возникает на ранних этапах алкогольной кардиомиопатии и является наиболее опасной аритмией [36].

В ДР «Болезни, характеризующие повышенным кровяным давлением» (I10-I15), на основании определения уровня $PEth$ нами было установлено 10,8% лиц, употребляющих алкоголь с вредными последствиями. На основании метаанализа проведенного Briasoulis et al., (2012) указывается, что злоупотребление алкоголем увеличивает риск гипертонии. При этом спорной остается связь между легким и умеренным употреблением алкоголя и возникновением гипертонии. У мужчин чрезмерное употребление алкоголя связано с её повышенным риском, у женщин связь между употреблением алкоголя и гипертонией имеет J-образную форму [37]. Larbi (1984) в классическом исследовании на основании изучения большой выборки, обследованной в 1957-1958 годах, установил, что злоупотребление алкоголем является причиной 3-12% случаев гипертонии [38]. Исследователи устанавливают связь между злоупотреблением алкоголем и риском развития первичной гипертонии [39]. Этот факт также подтверждается работами, демонстрирующими дозозависимое увеличение риска развития гипертонии при длительном употреблении более 30 г/день абсолютного алкоголя [40].

Matsumoto et al., (2014) указывают наличие современной научной тенденции постулировать наличие J-образной связи между употреблением алкоголя и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь из-за связи приема алкоголя с ИБС. Также они отмечают проблему смещения «фокуса» различных исследований на более тяжелые исходы сердечно-сосудистой патологии, такие как инфаркт миокарда, инсульт и смерть, с недостаточным вниманием в отношении реваскуляризации и стенокардии [41]. Это может объяснить то, что мы не смогли обнаружить релевантные задачам настоящей статьи исследования о распространенности злоупотребления алкоголем среди пациентов ДР «Ишемическая болезнь сердца» (I20-I25). Количество лиц с вредным потреблением алкоголя в этой ДР ($PEth \geq 0,3$) было меньше (7,2%) чем в выборке в целом (14,3%), что может свидетельствовать о справедливости результатов, полученных в метанализе Roerecke, Rehm (2012) об отсутствии достаточных доказательств пагубного воздействия употребления алкоголя на повышение риска ишемической болезни сердца [42].

Заключение

Полученные нами данные подтверждают необходимость проведения краткосрочных антиалкогольных вмешательств врачами первичного контакта, особенно в случае диагностики алкоголь-ассоциированных состояний у больных кардиологического профиля. Представляется необходимым ориентировать врачей-интернистов на более тщательную работу с диагнозами, имеющими в основе алкоголь-ассоциированные и алкоголь-атрибутированные состояния. В этом случае не следует опасаться стигматизирующего влияния подобных диагнозов. Определение генеза заболевания позволяет оказать

пациенту наиболее эффективную помощь и правильно расставить акценты в построении терапевтических программ, особенно в случае алкогольной кардиомиопатии, которая может лежать в основе urgentных фатальных и нефатальных кардиологических исходов.

Ограничения применения результатов исследования

Несмотря на относительно большой объем общей выборки, количество включенных в исследование лиц с рядом кардиологических диагнозов было не всегда достаточным для достижения более уверенных результатов при использовании выбранных нами статистических методов. Небольшая статистическая мощность также не позволила нам проверить некоторые другие гипотезы, возникшие при проведении настоящего исследования. Набор материала осуществлялся в отделениях многопрофильной больницы, в которые не госпитализировались пациенты, курация которых требовала проведения реанимации и интенсивной терапии. Это не позволяет в полной мере экстраполировать полученные данные на всю популяцию пациентов с сердечно-сосудистой патологией многопрофильного соматического стационара.

Авторский вклад

Все авторы внесли существенный вклад в проведение настоящего исследования и в работу над текстом данной статьи в соответствии с критериями, изложенными в рекомендациях ICMJE.

Благодарности

Авторы выражают свою признательность С.-Т. Богстранду, С. Кабаши (Университетский госпиталь Осло, Осло, Норвегия) за организацию проведения международного мультицентрового исследования «Изучение употребления алкоголя и наркотиков среди госпитализированных соматических больных», послужившего основой для настоящей работы.

