ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Чижикова Инна Олеговна

Совершенствование алгоритма диагностики и статистического учета алкоголь-ассоциированных причин смерти

3.3.5. Судебная медицина

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук,

заслуженный врач Российской Федерации

Шигеев Сергей Владимирович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ 17
АЛКОГОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПРИЧИН СМЕРТИ 17
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 17
1.1 От первых медицинских наблюдений к первой концепции заболевания 18
1.2 Эпидемиология алкоголь-ассоциированных причин смерти 24
1.2.1 Технология современных эпидемиологических исследований алкоголь-ассоциированных причин смерти 25
1.2.2 Эпидемиология алкоголь-ассоциированных причин смерти и этанолемии при различных причинах смерти 31
1.3 Современные представления о морфогенезе алкоголь-атрибутивных состояний 37
1.3.1 Метаболизм этанола и его мишени 37
1.3.2 Полиморфизм проявлений алкогольной интоксикации 40
1.3.3 Коморбидность при алкоголь-индуцированной патологии 46
1.4 Маркеры алкогольной интоксикации 51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 58
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКОГОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПРИЧИН СМЕРТИ В 69
ГОРОДЕ МОСКВЕ В 2016-2020 гг. 69
3.1 Структура и динамика алкоголь-ассоциированной смертности в г. Москве в 2016-2020 гг. по судебно-медицинским данным 69
3.2 Половозрастная структура алкоголь-ассоциированных причин смерти в г. Москве по судебно-медицинским данным (2016-2020 гг.) 74
3.3 Место смерти при установлении алкоголь-ассоциированных насильственных и ненасильственных причин 78
3.4 Округ обнаружения при установлении алкоголь-ассоциированных насильственных и ненасильственных причин 79
3.5 Исследование уровней этанолемии при различных причинах смерти 81
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ СМЕРТИ В СТАЦИОНАРЕ 92
4.1 Клиническая картина и анамнестические сведения 92
4.2 Результаты лабораторных исследований 98
ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 105
5.1 Разведочный анализ данных и отбор маркеров 105

5.2 Интерпретация результатов машинного обучения 110
ГЛАВА 6. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АЛГОРИТМА ПОСМЕРТНОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ 116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 120
ВЫВОДЫ 128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 133
Приложение 1. «Сетка LeGo» [86] 159
Приложение 2. Исследование причин недооценки анамнестических сведений об алкоголизации (13 пациентов) 160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Существующая в настоящее время в Российской Федерации система оказания медицинской помощи позволяет предотвращать неблагоприятные исходы среди пациентов, получающих и приверженных лечению. Вместе с тем, все большее внимание уделяется своевременному выявлению патологических изменений в организме человека и образу его жизни. В такой парадигме проблема алкоголизации населения выступает одним из ключевых направлений для разработки мероприятий по снижению смертности, особенно среди трудоспособного населения.

Последние исследования показывают, что избыточное потребление алкоголя во всем мире связано со значительной долей смертей от травм и несчастных случаев, включая неалкогольные отравления [100].

Еще 30.12.2009 распоряжением Правительства Российской Федерации № 2128-р была одобрена Концепция государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года. Одним из

индикаторов достижения результатов мероприятий по ее реализации являлось снижение первичной заболеваемости и смертности от алкоголизма и острых отравлений алкогольной продукцией. К 2020 году на федеральном уровне некоторое снижение было зафиксировано, по сравнению с 2008 годом [49].

Распоряжением от 11.12.2023 № 3547-р Правительство Российской Федерации утвердило Концепцию сокращения потребления алкоголя в РФ на период до 2030 года и дальнейшую перспективу. В этом документе приводятся следующие показатели: связанная с алкоголем смертность в России составила в 2016 году 21,6 % (по оценке Всемирной организации здравоохранения) – 407,8 тыс. человек; в 2018 году – 11 %, 196 тыс. человек (по данным федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»); в 2021 году заболеваемость населения алкоголизмом и алкогольными психозами составила 1195924 человека, в 2022 году – 1167401 человек (по данным Минздрава России). Здесь же упоминаются достижения Концепции от 2009 года: изменение структуры потребления алкогольной продукции (снижение доли крепких напитков и общее снижение уровня потребления), легализация рынка алкогольной продукции, ограничение розничной продажи и, как следствие, снижение доступности алкогольной продукции.

Так как в целом регуляторные меры оценены как успешные, в Концепции от 2023 года сделан упор на меры в области профилактики заболеваний, вызванных злоупотреблением алкогольной продукцией, информирования населения о пагубном влиянии алкоголя на здоровье и формирования мотивации к ведению здорового образа жизни. То есть, Концепция не ограничивается мероприятиями, направленными на помощь лицам с установленной алкогольной зависимостью или на снижение числа отравлений, но и направлена на снижение всех проявлений пагубного потребления алкоголя. Это обуславливает необходимость повышения качества

диагностики таких проявлений и адекватной статистической регистрации случаев.

Опубликованные данные свидетельствуют, что в США за 2015–2019 годы 140557 случаев смерти были ассоциированы со злоупотреблением алкоголем, из них большая часть (82279 случаев) – ненасильственная смерть [220, 126]. За тот же период в России абсолютное число случаев смерти, напрямую связанных со злоупотреблением алкоголем, составило 260317, причем в последнее десятилетие достигнуть значимого снижения смертности в данной группе не удалось, несмотря на устойчивую тенденцию к снижению объема продаж алкогольной продукции [24]. По собственным данным Бюро судмедэкспертизы Департамента здравоохранения города Москвы, в 2016–2020 гг. на причины смерти, напрямую связанные с алкоголем, пришлось 5–8% всех исследованных случаев (первоначальная причина смерти). Среди этих причин преобладают «психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением алкоголя», и «отравления алкоголем», причем число отравлений алкоголем за указанный период выросло с 542 до 791 случая в год (на 10%).

Исследователи неоднократно подчеркивают, что сам учет алкоголь–ассоциированных причин смерти в России несовершенен: в официальные показатели включены только напрямую обусловленные злоупотреблением алкоголем причины смерти, которые по некоторым расчетам составляют лишь четверть этих случаев [23, 170]. Такие данные свидетельствуют как о сохраняющемся большом вкладе злоупотребления алкоголем в общую смертность, так и о недостаточно разработанной методологии учета алкогольной смертности на всех уровнях.

Ситуация усугубилась с пандемией COVID-19, когда стресс и переход на удаленный формат работы существенно повлияли на все аспекты алкогольного поведения [159]. По данным опросов, в период пандемии в России вырос не только уровень алкоголизации в некоторых возрастных группах трудоспособного населения (мужчины 24–29 и 40–49 лет и женщины

18–23 и 30–49 лет), но увеличился и спрос, и уровень продаж алкогольной продукции [59, 28, 70].

Исследования связи частоты госпитализаций и смертности с характером употребления алкоголя показывает, что среди лиц со злоупотреблением алкоголем в анамнезе (даже бывших алкоголь–зависимых) наблюдается наиболее высокий уровень госпитализаций по всем причинам (в том числе, в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, травмами и др.) [103]. Примечательно, что если выделять группы «бывших» пьющих, то такие лица оказываются «менее здоровыми», чем «умеренно» употребляющие в настоящее время. Такой эффект может быть связан с тем, что зачастую отказ от алкоголя происходит ввиду серьезных проблем со здоровьем. Эффекты алкоголизации в разрезе распространенности и тяжести коморбидной патологии мало изучены в российской медицинской практике, в том числе и судебно-медицинской.

К началу 2000-х годов считалось, что в целом для российских граждан свойственен «северный» тип употребления алкоголя, однако, сейчас параллельно существуют разные практики, свойственные разным половозрастным и социальным группам [35]. Показано, что модель злоупотребления, как и вид преимущественно употребляемого напитка, влияют на клиническое течение алкогольной болезни. В частности, у лиц, злоупотребляющих пивом, в сравнении с группой, предпочитающей водку, чаще и тяжелее проявляется поражение печени, и реже встречаются черепно-мозговые травмы в анамнезе [52]. Данный аспект злоупотребления алкоголем (тип употребления) пока мало изучен в отечественной судебно-медицинской практике.

Клиническое течение алкогольной болезни и прижизненные лабораторные признаки хронической алкогольной интоксикации с учетом возрастных и социально-культурных особенностей, а также коморбидных заболеваний, хорошо исследованы [140, 183, 131, 135, 217, 221, 182, 119]. В то же время, в судебно-медицинской практике чаще анамнестические данные о

злоупотреблении алкоголем отсутствуют. Кроме того, стигматизация алкоголизма и недостаточный уровень медицинской грамотности населения могут приводить как к гипердиагностике в случаях исследования трупов лиц из социально неблагополучных слоев, так и к недооценке роли алкогольного анамнеза в других случаях.

К настоящему времени в судебно-медицинской и патологоанатомической литературе описано множество морфологических проявлений хронической и острой алкогольной интоксикации при исследовании погибших и умерших [62, 46, 42, 27, 89, 68].

Хорошо изучены вопросы дифференциальной диагностики отдельных патологических состояний и алкогольной интоксикации, танатогенеза при различных проявлениях алкогольной болезни, а также морфология острого и хронического алкогольного поражения головного мозга, печени, сердца, эндокринных желез, зубов (Ю. Е. Морозов, 2002; Б. А. Тезекбаев, 2004; О. М. Зороастров, 2004; Т. В. Козлова, 2004; В. В. Желудько, 2005; А. Л. Пушкина, 2006; С. С. Перфильева, 2007; Н. В. Власова, 2008; Ю. А. Ерохин, 2009; Е. И. Быстрова, 2009; А. А. Климачевский, 2009; А. В. Дробленков, 2010; В. Т. Корхмазов, 2011; Т. С. Мамсурова, 2011; А. Л. Павлов, 2015; Б. Н. Кульбицкий, 2023).

Тем не менее, большая часть известных морфологических признаков хронической алкогольной интоксикации являются неспецифичными, то есть критерии установления диагноза хронической алкогольной интоксикации (или ее конкретной нозологической формы) требуют дополнительного уточнения.

Демографические и эпидемиологические исследования демонстрируют существенный вклад алкоголизации в сокращение продолжительности жизни у лиц с коморбидной патологией [71, 41, 22, 10, 79, 53, 72]. Однако в судебно-медицинской практике морфологические особенности алкогольной болезни при коморбидной патологии не изучены.

Вопрос формулировки диагноза и кодирования причин смерти, связанных с употреблением алкоголем, также освещен недостаточно: до настоящего времени не существует единого подхода к суждению о причинах смерти при длительном течении болезни и развитии отдельных состояний (особенно при смерти вне стационара), таких как рабдомиолиз и синдром сдавления, алкогольные комы и гнойно-септические заболевания.

Применение современных биохимических диагностических панелей для определения алкогольного статуса в клинической практике распространено достаточно широко, в то время как в отечественной судебно-медицинской практике результаты прижизненных исследований и проведение посмертных биохимических исследований почти не используются, критерии выбора конкретного диагностического алгоритма для различных алкоголь-индуцированных состояний отсутствуют, сами диагностические критерии также не установлены, а наибольшее внимание традиционно уделяется лишь посмертному определению этанола в тканях и органах трупа.

Наконец, отсутствует сформированный «современный» портрет погибшего от алкоголь-ассоциированной патологии в г. Москве как инструмент диагностического поиска для судебно-медицинского эксперта.

Таким образом, актуальность данного исследования определяется потребностью в совершенствовании судебно-медицинского инструментария диагностики и учета алкоголь-ассоциированных причин смерти для качественного анализа алкогольного бремени в современной России, разработки мероприятий алкогольной политики и улучшения качества оказания медицинской помощи. Вышеизложенное определяет цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Разработка алгоритма диагностики и учета алкоголь-ассоциированных причин смерти при судебно-медицинском исследовании тел погибших и умерших на основании объективных и научно обоснованных экспертных критериев.

Задачи исследования

1. Проанализировать динамику распространения алкоголь-ассоциированных причин смерти в г. Москве в 2016–2020 гг., получить социально-демографическую характеристику умерших от причин, ассоциированных со злоупотреблением алкоголем в г. Москве в 2016–2020 гг..

2. Выявить и систематизировать возможные причины гипо- и гипердиагностики алкоголь-ассоциированных причин смерти, проанализировав и обобщив данные экспертной и прижизненной медицинской документации лиц, умерших в стационарах г. Москвы в 2020 г..

3. Установить диагностическую ценность комплекса посмертных маркеров злоупотребления алкоголем с помощью методов машинного обучения.

4. Предложить алгоритм работы судебно-медицинского эксперта по повышению качества посмертной диагностики алкоголь-ассоциированных состояний и их статистического учета.

Научная новизна

Впервые проведено эпидемиологическое изучение алкоголь-ассоциированной патологии на судебно-медицинском материале г. Москвы и установлен социально-демографический портрет погибших (умерших). Впервые изучен клинико-катамнестический и судебно-медицинский профиль погибших от алкоголь-ассоциированной патологии в стационарах г. Москвы, выявлены и систематизированы специфические признаки, характерные для них и определены диагностические значения комплекса выявленных признаков для московской популяции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Усовершенствована технология судебно-медицинской диагностики алкоголь-ассоциированных причин смерти, предложен лабораторный комплекс исследований маркеров алкоголь-ассоциированной патологии.

Установленные параметры биомаркера хронической алкогольной интоксикации – гамма-глутамилтрансферазы – дают основание рекомендовать их в качестве дополнительных критериев установления алкоголь-ассоциированных причин смерти при судебно-медицинском исследовании погибших и умерших.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач в качестве объектов исследования проанализированы:

- 189189 электронных версий заключений эксперта и заключений специалиста, оформленных по результатам судебно-медицинских экспертиз и судебно-медицинских исследований трупов, проведенных в ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения Москвы» в период с 2016 по 2023 гг. (из них самостоятельно проведены 353 судебно-медицинских экспертиз и исследований трупов);

- 230 гистологических препаратов сердца;

- данные из базы электронных систем учета исследованных трупов (статистические карты с 2018 по 2023 гг. и электронные журналы с 2016 по 2023 гг.).

Для работы с обезличенными данными была разработана компьютерная программа для автоматического извлечения сведений из текста заключения судебно-медицинского исследования/экспертизы трупа. Алгоритм реализован на языке Python с использованием регулярных выражений. Архив электронных версий заключений конвертировали из формата документов MS Word в простой текстовый файл (.txt).

На *первом этапе* выполнения диссертационной работы было проведено эпидемиологическое исследование смертности в г. Москве от алкоголь-ассоциированной патологии. На *втором этапе* проведено исследование 70 случаев пациентов смерти в стационаре. На *третьем этапе* для изучения возможности применения отдельных маркеров для классификации случаев

смерти по признаку ассоциированности со злоупотреблением алкоголя применяли метаалгоритм машинного обучения – градиентный бустинг, реализованный на языках Python и R в открытой программной библиотеке CatBoost. На *четвертом этапе* для совершенствования алгоритма диагностики алкоголь-ассоциированной патологии проведено самостоятельное судебно-медицинское исследование 22 трупов лиц, умерших от алкоголь-ассоциированной патологии (12) и от других причин (10).

Для проведения исследования были применены *общенаучные* и *специальные методы* анализа и обработки первичного материала, промежуточных и результирующих данных, позволивших сформулировать выводы, соответствующие поставленным задачам диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. В г. Москве наблюдаются устойчивые тренды алкоголь-ассоциированной смертности в половозрастных группах. Наиболее уязвимая группа – мужчины трудоспособного возраста. Среди уточненных ненасильственных алкоголь-ассоциированных причин смерти доминирует алкогольная кардиомиопатия. Отравления алкоголем составляют до 12% внешних причин смерти.

2. Установление наличия или отсутствия этанола в биообъектах от умерших и погибших, а также наличие записей об алкоголизации в их медицинских документах не всегда свидетельствуют о наличии алкоголь-ассоциированной патологии. Изолированная оценка наличия алкоголь-ассоциированной патологии по единственному признаку (судебно-химическому, биохимическому, макро-/микроскопическому, катамнестическому) приводит к дефектам диагностики и статистического учета.

3. Установлен наиболее значимый посмертный маркер злоупотребления алкоголем (гамма-глутамилтрансфераза), выявлен наиболее чувствительный диапазон значений этого биомаркера. При подозрении на наличие алкоголь-

ассоциированной патологии рекомендовано проводить наряду с судебно-химическим исследованием и биохимические исследования с определением гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови, и/или учитывать результаты прижизненного определения данного маркера.

4. Для посмертного установления алкоголь-ассоциированной причины смерти рекомендована методика, которая позволяет проводить дифференциальную диагностику первоначальной причины смерти и учитывать злоупотребление алкоголем как коморбидный и сопутствующий фактор.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.5. Судебная медицина, отрасли наук – медицинские науки, областям исследования согласно пунктам 3, 5 и 14 направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов работы подтверждается большим объемом изученного материала, использованием адекватных методов исследования и применением современных методик математико-статистической обработки исходных и промежуточных данных.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены в докладах на XVII Ассамблее «Здоровье Москвы» (2018), «Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее влияние на общественное здоровье и социально- демографические процессы: особенности в России и мире» (ИСПИ ФНИСЦ РАН, 2020), круглом столе «Внедрение единого методологического подхода при проведении судебно-медицинской экспертизы трупа и живого лица по установлению факта и степени алкогольного, наркотического или иного токсического опьянения. Современные возможности судебно-химической, химико-токсикологической и судебно-гистологической экспертизы алкогольной, наркотической или иной