Литература

1. Global alcohol action plan 2022-2030 to strengthen implementation of the Global Strategy to Reduce the Harmful Use of Alcohol. First draft. June 2021. World Health Organization, 2021. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://cdn.who.int/media/docs/default-source/alcohol/alcohol-action-plan/first-draft/global_alcohol_acion_plan_first-draft_july_2021.pdf (дата обращения: 25.06.2023)/
2. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. Geneva: World Health Organization; 2010. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44395> (дата обращения: 25.06.2023)

3. Rehm J., Baliunas D., Borges G.L., Graham K., Irving H., Kehoe T., Parry C.D., Patra J., Popova S., Poznyak V., Roerecke M., Room R., Samokhvalov A.V., Taylor B. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* 2010; 105(5): 817-843, doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.02899.x
4. Molina P.E., Gardner J.D., Souza-Smith F.M., Whitaker A.M. Alcohol abuse: critical pathophysiological processes and contribution to disease burden. *Physiology (Bethesda)* 2014; 29(3): 203-215, doi: 10.1152/physiol.00055.2013
5. Наркология: Национальное руководство. Краткое издание. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2020. 704 с.
6. Zhou Y., Zheng J., Li S., Zhou T., Zhang P., Li H.B. Alcoholic Beverage Consumption and Chronic Diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(6): 522, doi: 10.3390/ijerph13060522
7. Piano M.R. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res.* 2017; 38(2): 219-241.
8. Rehm J., Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends Cardiovasc Med.* 2017; 27(8): 534-538, doi: 10.1016/j.tcm.2017.06.002
9. Gardner J.D., Mouton A.J. Alcohol effects on cardiac function. *Compr Physiol.* 2015; 5(2): 791-802, doi: 10.1002/cphy.c140046
10. Klatsky A.L. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med.* 2015; 278(3): 238-250, doi: 10.1111/joim.12390
11. Chiva-Blanch G., Badimon L. Benefits and Risks of Moderate Alcohol Consumption on Cardiovascular Disease: Current Findings and Controversies. *Nutrients* 2019; 12(1): 108, doi: 10.3390/nu12010108
12. di Castelnuovo A., Costanzo S., di Giuseppe R., de Gaetano G., Iacoviello L. Alcohol consumption and cardiovascular risk: mechanisms of action and epidemiologic perspectives. *Future Cardiol.* 2009; 5(5): 467-477, doi: 10.2217/fca.09.36
13. Matsumoto C., Miedema M.D., Ofman P., Gaziano J.M., Sesso H.D. An expanding knowledge of the mechanisms and effects of alcohol consumption on cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014; 34(3): 159-171, doi: 10.1097/HCR.0000000000000042
14. Rosoff D.B., Davey Smith G., Mehta N., Clarke T.K., Lohoff F.W. Evaluating the relationship between alcohol consumption, tobacco use, and cardiovascular disease: A multivariable Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2020; 17(12): e1003410, doi: 10.1371/journal.pmed.1003410
15. Abrahao K.P., Salinas A.G., Lovinger D.M. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron* 2017; 96(6): 1223-1238, doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.032
16. Zaridze D., Brennan P., Boreham J., Boroda A., Karpov R., Lazarev A., Konobeevskaya I., Igitov V., Terechova T., Boffetta P., Peto R. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet* 2009; 373(9682): 2201-2214, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61034-5
17. Долгалёв И.В., Иванова А.Ю., Карпов Р.С. Прогностическая значимость предикторов сердечно-сосудистых заболеваний в формировании смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин (результаты 27-летнего когортного проспективного исследования). *Российский кардиологический журнал* 2023; 28(2): 14-19, doi: 10.15829/1560-4071-2023-5045
18. Ежегодное потребление алкоголя, литры чистого спирта на человека, население возрастом 15+ лет. Европейский портал информации здравоохранения. ВОЗ, Европейский регион. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_426-3050-pure-alcohol-consumption-litres-per-capita-age-15plus/#id=19443 (дата обращения: 12.02.2024)
19. Сахаров А.В., Говорин Н.В. Современные тенденции смертности населения Забайкальского края от заболеваний, вызванных употреблением алкоголя. *Забайкальский медицинский вестник* 2016; (2): 59-65.
20. Neufeld M., Ferreira-Borges C., Rehm J. Alcohol Policy Impact Case Study. The effects of alcohol control measures on mortality and life expectancy in the Russian Federation. WHO, 2019. ISBN: 978 92 890 5437 9.