интоксикации» (РЦСМЭ, 2020), научно-практической конференции «Актуальные проблемы судебно-медицинской экспертной деятельности» (18.03.2021, Цифровая платформа «Московская медицина. Мероприятия»), международном Конгрессе «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2021» (АСМЭ, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вехи истории Российского центра судебно-медицинской экспертизы. К 90-летию со дня образования» (РЦСМЭ, 2021), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН: актуальные вопросы судебной медицины и медицинской криминалистики» (РУДН, 2021), научно-практической конференции «Актуальные вопросы теории и практики судебно-медицинских исследований» (20.10.2022, Цифровая платформа «Московская медицина. Мероприятия»), конгрессе World Association for Medical Law Abstracts of the 26th Annual Congress Gold Coast, Queensland, Australia (2022), научно-практической конференции «Основы патологоанатомической практики — прошлое, настоящее, будущее» (ФНКЦ ФМБА России, 2022), X Юбилейном международном Конгрессе «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики» (АСМЭ, 2023), III Международной научно-практической конференции «Судебная экспертиза: теория и практика в современных условиях» (Минск, 2023), научно-практической конференции «Диагностические маркеры внезапной смерти в молодом возрасте» (16.11.2023, Цифровая платформа «Московская медицина. Мероприятия»), научно-практической конференции «Современное состояние лабораторных исследований в судебно-медицинской практике», посвящённая 50-летию образования Ташкентского областного филиала РНПЦСМЭ (Ташкент, 2023), IX Всероссийском съезде судебных медиков с международным участием «Судебно-медицинская наука и экспертная практика: задачи, пути совершенствования на современном этапе» (РЦСМЭ, 2023), круглом столе «Актуальные вопросы экспертно-правовой оценки качества медицинской

помощи» (РУДН, 2024), Первом Всероссийском междисциплинарном научно-практическом Форуме (с международным участием) «Судебно-медицинские, криминалистические и инженерно-технические аспекты боевой и гражданской обороны» памяти М.В. Грязева (Тула, 2024), Межрегиональной научно-практической конференции «Современные судебно-медицинские исследования в ГСМЭУ-2024» (Тюмень, 2024), XXVI Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, 2024).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры судебной медицины и медицинского права НОИ клинической медицины имени Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России и Бюро судмедэкспертизы (г. Москва).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в практической работе Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы, внедрены в учебный процесс кафедр судебной медицины и медицинского права НОИ клинической медицины имени Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, судебной медицины имени П.А. Минакова Лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; в экспертный процесс государственных судебно-экспертных учреждений РФ (ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России, ГБУЗ МО «Бюро СМЭ», ГУЗ Тульской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы»).

Личный вклад автора

Автором был проведен анализ тематического домена публикаций отечественных и иностранных исследователей для обоснования цели и задач

диссертационного исследования. Автор лично разработал и обосновал применение специализированного алгоритма диагностики алкоголь-ассоциированных причин смерти и их учета. На этапе эпидемиологического исследования автором были изучены результаты судебно-медицинских экспертиз и исследований, отобранных в соответствии с профилем работы. Автор лично проводил судебно-медицинские исследования и экспертизы, отбирал материал для лабораторных исследований, контролировал и организовывал лабораторные исследования, а также фиксировал и анализировал полученные результаты. Лично осуществлял поиск методических подходов к оптимальному достижению цели исследования, разработал его структурно-логическую схему и алгоритм. Автор принимал активное участие в научных публикациях, выступал с научными докладами по результатам проведенных исследований.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 14 печатных работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 5 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 4 публикации в иных изданиях; 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена в одном томе и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Текст диссертации иллюстрирован 16 таблицами и 31 рисунком. Список литературы включает 232 источника, из них 94 отечественных и 138 зарубежных.

Благодарности

Выражаю искреннюю благодарность моему научному руководителю, доктору медицинских наук, профессору Сергею Владимировичу Шигееву, моим коллегам: кандидату медицинских наук Дмитрию Викторовичу Горностаеву, доктору медицинских наук Ольге Генриховне Асташкиной, доктору медицинских наук Павлу Васильевичу Пинчуку, коллективу ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы», а также Юлии Александровне Булекбаевой за оказанную помощь в подготовке данной диссертации.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПРИЧИН СМЕРТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Тщательное изучение факторов, сыгравших ключевую роль в танатогенезе, является одним из базисов принятия решений в области здравоохранения, направленных на снижение смертности, частоты госпитализаций и улучшение качества жизни. Одним из таких факторов является употребление алкоголя. Изучение его влияния на организм человека началось лишь три столетия назад, в то время как механизмы, необходимые для утилизации этанола, появились у наших предков уже около 10 миллионов лет назад [157].

В культуру человечества на всех континентах изготовление и употребление алкоголя вошло несколько тысячелетий назад. Так, современные технологии дают возможность установить факт производства алкогольных напитков в древних культурах при анализе археологических находок. В посуде, найденной при раскопках, исследователи определяют наличие органических соединений, характерных для алкогольных напитков и сырья для их получения, что может свидетельствовать о производстве алкоголя и косвенно – о его употреблении [210, 231, 176]. Согласно последним данным, технологии такого производства существовали уже 13 000 лет назад [144].

Алкоголизация человечества на протяжении тысячелетий привела к тому, что оборот и потребление алкогольных напитков стали важной частью экономики и культуры [155]. Таким образом, современные меры социального контроля «алкогольного вопроса» часто ограничены необходимостью поддержания стабильного потока налоговых отчислений от участников алкогольного рынка [92].

Причиной такого прочного внедрения внешнего фактора во все сферы жизни человека является то, что потребление алкоголя долгое время не рассматривалось как негативное явление, за исключением случаев

десоциализации, девиантного поведения и невозможности выполнения трудовых функций человеком в силу опьянения или алкогольной зависимости [45].

Кроме того, особенности производства алкогольных напитков на ранних этапах появления их в культуре питания требовали привлечения значительных ресурсов, что естественным образом ограничивало объемы употребления, в связи с чем предполагается, что большая часть алкоголь-ассоциированных заболеваний появилась много позже, с развитием промышленности, которая сделала алкоголь более доступным [88].

Таким образом, к настоящему времени накопленные знания по «алкогольному вопросу», на наш взгляд, требуют переосмысления и всестороннего изучения.

1.1 От первых медицинских наблюдений к первой концепции заболевания

В 1774 году A. Benezet постулировал, что любое потребление алкоголя потенциально вредно, и если токсическое действие не проявляет себя сразу, то отражается впоследствии развитием воспаления органов грудной полости, печени и мозга, которые могут быть фатальными [118].

К началу XIX века в пуританской культуре Нового Света появляются пропагандистские брошюры, в которых предается порицанию не только факты пьянства, но и любого употребления алкоголя. В неоднократно переиздаваемой брошюре Б. Раша [204] перечислены эффекты хронического злоупотребления алкоголем: нарушение аппетита, поражение печени, желтуха и отеки, охриплость и кашель, диабет, покраснения, зловонное дыхание и частые отрыжки, эпилепсия и подагра во всех ее формах, а также снижение умственных способностей.

Раш отмечает, что неспецифичность перечисленных «заболеваний» и их встречаемость у лиц, воздерживающихся от употребления алкоголя, нередко

дает повод для обсуждения безвредности алкоголя, что, однако, является заблуждением. К изданию приложена шкала, в которой ранжированным по крепости (и частоте употребления) напиткам соответствуют «пороки» (девиантное поведение), «заболевания» и «наказания». Примечательно, что автор рассматривает смерть от любых последствий злоупотребления алкоголем как намеренное самоотравление, то есть самоубийство.

Первые попытки систематизировать медицинские проблемы, связанные с алкоголизацией, были предприняты также в начале XIX века [203]. Т. Троттер в 1804 году в своем «Медицинском, философском и химическом очерке о пьянстве и его влиянии на организм человека» представил каталог заболеваний, которые вызывает пьянство, разделив их на следующие группы: заболевания, связанные с «пароксизмом пьянства» – апоплексия, эпилепсия, онейродиния; заболевания, связанные со злоупотреблением алкоголем – воспалительные (гастриты, энтериты), офтальмия, карбункулы и розацеа, гепатит, подагра, рак, желтуха, диспепсия, отеки, истощение, тахикардия, диабет, тризм, паралич, язвы, безумие и идиотизм, меланхолия, импотенция и отсутствие сексуального влечения, раннее старение; повышение восприимчивости к заболеваниям у детей [226].

В 1813 году Т. Саттон впервые опубликовал описание алкогольного делирия (delirium tremens) как отдельного патологического состояния и связал его развитие со злоупотреблением алкоголем [214]. Им были обозначены стадии развития делирия и соответствующие им клинические проявления, а также отмечено, что в финале делирия возможно развитие комы и наступление смерти.

В 1827 году Р. Макниш в «Анатомии пьянства» приводит подробное описание связанных со злоупотреблением поражений внутренних органов [171], указывая в качестве ключевого звена патогенеза развитие острого воспаления. Основными мишенями такого системного поражения, по мнению автора, являются печень, желудок и головной мозг. Эффект от воздействия на печень чрезмерного употребления вина сравнивается с результатом

деятельности стервятников, клюющих печень Прометея из известной легенды. Здесь же автор отмечает, что развитие желтухи и появление отеков при пьянстве выступают не как проявления самостоятельных заболеваний, а как симптомы последствий злоупотребления. Р. Макниш также предполагает связь изменения кислотности и моторики желудка с привыканием к алкоголю за счет извращения вкуса и утраты чувствительности в самом желудке, вызываемыми частой рвотой. Помимо этих эффектов, среди последствий алкогольных поражений желудка указаны также истощение и рост риска развития рака. Среди эффектов воздействия алкоголя на головной мозг Р. Макниш выделяет высокий риск апоплексии и органическое поражение, при котором значительно снижаются интеллектуальные способности человека и его память. Описывая облик пьяницы, он указывает на такие характерные особенности, как покраснение и влажность глаз, мясистые губы, покраснение ноздрей, отмечая при этом, что и сам образ жизни пьяницы влияет на развитие других заболеваний, таких как плеврит, воспаление кишечника, почек, мочевого пузыря, запущенный ревматизм. Отдельно выделены подагра (как следствие чрезмерности в питании, пьянстве и «чувственности»), тремор (причина которого – алкоголь – является и единственным средством от него), изменения сердечного ритма (которые необходимо отличать от таковых при «спазме» сердечной мышцы, повышенной нервной возбудимости, аневризме или стенокардии), истерия (у женщин, как у «более чувствительного» к внешним воздействиям пола, по мнению автора), эпилепсия, истощение и слабость, предрасположенность к кожным заболеваниям, «меланхолии» (для которой характерно обвинение окружающего мира и правительства в собственных несчастьях), безумию (либо в «острой» форме, с проявлением агрессии, либо в виде постепенно развивающегося слабоумия). Детально описаны алкогольный делирий и изменение сна у пьяниц.

Примерно в это же время W. Sweeter в своей диссертации отмечает, что для алкоголя как яда единственным противоядием является он сам, что усугубляет пьянство, а само пьянство является не только заболеванием

конкретного индивида, но и отражается на здоровье его близких, друзей и общества в целом [215].

В 1849 году М. Гуссом был предложен термин «хронический алкоголизм», и представлена подробная патологоанатомическая картина поражений внутренних органов при длительном злоупотреблении алкоголем [160]. М. Гусс выделил три механизма развития этих поражений – вследствие локального действия алкоголя, общераздражающего действия и реологических изменений. По мнению автора, в отношении отдельно взятых поражений может лежать либо один из механизмов, либо любая их комбинация. Отдельного внимания, на наш взгляд, в данной части работы автора заслуживает подробное описание изменений в сердце. М. Гусс отмечает, что сердце у лиц, злоупотребляющих алкоголем, чаще гипертрофировано в левых отделах, правые отделы расширены, а на более поздних стадиях с замещением мышечной ткани жиром начинают преобладать явления атрофии. Также в работе выделены три стадии опьянения – в соответствии с их клиническими проявлениями. Указано, что для третьей стадии возможен летальный исход. Здесь же перечислены скудные, по мнению автора, признаки смерти от отравления алкоголем, при этом М. Гусс подчеркивает, что эти признаки ничем не отличаются от таковых при отравлении наркотиками. Примечательно, что на основании наблюдений за пациентами и анализа результатов экспериментов над животными, М. Гусс попытался выделить факторы, предрасполагающие к развитию симптомов хронического алкоголизма: климат, время года (для дебюта симптомов и обострений соматической патологии), проживание в городе или сельской местности, жилищные условия, наследственные факторы, пол, «темперамент», профессия, образ жизни, возраст. Так, по наблюдениям М. Гусса, с проявлениями хронического алкоголизма чаще поступают пациенты 40-50 лет, за ними следует группа пациентов старше 50 лет, далее – от 30 до 40 лет, и за ними – пациенты в возрасте от 20 до 30 лет. Кроме того, М. Гусс впервые сформулировал ряд вопросов, ответы на которые могли помочь

понять роль алкоголизации в модификации заболеваемости и смертности: при каком количестве и характере употребления алкоголя и при каких внешних условиях хронический алкоголизм развивается раньше, и какую роль в развитии алкоголизма играют добавки и примеси в алкогольных напитках.

A. Gustafson в своей работе «The foundation of death: a study of the drink-question» [154] также перечислил множество условий, влияющих на эффекты злоупотребления алкоголем: вид и чистота алкогольных напитков, степень разведения при употреблении, количество и регулярность потребления, наличие сопутствующих заболеваний, возраст, степень наполнения желудка в момент приема алкоголя. A. Gustafson разделил последствия злоупотребления алкоголем на физические и ментальные нарушения и пришел к выводу, что алкоголь – главный враг продолжительности жизни и здоровья нации.

В 1870 году в Нью-Йорке была создана Американская ассоциация по изучению и лечению опьянения, постулировавшая, что пьянство (в медицинском понимании) является болезнью, риск развития которой может быть детерминирован наследственными факторами, но чаще – злоупотреблением алкоголя [130]. Ассоциация на протяжении нескольких десятилетий проводила исследования, в том числе эпидемиологические, однако к началу XX века ее деятельность, наряду с работами других групп, постепенно была свернута [174].

Во второй половине XIX века благодаря достижениям судебной химии был сделан большой шаг вперед в диагностике факта употребления алкоголя – предложены методы диагностики этанолемии. Пионером в определении этанола в различных объектах стал Francis Edmund Anstie. В 1874 году он предложил реагент для определения этанола, а также впервые показал динамику распределения этанола в различных тканях [146].

В это время и в России произошли наиболее существенные сдвиги в изучении «алкогольного вопроса». В одной точке сошлись интересы государственной фискальной политики и промышленности, в результате чего

был создан «национальный стандарт» алкогольных напитков и сформировалась прочно закрепившаяся питейная культура [51].

В 1860 году опубликована диссертация И.М. Сеченова, посвященная острому отравлению алкоголем, в которой физиолог отмечает: «Для точного исследования явлений хронической отравы, которое могли бы принести науке действительную пользу, время еще не настало» [73].

В начале XX века отечественные ученые присоединяются к изучению влияния алкоголя на здоровье. Это не в последнюю очередь было связано с тем, что в Советской России отношение к влиянию алкоголя на здоровье нации базировалось на взглядах К. Маркса и Ф. Энгельса, в частности, изложенных в «Положении рабочего класса в Англии» Ф. Энгельса [43], где злоупотребление алкоголем представлено как одно из отрицательных социальных последствий развития капиталистического строя. Большое внимание изучению алкоголизма как заболевания в разрезе его социально-экономических последствий уделял отечественный психиатр И.В. Стрельчук [82]. Им впервые был предложен термин «хроническая алкогольная интоксикация», а также описаны три стадии «хронического алкоголизма», в первой из которых преобладают изменения в психической сфере, во второй к их развитию присоединяется абстинентный синдром, а в третьей – и морфологические изменения [83].

В 1933 году алкоголь-ассоциированные заболевания появились в первой Американской стандартной классифицированной номенклатуре болезней – в группе расстройств личности в виде двух нозологических единиц – алкогольной зависимости и алкоголизма без психоза.

В 1935 году в США было создано общество анонимных алкоголиков [152]. Во многом благодаря этому движению больные среди широких слоев населения получили поддержку, так как методы общества анонимных алкоголиков успешно дополнили ранее существовавшую практику проведения дорогостоящих индивидуальной детоксикационной терапии и психоанализа [230].

Популярность движения и обширная география создаваемых обществ анонимных алкоголиков дали возможность к 1960 году обобщить данные участников и сформировать типологию алкоголизма, созданную Э.М. Джеллинеком, в которой были систематизированы проявления алкоголизма как заболевания [166].

В первой половине XX века Э. Видмарком была усовершенствована методика определения этанола и представлена наиболее полная картина его фармакокинетики [168]. Его методика повсеместно развивалась и использовалась вплоть до середины 50-х годов XX века, когда Wolthers [232] был предложен метод газовой хроматографии, который в настоящее время активно применяется в судебно-медицинских экспертных учреждениях.

Ко второй половине XX века гипотеза о существенном влиянии алкоголя на здоровье человека была окончательно подтверждена.

1.2 Эпидемиология алкоголь-ассоциированных причин смерти

Согласно данным, представленным в таблицах статистического сборника от 1882 года, в г. Москве за 1870–1874 годы умерло 466 человек, в том числе, 371 мужчина (80%) и 95 женщин (20%) [81]. Таким образом, в общем объеме исследованного материала (2907 случаев) смерть «от пьянства» составила 16%.

Примерно в те же годы в США, в возрастной группе от 15 до 20 лет на десять смертей непьющих лиц приходилось восемнадцать смертей пьющих, в возрастной группе от 21 до 23 лет включительно – 51, а в группе от 31 до 40 лет – около 40, то есть в первой группе уровень смертности при употреблении алкоголя превышал уровень смертности непьющих на 80%, во второй – более чем на 500%, а в третьей – на 400% [130].

Имеющиеся исторические данные разнородны, их анализ затруднен, в том числе и в связи с отличиями в подходах к исследованию тел умерших и формулировке диагнозов. Тем не менее, в одной из современных работ был

проведен сравнительный анализ уровня смертности «от пьянства» в царской и современной России [113], в результате которого было показано, что среди мужчин царской России этот уровень смертности соответствовал 15,9 на 100 тысяч человек, а в России 2008–2009 годов – 23,3 на 100 тысяч человек, на основании чего сделан вывод о внушительном вкладе злоупотребления алкоголем и характера этого злоупотребления в отечественную структуру смертности как в прошлом, так, и особенно, в настоящем.