21. Бурцев А.А., Бедина И.А., Власовских Р.В., Земскова Н.Н., Тихомирова Н.В. Анализ динамики основных показателей наркологической и соматической заболеваемости взрослого населения г. Москвы за 2017-2021 гг. *Вопросы наркологии* 2023; 35(1): 64-74.
22. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Алкогольное бремя соматического стационара. Томск: «Иван Федоров», 2010. 160 с.
23. Егоров А.Ю., Крупицкий Е.М., Софронов А.Г., Бобров А.Е., Тявокина Е.Ю., Добровольская А.Е. Злоупотребление алкоголем у больных, экстренно госпитализированных в больницу скорой помощи. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева* 2013; (1): 36-43.
24. Babor T., Higgins-Biddle J., Saunders J., Monteiro M. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care. WHO, 2001.
25. Gual A., Segura L., Contel M., Heather N., Colom J. AUDIT-3 and AUDIT-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37(6): 591-596, doi: 10.1093/alcalc/37.6.591
26. Петухов А.Е., Надеждин А.В., Богстранд С.Т., Брюн Е.А., Раменская Г.В., Кошкина Е.А., Мельник Е.В., Смирнов А.В., Тетенюва Е.Ю. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем. *Наркология* 2017; (2): 42-47.
27. Петухов А.Е., Мельник Е.В., Надеждин А.В., Тетенюва Е.Ю., Суханова А.М., Панкратенко Е.П., Кошкина Е.А. Разработка и валидация методики количественного определения фосфатидилэтанола в цельной крови. *Медицина* 2022; 10(3): 1-12, doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-1-12
28. Helander A., Hansson T. National harmonization of the alcohol biomarker PEth. *Lakartidningen* 2013; (110): 1747-1748.
29. Kabashi S., Vindenes V., Bryun E.A., Koshkina E.A., Nadezhdin A.V., Tetenova E.J., Kolgashkin A.J., Petukhov A.E., Perekhodov S.N., Davydova E.N., Gamboa D., Hilberg T., Lerdal A., Nordby G., Zhang C., Bogstrand S.T. Harmful alcohol use among acutely ill hospitalized medical patients in Oslo and Moscow: A cross-sectional study. *Drug Alcohol Depend.* 2019; 204:107588, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107588
30. Надеждин А.В., Тетенюва Е.Ю., Колгашкин А.Ю., Петухов А.Е., Переходов С.Н., Давыдова Е.Н., Кошкина Е.А., Конева С.А., Копоров С.Г., Брюн Е.А. Предикторы ложноотрицательных результатов теста AUDIT-4 среди пациентов многопрофильной клинической больницы, госпитализированных по неотложным показаниям. *Наркология* 2021; 20(10): 36-48, doi: 10.25557/1682-8313.2021.10.36-48
31. Надеждин А.В., Тетенюва Е.Ю., Колгашкин А.Ю., Петухов А.Е., Давыдова Е.Н., Кружалов А.Н., Кошкина Е.А. Кросс-секционное исследование потребления алкоголя с вредными последствиями у пациентов, госпитализированных по неотложным показаниям в неврологическое отделение многопрофильного стационара. *Медицина* 2023; 11(1): 77-109, doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-1-77-109
32. Jørgenrud B., Kabashi S., Nadezhdin A., Bryun E., Koshkina E., Tetenova E., Lerdal A., Norby G., Kolgashkin A., Petukhov A., Perekhodov S., Davydova E., Vindenes V., Gamboa D., Bogstrand S.T. The Association between the Alcohol Biomarker Phosphatidylethanol (PEth) and Self-Reported Alcohol Consumption among Russian and Norwegian Medical Patients. *Alcohol Alcohol.* 2021; 56(6): 726-736, doi: 10.1093/alcalc/agab013
33. Остроумова О.Д., Николаева И.Е., Ерегин С.Я., Покровская И.В., Ищенко К.А. Употребление алкоголя больными сердечно-сосудистыми заболеваниями (результаты анкетирования кардиологических больных в амбулаторной практике). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015; 11(6): 582-589.
34. Самородская И.В., Какорина Е.П., Чернявская Т.К. Смертность от алкогольной кардиомиопатии: фактические данные и проблемы статистического учета. *Российский кардиологический журнал* 2023; 28(11): 22-27, doi: 10.15829/1560-4071-2023-5498
35. Mirijello A., Tarli C., Vassallo G.A., Sestito L., Antonelli M., d'Angelo C., Ferrulli A., De Cosmo S., Gasbarrini A., Addolorato G. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med.* 2017; 43: 1-5, doi: 10.1016/j.ejim.2017.06.014
36. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients* 2020; 12(2): 572, doi: 10.3390/nu12020572