База знаний по судебно-медицинской эпидемиологии алкоголь-ассоциированных причин смерти сегодня обогащается за счет исследований в двух основных направлениях. Во-первых, изучается распространенность причин смерти, которые могут быть отнесены к алкоголь-ассоциированным. Во-вторых, исследуется уровень и частота этанолемии при различных причинах смерти.

1.2.1 Технология современных эпидемиологических исследований алкоголь-ассоциированных причин смерти

В современной международной классификации болезней десятого пересмотра (далее – МКБ) алкоголь-ассоциированные заболевания, отравления этанолом и состояния, ассоциированные с употреблением алкоголя, распределены в различных классах. В связи с этим, ретроспективные эпидемиологические исследования алкоголь-ассоциированных причин смерти требуют определения строго перечня шифров, которые исследователь будет относить к алкоголь-ассоциированным. При этом, эволюция взглядов на степень влияния злоупотребления алкоголем на развитие тех или иных заболеваний приводит к периодическому включению в этот список новых единиц, а в отсутствии единого подхода на межнациональном уровне, такие перечни шифров существенно отличаются у разных авторов [9]. Следствием этого является то, что выбор конкретного подхода к использованию записей в медицинском свидетельстве о смерти (а точнее, соответствующих им шифров

по МКБ) может существенно повлиять на результаты анализа влияния употребления алкоголя на смертность.

Shield, Parry и Rehm в 2014 году выделяли группы хронических заболеваний и состояний в МКБ, напрямую (шифры по МКБ: F10.0-F10.9, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, K70.0-K70.4) или опосредованно связанных с действием алкоголя, а также отмечали, что алкоголь является фактором риска развития нескольких видов рака, других опухолей, нейропсихиатрических заболеваний и части сердечно-сосудистых заболеваний и болезней пищеварительной системы [207].

Большинство авторов безусловно к алкоголь-ассоциированным причинам смерти относят отравления этанолом. Однако даже при проведении ретроспективных эпидемиологических исследований, не всегда удается выявить, при каких конкретных уровнях концентрации обнаруженного этанола принято говорить об отравлении [37, 91]. В то же время, S.M. Hilmi и соавторами показано, что имеют место расхождения при проведении химико-токсикологических исследований в различном материале от трупа. Так, изучив 473 случая посмертного анализа мочи и крови, авторы обнаружили, что в 2,76% случаев в моче был положительный результат, в крови – отрицательный, а в общем в моче обнаруживались более высокие концентрации [201], в связи с чем можно высказать предположение о необходимости комплексного анализа всех возможных биологических сред трупа с применением поправочных шкал для максимально достоверного суждения о концентрации этанола и причине его положительного определения. Авторы небезосновательно отмечают, что положительное посмертное определение этанола может быть связано как с прижизненным употреблением алкогольсодержащей продукции, так и с процессами посмертного образования этанола.

Кроме того, в исследовании могут использоваться любые записи из медицинского свидетельства о смерти, то есть не только основное заболевание, но и коморбидные и сопутствующие состояния.

Так, G. McCartney и соавторами для анализа вклада алкоголь-атрибутивной патологии в смертность в 30 европейских странах была использована только первоначальная причина смерти (шифры по МКБ: C15, C32, F10, K70, K73, K74, V00-V99, W00-W99, X00-X99 и Y00-Y99) [175].

В других исследованиях анализируют только сопутствующую алкоголь-ассоциированную патологию, либо учитывают все записи алкоголь-атрибутивных состояний в свидетельстве о смерти [225].

В Великобритании для оценки алкоголь-атрибутивной смертности используются следующие шифры МКБ-10: E24.4, F10, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, K70, K85.2, K86.0, Q86.0, R78.0, X45, X65, Y15 [158].

John B. Saunders и Robin Room (2012) подчеркивали, что рассеянные по разным рубрикам МКБ коды, позволяющие описать алкогольный статус пациента, могут использоваться с ущербом для выбора терапии и оценки проведенного лечения [206]. Эти явления наблюдаются в отношении групп кодов F10, Y90, Y91. F10 позволяет уточнить психический статус пациента (например, как острая алкогольная интоксикация, абстинентное состояние, пагубное употребление и т. д.), Y90 – указать конкретный диапазон для обнаруженного уровня алкоголя в крови, Y91 – отразить степень опьянения. Как видно из смыслового наполнения, каждый из обозначенных вариантов отражает лишь одну сторону алкогольного статуса. В дополнение к этому, в практике применения МКБ разных регионов отмечали замену понятия отравление, представленного среди внешних причин заболеваемости и смертности, понятием «острая интоксикация» [137].

В Австралии в 2021 году 71% всех алкоголь-атрибутивных смертей были связаны с хроническими алкоголь-индуцированными заболеваниями [115], при этом согласно национальным инструкциям [116, 180] к алкоголь-атрибутивным смертям относятся следующие коды: E24.4, F10, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, K70, K85.2, K86.0, R78.0, X45, X65, Y15, то есть, все напрямую ассоциированные состояния, за исключением случаев перинатальной смерти, связанных с злоупотреблением алкоголем матерью.

Необходимо отметить, что как практика кодирования состояний, записанных в медицинское свидетельство о смерти, так и практика упоминания этих состояний в медицинском свидетельстве о смерти существенно отличаются в разных странах. С учетом этой особенности, на наш взгляд, особенно актуально поэтапное применение всех подходов с последующим сопоставлением с зарубежными данными.

Кодирование алкоголь-ассоциированных причин смерти в России осуществляется в соответствии методическим рекомендациям ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России «Порядок статистического учета и кодирования состояний, связанных с употреблением психоактивных веществ, в соответствии с МКБ-10» (Москва, 2013) [63]. В данных рекомендациях помимо правил кодирования приведены также требования к внесению сведений о выявленной прижизненной патологии, в том числе, алкоголь-ассоциированной, в медицинское свидетельство о смерти не только в случаях, когда она была первоначальной причиной смерти, но и в случаях, когда она способствовала наступлению смерти. К таким заболеваниям и состояниям могут быть отнесены как различные проявления алкогольной болезни, так и химическое обнаружение этанола в крови.

В клинических рекомендациях Российского общества патологоанатомов от 2016 года для всех висцеропатий, ассоциированных с алкоголем, предлагается следующий единый подход: «Алкогольная болезнь…рассматривается как группа нозологических форм, объединяющих стадийные полиорганные нарушения, вызванные воздействием этанола (этилового спирта)…1-ой стадии – эпизодических острых алкогольных интоксикаций, соответствует простому алкогольному опьянению, или острой алкогольной интоксикации. 2-й стадии – пагубное употребление алкоголя (злоупотребление алкоголем) в диагнозе принято обозначать как хроническую алкогольную интоксикацию без упоминания о синдроме зависимости. 3-й

стадии – синдром зависимости, вызванный употреблением алкоголя – хронический алкоголизм…» [87].

В методических рекомендациях № 47 «Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ -10 причин смерти. Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм. Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ. Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения» (рекомендованы экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы № 8 от 02.07.2019) приведен перечень классов, рубрик и кодов МКБ-10 для шифрования нозологических форм и синдромов, входящих в групповое понятие «алкогольная болезнь» (шифры по МКБ: E24.4, F10-F10.9, G31.2, G40.5, G62.1, G72.1, I42.6, K20, K22.1, K29.2, K52.1, K70.0-K70.4, K70.9, K86.0, K85.2, P04.3, Q86.0, T51.0-T51.3, T51.8, T51.9 и соответствующие им внешние причины) [65].

Для улучшения качества учета смертности среди больных алкоголизмом и наркоманией в письме Минздравсоцразвития «О смертности больных алкоголизмом и наркоманией» № 3540-ВС от 27.07.2005 предложено для всех случаев смерти лиц старше 15 лет в медицинских свидетельствах о смерти отражать положительные результаты исследований на наличие наркотических средств и психотропных веществ, а также анамнестические сведения о заболеваемости хроническим алкоголизмом и наркоманией [44]. В случае получения результатов судебно-химического исследования с положительным определением этанола в крови и невключением этих данных при формулировке основного заболевания, для реализации вышеизложенных положений могут быть использованы шифры из группы рубрик «Дополнительные факторы, имеющие отношение к причинам заболеваемости и смертности, классифицированным в других рубриках. Доказательство влияния алкоголя, определенного по его содержанию в крови» (шифры Y90.0-Y90.8), шифр F10.0 (острая интоксикация), либо без использования шифра

такие сведения могут быть внесены в часть II медицинского свидетельства о смерти.

Тем не менее, некоторые исследователи предостерегают от неверной интерпретации и избыточной регистрации результатов определения токсикантов, в том числе, в медицинских свидетельствах о смерти: часто сведения об обнаруженных токсикантах не имеют отношения к танатогенезу, однако искажают картину распространения злоупотребления психоактивными веществами [149].

Учет и анализ по причинам смерти в России проводится в соответствии с краткой номенклатурой Росстата [36], которая представляет укрупненные группы причин смерти в соответствии с МКБ. Источником для формирования данных являются медицинские свидетельства о смерти (первоначальная причина смерти). Данной номенклатурой не предусмотрен учет случаев посмертного определения этанола.

Эти данные вносятся только судебно-медицинскими экспертами в форму федерального статистического наблюдения № 42 – «Сведения о деятельности Центра, бюро судебно-медицинской экспертизы» (введена в действие приказом Приказом Росстата от 06.12.2024 № 613 «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения № 42 «Сведения о деятельности Центра, бюро судебно-медицинской экспертизы» и указаний по ее заполнению», далее – форма № 42). Источником также являются медицинские свидетельства о смерти.

В свою очередь, в МКБ существуют шифры для кодирования определения этанола только в крови (внешняя причина), состояния опьянения (без уточнения концентраций), разных форм хронического употребления. То есть, информация о конкретных концентрациях этанола и их связи со смертью в существующих системах сбора отчетности не анализируется.

Принимая во внимание данные факты, приведем имеющиеся данные по эпидемиологии алкоголь-ассоциированных причин смерти в России.

1.2.2 Эпидемиология алкоголь-ассоциированных причин смерти и этанолемии при различных причинах смерти

Приведем опыт Брянской области, где был создан регистр внезапной сердечной смерти «Гермина» [69]. Данные этого регистра позволили исследователям получить представления о частоте обнаружения этанола и установления диагноза кардиомиопатии при внезапной сердечной смерти в сочетании с данными прижизненных медицинских документов. В исследование были включены 1447 случая смерти от болезней системы кровообращения граждан трудоспособного возраста Брянской области в 2012 году (в популяции 417740 человек). По результатам изучения медицинской документации было выделено 106 случаев внезапной сердечной смерти (к таковым была отнесена внезапная ненасильственная смерть, наступившая в течение 1 часа после появления клинических симптомов, а также непредвиденная ненасильственная смерть, наступившая в течение 12 часов с момента, когда умершего последний раз видели живым в удовлетворительном состоянии, в том числе, смерть во сне). При секционном исследовании 61 трупа изучалась концентрация этанола в крови, на основании чего определялась степень алкогольной интоксикации (по Прозоровскому). В 58% случаев была выполнена аутопсия, при этом на этанол исследовался материал от 53% трупов (с положительным определением у 27%). Из 15 трупов с положительным результатом определения этанола в крови, алкогольная кардиомиопатия была установлена в 6 случаях. Вместе с тем, в медицинской документации имелось указание на злоупотребление алкоголем у 19 человек (18% от всей выборки по внезапной сердечной смерти).

Н.И. Прокопчиком и соавторами [26] проведен анализ причин смерти умерших на дому, исследованных в Гродненском областном патологоанатомическом бюро в 2004–2007 годах. К алкоголь-ассоциированным причинам смерти авторы отнесли 2 группы: прямо связанные с употреблением алкоголя – острое отравление алкоголем, синдром

зависимости от алкоголя, алкогольный цирроз печени, алкогольная кардиомиопатия, алкогольный гепатит (шифры по МКБ: Т51.0, F10.2, К70.1, I42.6, К70.1), и имеющие косвенную связь – туберкулез, язвенная болезнь, острый панкреатит, хронический панкреатит. Кроме того, в отдельную группу выделены случаи острой алкогольной интоксикации как фонового состояния, способствовавшего летальному исходу. При этом, смертельной концентрацией считались 3,5 ‰ и более при отсутствии других возможных причин скоропостижной смерти, судебно-медицинские случаи не включались. Установлено, что из числа всех исследованных умерших, в 24,8% случаев смерть наступила вследствие вышеперечисленных алкоголь-ассоциированных причин.

В работе М.В. Гордеевой и соавторов [16] проведена оценка причин внезапной ненасильственной смерти молодых людей в возрасте 14–35 лет, исследованных в 2009 году в 1 судебно-медицинском морге Санкт-Петербурга (538 случаев из общего числа 10440 исследованных трупов в отделении, общее количество судебно-медицинских случаев в городе в 2009 году – 21773). Изучались сопроводительные документы, данные органометрии, морфометрии сердца, результаты гистологических и токсикологических исследований. В 28,2% случаев установлен насильственный характер смерти – отравление (отравление алкоголем устанавливалось при химическом обнаружении этанола в концентрации в крови более 6 ‰ – в 19 случаях, в 12 – установлено сочетанное отравление этанолом и опиатами, а в 25 случаях – отравление неизвестным веществом), в 75,4% (291) случаев – кардиальная патология, при этом из них 93,5% (272) – кардиомиопатии. Алкогольная кардиомиопатия была установлена в 57 случаях (20,95%, 43 мужчины, 14 женщин) – на основании катамнеза и/или при химическом обнаружении в крови более 2,5 ‰ алкоголя, что, согласно авторам, соответствует сильному опьянению. При этом авторы отмечают, что на вскрытии какие-либо структурные изменения сердца выявлялись нерегулярно, и для установления диагноза данные вскрытия оценивались в совокупности с гистологическими

маркерами изменений в сердце (сочетание атрофии и гипертрофии мышечных волокон, дистония интрамуральных артерий, причудливые контуры сосудов, мелкокапельная жировая дистрофия кардиомиоцитов, липоматоз стромы миокарда) и иногда с изменениями в иных органах и тканях (жировой гепатоз, алкогольный гепатит и цирроз печени, склероз и липоматоз поджелудочной железы, склероз мягких мозговых оболочек, наличие старых периваскулярных кровоизлияний в ткани головного мозга как результат эпизодов резкого венозного полнокровия головного мозга при алкогольных эксцессах). В 95 случаях (34,9%) установлена «токсическая» кардиомиопатия (85 мужчин и 10 женщин), в этих случаях этанол и наркотики либо не были обнаружены, либо найдены в «незначительных» количествах. В 108 случаях (39,7%) был установлен диагноз «кардиомиопатия неуточненная, острая миокардиальная недостаточность», при этом изменения сердца либо отсутствовали, либо были минимальны, а также отсутствовали сведения о прижизненной алкоголизации или употреблении наркотиков.

L. Brådvik и соавторы исследовали материалы аутопсий и медицинскую документацию пациентов (365), состоявших на учете в Мальме по проблемам зависимости в 1993–1997 годах [120]. В своей работе они приходят к выводу, что обнаружение концентрации этанола более 1 ‰ ассоциируется с повышенным риском насильственной смерти, в том числе суицидов.

Возвращаясь к вопросу о различиях в интерпретации обнаруженных концентраций этанола в биологическом материале от трупа при установлении тех или иных видов смерти в разных судебно-экспертных учреждениях, приведем еще одно исследование. В.А. Породенко и В.Т. Корхмазов установили, что при сопоставлении обнаруженных концентраций при установленной ишемической болезни сердца и отравлении этанолом, максимальное значение концентрации этанола в крови при отравлении составляло 6,5 ‰, а при ишемической болезни сердца и в контрольной группе умерших от черепно-мозговых травм он не превышал 3,3 ‰ [61].

В исследовании в г. Архангельске [193], которое включало умерших в возрасте 30–70 лет за 2008 год и 8 месяцев 2009 года от сердечно-сосудистых заболеваний в городе, в том числе исследованных судебно-медицинскими экспертами (72% мужчин и 62% женщин) с определением уровня посмертной этанолемии, было показано, что преобладающее число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний сопровождалось употреблением алкоголя незадолго до наступления смерти, что более всего отразилось в группе мужчин в возрасте 50-59 лет. При этом авторы отмечают, что в указанной группе ими не было выявлено подтверждений выбора в качестве первоначальной причины смерти нозологии из группы болезней системы кровообращения при диагностированном отравлении этанолом.

На основании изучения 1607 материалов судебно-медицинских исследований, проведенных с 1 июля по 31 декабря 2011 года в г. Архангельске, выявлено, что при внешних причинах смерти этанол определяется чаще, чем в случаях смерти от других причин [64].

В г. Санкт-Петербурге проанализированы заключения судебно-медицинских экспертиз и исследований за 2015-2017 годы. При внешних причинах смерти в 60% случаев в крови погибших обнаружен алкоголь [20].

В другом исследовании авторы изучали случаи внебольничной внезапной сердечной смерти на материале одного из танатологических отделений г. Москвы за 2005-2009 годы [195]. В 67% включенных в исследование случаев внезапной сердечной смерти среди лиц 19–25 лет был обнаружен этанол в концентрациях 0,3-3,0 ‰.

В.Г. Семенова и соавторы в своей работе использовали данные Росстата для анализа динамики показателей смертности от отравлений алкоголем, алкогольной кардиомиопатии, хронического алкоголизма, алкогольного цирроза печени и алкоголь-ассоциированных болезней нервной системы за 2000—2016 гг. [74]. Подводя итоги своего исследования, авторы отмечают, что в указанный период произошла перестройка структуры смертности в

группе перечисленных заболеваний – от преобладания отравлений алкоголем к преобладанию соматических заболеваний алкогольного генеза.