37. Briasoulis A., Agarwal V., Messerli F.H. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(11): 792-798, doi: 10.1111/jch.12008
38. Larbi E.B., Stamler J., Dyer A., Cooper R., Paul O., Shekelle R.B., Lepper M. The population attributable risk of hypertension from heavy alcohol consumption. *Public Health Rep.* 1984; 99(3): 316-319.
39. Okojie O.M., Javed F., Chiwome L., Hamid P. Hypertension and Alcohol: A Mechanistic Approach. *Cureus* 2020; 12(8): e10086, doi: 10.7759/cureus.10086
40. Vacca A., Bulfone L., Cicco S., Brosolo G., Da Porto A., Soardo G., Catena C., Sechi L.A. Alcohol Intake and Arterial Hypertension: Retelling of a Multifaceted Story. *Nutrients* 2023; 15(4): 958, doi: 10.3390/nu15040958
41. Matsumoto C., Miedema M.D., Ofman P., Gaziano J.M., Sesso H.D. An expanding knowledge of the mechanisms and effects of alcohol consumption on cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014; 34(3): 159-171, doi: 10.1097/HCR.000000000000042
42. Roercke M., Rehm J. Alcohol intake revisited: risks and benefits. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14(6): 556-562, doi: 10.1007/s11883-012-0277-5

Cross-Sectional Study of Harmful Alcohol Use Among Acutely Ill Cardiac Patients of a Multidisciplinary Clinic

Nadezhdin A. V.¹

*PhD, Assistant Professor, Chair for Addiction Medicine
ORCID 0000-0003-3368-3170*

Tetenova E. J.¹

*PhD, Assistant Professor, Chair for Addiction Medicine
ORCID 0000-0002-9390-621X*

Petukhov A. E.²

*PhD (Pharmacy), Assistant Professor, A.P. Arzamastsev Chair for Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy
ORCID 0000-0002-4855-4235*

Davydova E. N.³

Deputy Head Physician

1 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

2 – Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

3 – Demikhov Moscow Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Nadezhdin Aleksey; **e-mail:** aminazin@inbox.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Background. Alcohol use affects many aspects of the functioning of the cardiovascular system. It causes an increased risk of: hypertension; pathological conditions caused by disorders of generation and conduction of electrical signals in the myocardium; cardiovascular diseases such as ischaemic and haemorrhagic strokes. **Aim of the study.** To study the prevalence of alcohol consumption among acutely ill cardiac patients, not requiring intensive care, hospitalized in a multidisciplinary urban clinical hospital, using screening self-questionnaires (AUDIT-4) and a highly sensitive and specific marker of chronic alcohol intoxication phosphatidylethanol (PEth). **Materials and Methods.** Using AUDIT-4 and PEth, we studied the prevalence of alcohol use in cardiac patients with regard to their socio-demographic characteristics. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25.0 software. We applied descriptive statistics and logistic regression model to estimate adjusted odds ratio for socio-demographic and diagnostic cofactors associated with alcohol abuse. **Study results.** PEth values in peripheral blood of 0.3 $\mu\text{mol/l}$ or more,

indicating excessive alcohol consumption during 2-4 weeks prior to hospitalization, were noted in 8.9% of patients. At the same time, 3.0% of patients admitted the fact of alcohol consumption during the day preceding hospitalization. The presence of only one patient with a diagnosis of alcoholic cardiomyopathy is noteworthy. Negatively associated with PEth level ≥ 0.3 $\mu\text{mol/L}$ were patients in age group ≥ 71 compared with patients aged 18-40 as the reference group, (AOR 0.058; CI 95% 0.009-0.379; $p < 0.003$) and women compared with men (AOR 0.227, CI 95% 0,113-0,445; $p < 0,001$). There was a positive association with PEth level ≥ 0.3 $\mu\text{mol/L}$ for patients who defined their marital status as divorced/separated compared to the reference group married/married/civil partnership (AOR 2.535; CI 95% 1.218-5.276; $p = 0.013$). A significant positive association with a PEth level ≥ 0.3 $\mu\text{mol/L}$ (AOR 6.668; CI 95% 2.592-17.155; $p < 0.001$) was observed in those who admitted drinking alcoholic beverages within 24 hours before hospitalization compared with the reference group who denied it. Diagnostic groups had no statistically significant associations with the outcome variable. **Conclusions.** Our findings support the need for brief anti-alcohol interventions by primary care physicians, especially when diagnosing alcohol-associated conditions in cardiac patients. It seems necessary to aim internists to work more carefully with diagnoses of alcohol-associated and alcohol-attributable conditions.