И, наконец, коллективом авторов в составе А.В. Ковалева, Ю.Е. Морозова, О.В. Самоходской и А.В. Березникова в 2017 году были опубликованы результаты изучения частоты этанолемии по результатам судебно-медицинских исследований и экспертиз в России за 2011-2016 годы, которая составила 30,5%, при этом в динамике этот показатель снижался [3].

В США большая часть ненасильственной алкоголь-индуцированной смертности за 2000–2017 годы представлена заболеваниями печени [222], при этом установлен общий тренд на увеличение доли алкоголь-индуцированных причин смерти (к ним в данном исследовании отнесены следующие шифры по МКБ: E24.4, F10, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, K70, K85.2, K86.0, R78.0, X45, Y15) [223].

Корейские исследователи показали, что увеличение употребления алкоголя на 5 стандартных дринков (1 дринк – около 9 грамм этанола) в неделю повышает риск смерти от неопухолевых заболеваний печени, рака верхних дыхательных путей, и хронической алкогольной интоксикации на 60-70% [162].

По данным японских исследователей (999 случаев смерти в Южной части города Осака за 2008-2017 годы с давностью смерти до 48 часов, с результатами определения этанола, возраст от 20 лет и старше), среди случаев ненасильственной смерти, заболевания сердца диагностированы у 50,3% лиц с положительным определением этанола и в 56,3% алкоголь-негативных случаев, а заболевания печени, соответственно, в 42,5% и 27,2% [196].

В 2020 году в Финляндии среди лиц трудоспособного возраста (15–64 лет, общее число смертей в группе – 7604) установлено 1063 алкоголь-ассоциированных причин смерти (заболеваний и отравлений алкоголем), а вклад этих причин в общую смертность составил 3% [185].

В Эстонии [194] исследованы данные 595 судебно-медицинских исследований в случаях смерти мужчин за 2008–2009 годы в возрасте 25-54

лет (46% всех случаев). Детально исследованы 554 случая, в которых имелись четкие указания на отсутствие или наличие признаков алкогольного поражения внутренних органов. В 60% случаев установлены поражения печени (стеатоз, фиброз или цирроз), в 14,1% случаев – острый и хронический панкреатит, в 18,6% – пневмония и/или аспирация желудочного содержимого, в 17,5% – гастрит, в 1,4% – варикозное расширение вен пищевода, в 4,9% – дилятационная кардиомиопатия; в 75% случаев имели место один и больше вышеперечисленных признаков, а в 32% – два и более. Авторы также отмечают, что выявление признаков хронической алкогольной интоксикации в данной группе не было связано с положительными результатами определения этанола и уровнем этанолемии.

В Словакии [142] на основании данных 6131 аутопсий за двенадцатилетний период (1994–2005) выявлен 171 случай смерти женщин с указанием на острую алкогольную интоксикацию с уровнем этанола в крови 2 г/кг и выше. В 36,26% этих случаев причиной смерти была установлена сама алкогольная интоксикация. Максимальные концентрации этанола в крови и наибольшая частота отравлений установлены в возрастной группе 41–50 лет. Среди ненасильственных причин (12%) наиболее часто устанавливались заболевания сердечно-сосудистой системы (82,67%). При этом, наиболее частыми морфологическими находками во всех случаях были поражения печени (выявлены в 49% случаев), а алкогольная кардиомиопатия установлена в 35% случаев; в 22% случаев установлен хронический бронхит.

Среди 1498 случаев смерти вследствие ишемической болезни сердца в возрасте 25–64 лет, установленной по результатам судебно-медицинского исследования за 1993–2007 годы в литовском г. Каунасе, в 8,7% сделан вывод о необходимости коррекции выбора первоначальной причины смерти в пользу алкоголь-ассоциированной [199].

По данным метаанализа Ronksley и соавторов (2011), ежедневное употребление свыше 14,9 г алкоголя ассоциировано с повышением риска развития инсульта и смерти от него [114].

Другие исследования показывают, что более половины случаев внезапной смерти лиц молодого и среднего возраста сопровождаются положительными результатами химико-токсикологических исследований, в четверти случаев они являются основной причиной смерти или участвуют в танатогенезе, при этом именно этанол является наиболее часто определяемым токсикантом [191].

В 2016 году 2,8 миллионов смертей в мире были ассоциированы с употреблением алкоголя, доля таких смертей среди женщин в возрасте 15–49 лет составила 3,8% и 12,2% – среди мужчин [108].

Таким образом, на сегодняшний день злоупотребление алкоголем сохраняет свое значение в существующей модели смертности, особенно среди лиц трудоспособного возраста.

1.3 Современные представления о морфогенезе алкоголь-атрибутивных состояний

1.3.1 Метаболизм этанола и его мишени

Этанол всасывается слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, большая часть – из кишечника (80%), меньшая – из желудка (около 20%). До 10% этанола выводится в неизмененном виде с выдыхаемым воздухом, мочой, потом и калом. Процесс всасывания этанола сопровождается повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника, что приводит к повышению уровня циркулирующих в крови липополисахаридов. Этот процесс усиливается при хронической алкогольной интоксикации также за счет роста грамм-отрицательной флоры в кишечнике. Липополисахариды, доставляемые с кровотоком в печень, активируют Куппферовские клетки, что приводит к выделению цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12). Цитокины Куппферовских клеток инициируют активацию клеток Ито, которые синтезируют коллагены I, III, V типа и ИЛ-8. Длительное воздействие

активирующих систем на клетки Ито приводит к развитию воспаления и фиброза [31].

После всасывания в кровь и переноса в ткани биотрансформация этанола проходит в три этапа: сначала этанол преобразуется в более токсичный ацетальдегид, затем ацетальдегид окисляется ацетальдегиддегидрогеназой с образованием уксусной кислоты, из которой образуется ацетилкоэнзим А, включающийся в цикл Кребса. Кроме того, происходит этерификация этанола жирными кислотами с образованием сложных эфиров. Таким образом, процессы биотрансформации этанола приводят к активации синтеза жирных кислот с одновременным ингибированием их окисления, что приводит к развитию второй составляющей алкогольного поражения печени – стеатоза.

Нарушается белковый обмен в гепатоцитах, развивается гиалиново-капельная дистрофия с накоплением в цитоплазме гепатоцитов гиалиновых телец с одновременным угнетением ферментов, ответственных за их деградацию. Гиалиновые включения могут проявлять аутоантигенные свойства, усиливая таким образом воспаление и развитие фиброза, причем некоторые исследования свидетельствуют о необратимости таких изменений именно при возникновении хронического аутоиммунного воспаления [75].

Окисление этанола обеспечивают три основные системы. Большая часть этанола (75%) метаболизируется ферментом алкогольдегидрогеназой. Алкогольдегидрогеназа наиболее активна в печени, но также присутствует в других органах и тканях человека, в том числе, в пищеводе, желудке и кишечнике, где по последним представлениям запускается первый этап биотрансформации этанола [128]. Особенности экспрессии генов, кодирующих разные классы алкогольдегидрогеназ, ассоциированы с предрасположенностью к развитию зависимости и возможностями организма метаболизировать алкоголь [138].

Вторая система окисления этанола – система цитохрома Р450 (CYP2E1, 10-20%), которая является основным источником активных форм кислорода в клетке [107].

Третий путь биотрансформации этанола представлен каталазной системой (менее 5%). Каталаза присутствует во всех тканях, а также продуцируется кишечной микрофлорой, что является причиной образования ацетальдегида в толстой кишке [163, 172].

Степень вовлеченности всех трех систем зависит от концентрации этанола и частоты употребления. При хронической алкогольной интоксикации система цитохрома Р450 позволяет преобразовать большее количество этанола (до 50%), однако необходимость ее участия в трансформации других токсикантов (в том числе, лекарственных препаратов), может модифицировать их терапевтический эффект или усиливать их гепатотоксичность при одновременном употреблении с алкоголем [229].

Ацететальдегид является наиболее токсичным продуктом метаболизма этанола. При хронической алкогольной интоксикации ферментные системы истощаются, что приводит к усилению токсического действия как ацетальдегида, так и этанола на органы-мишени [5].

Биотрансформация ацетальдегида осуществляется альдегиддегидрогеназой, активность которой определяется в большем числе тканей и органов, чем алкогольдегидрогеназа (печень, почки, скелетные мышцы, миокард и пр.), однако конфигурации степени активности обоих ферментов в различных органах и их отделах может обусловить, например, избыточное локальное накопление токсичного ацетальдегида за счет высокой активности алкогольдегидрогеназы и относительно низкой активности альдегиддегидрогеназы, что приводит к более интенсивному локальному повреждению и развитию алкоголь-ассоциированной патологии. [129].