Keywords: alcohol consumption, AUDIT-4, phosphatidylethanol, alcoholic cardiomyopathy, alcohol-associated disease, cardiological pathology, brief intervention

References

1. Global alcohol action plan 2022-2030 to strengthen implementation of the Global Strategy to Reduce the Harmful Use of Alcohol. First draft. June 2021. World Health Organization, 2021. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/alcohol/alcohol-action-plan/first-draft/global_alcohol_acion_plan_first-draft_july_2021.pdf Accessed: 25.06.2023.
2. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. Geneva: World Health Organization; 2010. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44395> Accessed: 25.06.2023.
3. Rehm J., Baliunas D., Borges G.L., Graham K., Irving H., Kehoe T., Parry C.D., Patra J., Popova S., Poznyak V., Roerecke M., Room R., Samokhvalov A.V., Taylor B. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* 2010; 105(5): 817-843, doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.02899.x
4. Molina P.E., Gardner J.D., Souza-Smith F.M., Whitaker A.M. Alcohol abuse: critical pathophysiological processes and contribution to disease burden. *Physiology (Bethesda)* 2014; 29(3): 203-215, doi: 10.1152/physiol.00055.2013
5. Narkologiya: Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. [Addiction Medicine. National Guidelines. Concise edition] Moskva: "GEOTAR-Media", 2020. (In Russ.)
6. Zhou Y., Zheng J., Li S., Zhou T., Zhang P., Li H.B. Alcoholic Beverage Consumption and Chronic Diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(6): 522, doi: 10.3390/ijerph13060522
7. Piano M.R. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res.* 2017; 38(2): 219-241.
8. Rehm J., Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends Cardiovasc Med.* 2017; 27(8): 534-538, doi: 10.1016/j.tcm.2017.06.002
9. Gardner J.D., Mouton A.J. Alcohol effects on cardiac function. *Compr Physiol.* 2015; 5(2): 791-802, doi: 10.1002/cphy.c140046
10. Klatsky A.L. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med.* 2015; 278(3): 238-250, doi: 10.1111/joim.12390
11. Chiva-Blanch G., Badimon L. Benefits and Risks of Moderate Alcohol Consumption on Cardiovascular Disease: Current Findings and Controversies. *Nutrients* 2019; 12(1): 108, doi: 10.3390/nu12010108

12. di Castelnuovo A., Costanzo S., di Giuseppe R, de Gaetano G, Iacoviello L. Alcohol consumption and cardiovascular risk: mechanisms of action and epidemiologic perspectives. *Future Cardiol.* 2009; 5(5): 467-477, doi: 10.2217/fca.09.36
13. Matsumoto C., Miedema M.D., Ofman P., Gaziano J.M., Sesso H.D. An expanding knowledge of the mechanisms and effects of alcohol consumption on cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014; 34(3): 159-171, doi: 10.1097/HCR.000000000000042
14. Rosoff D.B., Davey Smith G., Mehta N., Clarke T.K., Lohoff F.W. Evaluating the relationship between alcohol consumption, tobacco use, and cardiovascular disease: A multivariable Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2020; 17(12): e1003410, doi: 10.1371/journal.pmed.1003410
15. Abrahao K.P., Salinas A.G., Lovinger D.M. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron* 2017; 96(6): 1223-1238, doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.032
16. Zaridze D., Brennan P., Boreham J., Boroda A., Karpov R., Lazarev A., Konobeevskaya I., Igitov V., Terechova T., Boffetta P., Peto R. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet* 2009; 373(9682): 2201-2214, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61034-5
17. Dolgalyov I.V., Ivanova A.Yu., Karpov R.S. Prognosticheskaya znachimost' prediktorov serdechno-sosudistykh zabolevanij v formirovanii smertnosti ot serdechno-sosudistykh zabolevanij i ot vsehkh prichin (rezul'taty 27-letnego kogortnogo prospektivnogo issledovaniya). [Prognostic significance of cardiovascular disease predictors in the formation of cardiovascular and all-cause mortality (results of a 27-year cohort prospective study).] *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2023; 28(2): 14-19, doi: 10.15829/1560-4071-2023-5045 (In Russ.)
18. Pure alcohol consumption, litres per capita, age 15+. European Health Information Gateway. Available at: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_426-3050-pure-alcohol-consumption-litres-per-capita-age-15plus/#id=19443 Assessed: 12.02.2024
19. Saharov A.V., Govorin N.V. Sovremennye tendencii smertnosti naseleniya Zabajkal'skogo kraja ot zabolevanij, vyzvannykh upotrebleniem alkogolya. [Current trends in mortality of the population of Transbaikal Region from diseases caused by alcohol consumption.] *Zabajkal'skij medicinskij vestnik [Transbaikal Medical Bulletin]* 2016; (2): 59-65. (In Russ.)
20. Neufeld M., Ferreira-Borges C., Rehm J. Alcohol Policy Impact Case Study. The effects of alcohol control measures on mortality and life expectancy in the Russian Federation, WHO, 2019. ISBN: 978 92 890 5437 9.
21. Burcev A.A., Bedina I.A., Vlasovskih R.V., Zemskova N.N., Tihomirova N.V. Analiz dinamiki osnovnykh pokazatelej narkologicheskoi i somaticheskoi zabolevaemosti vzroslogo naseleniya g. Moskvy za 2017-2021 gg. [Analysis of the dynamics of the main indicators of narcological and somatic morbidity of the adult population of Moscow for 2017-2021.] *Voprosy narkologii [Journal of Addiction Problems]* 2023; 35(1): 64-74. (In Russ.)
22. Govorin N.V., Saharov A.V. Alkogol'noe bremya somaticheskogo stacionara. [Alcohol burden of somatic inpatients.] Tomsk: "Ivan Fedorov", 2010. (In Russ.)
23. Egorov A.Yu., Krupickij E.M., Sofronov A.G., Bobrov A.E., Tyavokina E.Yu., Dobrovol'skaya A.E. Zloupotreblenie alkogolem u bol'nykh, ekstremno gospitalizirovannykh v bol'nicu skoroj pomoshchi. [Alcohol abuse in patients emergency hospitalized in an acute care hospital.] *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva [V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology]* 2013; (1): 36-43. (In Russ.)
24. Babor T., Higgins-Biddle J., Saunders J., Monteiro M. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care. WHO, 2001.
25. Gual A., Segura L., Contel M., Heather N., Colom J. AUDIT-3 and AUDIT-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37(6): 591-596, doi: 10.1093/alcalc/37.6.591

26. Petuhov A.E., Nadezhdin A.V., Bogstrand S.T., Bryun E.A., Ramenskaya G.V., Koshkina E.A., Mel'nik E.V., Smirnov A.V., Tetenova E.J. Fosfatidiletanol kak biomarker zloupotrebleniya alkogolem. [Phosphatidylethanol as the New Alcohol Abuse Biomarker.] *Narkologiya [Narcology]* 2017; (2): 42-47. (In Russ.)
27. Petuhov A.E., Mel'nik E.V., Nadezhdin A.V., Tetenova E.J., Suhanova A.M., Pankratenko E.P., Koshkina E.A. Razrabotka i validaciya metodiki kolichestvennogo opredeleniya fosfatidiletanola v cel'noj krovi. [Development and Validation of a Method for Quantitative Determination of Phosphatidylethanol in Whole Blood.] *Medicina* 2022; 10(3): 1-12, doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-3-1-12 (In Russ.)
28. Helander A., Hansson T. National harmonization of the alcohol biomarker PEth. *Lakartidningen* 2013; (110): 1747-1748.
29. Kabashi S., Vindenes V., Bryun E.A., Koshkina E.A., Nadezhdin A.V., Tetenova E.J., Kolgashkin A.J., Petukhov A.E., Perekhodov S.N., Davydova E.N., Gamboa D., Hilberg T., Lerdal A., Nordby G., Zhang C., Bogstrand S.T. Harmful alcohol use among acutely ill hospitalized medical patients in Oslo and Moscow: A cross-sectional study. *Drug Alcohol Depend.* 2019; 204: 107588, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107588
30. Nadezhdin A.V., Tetenova E.J., Kolgashkin A.J., Petuhov A.E., Perekhodov S.N., Davydova E.N., Koshkina E.A., Koneva S.A., Koporov S.G., Bryun E.A. Prediktory lozhnootricatel'nyh rezul'tatov testa AUDIT-4 sredi pacientov mnogoprofil'noj klinicheskoy bol'nicy, gospitalizirovannyh po neotlozhnym pokazaniyam. [Predictors of False Negative AUDIT-4 Test Results Among Acutely Hospitalized Somatic Patients.] *Narkologiya [Narcology]* 2021; 20(10): 36-48, doi: 10.25557/1682-8313.2021.10.36-48 (In Russ.)
31. Nadezhdin A.V., Tetenova E.J., Kolgashkin A.J., Petuhov A.E., Davydova E.N., Kruzhalov A.N., Koshkina E.A. Kross-sekcionnoe issledovanie potrebleniya alkogolya s vrednymi posledstviyami u pacientov, gospitalizirovannyh po neotlozhnym pokazaniyam v nevrologicheskoe otdelenie mnogoprofil'nogo stacionara. [Cross-Sectional Study of Harmful Alcohol Consumption in Acutely Ill Neurological Patients of a General Hospital.] *Medicina* 2023; 11(1): 77-109, doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-1-77-109 (In Russ.)
32. Jørgenrud B., Kabashi S., Nadezhdin A., Bryun E., Koshkina E., Tetenova E., Lerdal A., Norby G., Kolgashkin A., Petukhov A., Perekhodov S., Davydova E., Vindenes V., Gamboa D., Bogstrand S.T. The Association between the Alcohol Biomarker Phosphatidylethanol (PEth) and Self-Reported Alcohol Consumption among Russian and Norwegian Medical Patients. *Alcohol Alcohol.* 2021; 56(6): 726-736, doi: 10.1093/alcalc/agab013
33. Ostroumova O.D., Nikolaeva I.E., Eregin S.Ya., Pokrovskaya I.V., Ishchenko K.A. Upotreblenie alkogolya bol'nymi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami (rezul'taty anketirovaniya kardiologicheskikh bol'nyh v ambulatornoj praktike). [Alcohol Use by Patients with Cardiovascular Diseases (Results of Questionnaire Survey of Cardiology Patients in Outpatient Practice.)] *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]* 2015; 11(6): 582-589. (In Russ.)
34. Samorodskaya I.V., Kakorina E.P., Chernyavskaya T.K. Smertnost' ot alkogol'noj kardiomiopatii: fakticheskie dannye i problemy statisticheskogo ucheta. [Mortality from alcoholic cardiomyopathy: evidence and problems of statistical accounting.] *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2023; 28(11): 22-27, doi: 10.15829/1560-4071-2023-5498 (In Russ.)
35. Mirijello A., Tarli C., Vassallo G.A., Sestito L., Antonelli M., d'Angelo C., Ferrulli A., De Cosmo S., Gasbarrini A., Addolorato G. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med.* 2017; 43: 1-5, doi: 10.1016/j.ejim.2017.06.014
36. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients* 2020; 12(2): 572, doi: 10.3390/nu12020572
37. Briasoulis A., Agarwal V., Messerli F.H. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(11): 792-798, doi: 10.1111/jch.12008
38. Larbi E.B., Stamler J., Dyer A., Cooper R., Paul O., Shekelle R.B., Lepper M. The population attributable risk of hypertension from heavy alcohol consumption. *Public Health Rep.* 1984; 99(3): 316-319.

39. Okojie O.M., Javed F., Chiwome L., Hamid P. Hypertension and Alcohol: A Mechanistic Approach. *Cureus* 2020; 12(8): e10086, doi: 10.7759/cureus.10086
40. Vacca A., Bulfone L., Cicco S., Brosolo G., Da Porto A., Soardo G., Catena C., Sechi L.A. Alcohol Intake and Arterial Hypertension: Retelling of a Multifaceted Story. *Nutrients* 2023; 15(4): 958, doi: 10.3390/nu15040958
41. Matsumoto C., Miedema M.D., Ofman P., Gaziano J.M., Sesso H.D. An expanding knowledge of the mechanisms and effects of alcohol consumption on cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014; 34(3): 159-171, doi: 10.1097/HCR.0000000000000042
42. Roerecke M., Rehm J. Alcohol intake revisited: risks and benefits. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14(6): 556-562, doi: 10.1007/s11883-012-0277-5