В головном мозге этанол по современным представлениям окисляется преимущественно каталазой (в экспериментах – около 60% этанола в гомогенатах мозга). Токсические эффекты употребления алкоголя в головном мозге, таким образом, обусловлены как действием этанола периферической крови, так и его локальной трансформацией в ацетальдегид. Активность каталазы и альдегиддегидрогеназы в различных участках головного мозга

неравномерна. При высокой активности каталазы в некоторых нейронах наблюдают низкую активность альдегиддегидрогеназы, что приводит к избыточному накоплению ацетальдегида в данных структурах и их повреждение [25].

Именно с особенностями биотрансформации этанола в головном мозге связывают наступление смерти вследствие отравления этанолом по мозговому типу, когда алкоголь-окисляющие системы мозга не способны метаболизировать этанол и ацетальдегид [55].

1.3.2 Полиморфизм проявлений алкогольной интоксикации

В результате токсического действия этанола и ацетальдегида изменяется биоэлектрическая и метаболическая активность нейронов, что приводит к нарушениям функций нейромедиаторных систем: происходит торможение возбуждающей передачи в системе рецепторов глутамата. Постепенно плотность рецепторов глутамата и их чувствительность компенсаторно возрастают, на молекулярном уровне меняется также состав субъединиц этих рецепторов. Таким образом, при резкой отмене алкоголя может развиваться перевозбуждение глутаматной системы, что является фактором развития зависимости, а также некоторых осложнений, в том числе в отсутствии новых эпизодов интоксикации [129]. Так, алкогольный абстинентный синдром развивается в течение нескольких часов после последнего употребления алкоголя, алкогольный делирий – на 2-3 сутки и продолжается обычно до 72 часов; при отсутствии своевременной терапии дегидратация, гипокалиемия и гипомагниемия приводят к появлению судорог и аритмии. Имеются данные также о возможной декомпенсации проявлений хронического алкогольного поражения органов-мишеней именно в период отмены алкоголя (при кардиомиопатии, циррозе или жировом гепатозе, наряду с коагулопатией и тромбоцитопенией) [198].

Исследования головного мозга у живых лиц с применением компьютерной и магнитно-резонансной томографии показывают, что при хронической алкогольной интоксикации с нарушением функции печени происходит накопление марганца в бледном шаре; уменьшается объем белого вещества вследствие уменьшения интенсивности ремиелинизации и апоптоза клеток глии, в первую очередь в черве мозжечка и лобной доле, параллельно чему происходит увеличение объема субарахноидального пространства [220].

При морфологическом исследовании головного мозга лиц, страдавших хронической алкогольной интоксикацией также наблюдали диффузную энцефалопатию с выпадением нейроцитов и с распространенным глиозом, реже – изменения в черной субстанции, фиброз паутинной оболочки и арахноидит, а также очаги демиелинизации в стволе головного мозга [49].

Несмотря на продолжающиеся исследования молекулярно-генетических факторов, влияющих как на предрасположенность к злоупотреблению алкоголем, так и детерминирующих развитие и тяжесть течения конкретных проявлений алкогольной болезни, современное состояние таких исследований пока не позволяет выработать подход к посмертной диагностике алкогольной болезни с применением молекулярно-генетических методов [161].

Одним из элементов системного поражения при злоупотреблении этанола являются нарушение функции сосудистой стенки. Последние исследования показывают, что тяжесть поражения сосудов ассоциирована с прижизненно установленными стадиями алкогольной болезни; наблюдают неравномерную атрофию клеток эндотелия сосудов, стаз и сладжи эритроцитов [29]. Этанол оказывает токсическое действие на эндотелиоциты, разрушает связи между ними, что способствует развитию дисфункции эндотелия, нарушению проницаемости стенок сосудов, в том числе, гемато-энцефалического барьера, что усугубляет токсическое действие метаболитов этанола [181].

В сердце вследствие прямого токсического действия ацетальдегида происходит разрушение клеточных мембран. В результате в кардиомиоцитах происходит утечка ионов калия, магния и фосфора с одновременным повышением концентрации ионов кальция, нарушается внутриклеточный метаболизм [38]. Токсическое действие этанола на сердце приводит к развитию энергетического дефицита и увеличению потребности миокарда в кислороде. Включение компенсаторных механизмов обуславливает появление очагов некроза и накопление липидов, таким образом развиваются миокардиодистрофия и атрофия миокарда [19].

К наиболее часто встречающимся алкогольным поражениям системы кровообращения относится алкогольная кардиомиопатия – в той или иной степени ее морфологические проявления могут встречаться практически у каждого человека, регулярно употребляющего алкоголь. L. Laonigro и соавторы показали, что риску развития алкогольной кардиомиопатии подвержены мужчины и женщины, употребляющие более 90 грамм в день в течение более 5 лет [96]. Другой группой ученых установлено, что среди женщин любой уровень и характер потребления алкоголя повышает риск развития алкогольной кардиомиопатии [200].

При алкогольной кардиомиопатии значительно нарушается возбудимость миокарда и повреждается сократительный аппарат сердечной мышцы [77]. Миокард левого желудочка истончается, развивается компенсаторная дилатация его полости, что наряду с потерей сократительной функции может привести к фатальной аритмии или тромбоэмболическим осложнениям [56].

У пациентов, страдающих алкогольной кардиомиопатией, риск злокачественной желудочковой аритмии выше, чем среди пациентов, страдающих дилатационной кардиомиопатиями [173]. Смертность у пациентов с алкогольной кардиомиопатией без полного отказа от злоупотребления в четырехлетний период составляет 50% [121]. По другим

данным, в период 2,08–6,52 лет смертность среди таких пациентов составила 27,7% [218].

Следует отметить, что дифференциальная диагностика отдельных видов кардиомиопатий в отсутствии прижизненно установленного диагноза и анамнестических сведений крайне затруднительна. Так, например, на гистологическом уровне подтверждено отсутствие отличий в степени фиброза при алкогольной и неалкогольной кардиомиопатиях [156].

Недооценка анамнестических сведений об избыточном употреблении алкоголя и сложность их оценки может отразиться на выборе неалкогольной причины при внезапной смерти. В таких случаях при наступлении смерти по сердечному типу суждение об алкогольном генезе смертельной аритмии может основываться также на наличии признаков алкогольного поражения печени, по степени которого можно косвенно высказаться о характере прижизненного употребления этанола и соответствующей ему степени поражения сердца [213].

В почках нарастают дисциркуляторные нарушения, связанные с изменением проницаемости сосудов [76]. Явления стеатоза и нарушения белкового обмена усиливаются за счет поражения проксимальных канальцев почек при прямом токсическом действии выводимого из организма этанола, а клубочки почек повреждаются вторичными продуктами – комплексами, которые образуются при появлении алкогольного гиалина [47, 90, 94].

При злоупотреблении алкоголем нарушается синтез белка, а его деградация в скелетных мышцах становится более интенсивной, что приводит к активации воспаления и дальнейшей атрофии мышечной ткани [209, 110].

Особое место в системных эффектах этанола занимает рабдомиолиз. Разрушение мышц при алкогольной интоксикации может развиваться как результат прямого токсического действия этанола на мышечную ткань, как следствие развития судорожного синдрома, как результат нарушения кровоснабжения и иннервации, а также при влиянии внешних факторов, часто сопутствующих тяжелому опьянению или при совокупном влиянии всех

перечисленных факторов (длительная иммобилизация при бессознательном состоянии, неадекватная физическая нагрузка в условиях голодания, травмы и т. д.) [84]. В свою очередь, поступление продуктов разрушения мышечной ткани в кровоток приводит к миоглобинурии с повреждением канальцев почек, развитием водно-электролитных нарушений и системного воспалительного ответа [202, 136].

В полости рта развивается атрофия слизистой оболочки с ее лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией, наблюдаются участки гиперплазии эпителия с гиперкератозом и акантозом, что может обуславливать развитие инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований [143].

В желудочно-кишечном тракте этанол оказывает стимулирующее действие при выработке соляной кислоты, что приводит к ее агрессивному действию на слизистые оболочки, развитию воспаления, атрофического гастрита и язв, что усугубляется рвотой и нарушением эвакуации желудочного содержимого [8, 33].

В легких этанол приводит к нарушению альвеоло-капиллярной проницаемости, аэрогематического барьера, к повреждению и атрофии мерцательного эпителия и нарушению продукции бронхиального секрета и сурфактанта, что наряду с нарушением рвотного и кашлевого рефлексов делает их более восприимчивыми к развитию инфекционных заболеваний, отека, эмфиземы, хронической обструктивной болезни легких [1]. Компоненты алкогольных напитков, по мнению ряда авторов, могут способствовать высвобождению гистамина из тучных клеток и провоцируют или ухудшают течение бронхиальной астмы [165].

Помимо прямого токсического действия этанола, изменения в поджелудочной железе при хронической алкогольной интоксикации связывают с нарушением эвакуации панкреатического сока за счет отека дуоденального сосочка в стенке двенадцатиперстной кишки и повышения содержания белка в секрете. В результате развивается застой, панлобулярные

некрозы и воспалительная инфильтрация ткани железы, что может приводить к поражению островкового аппарата и инсулярной недостаточности [18]. Нарушение проницаемости сосудов сопровождается многочисленными кровоизлияниями в паренхиме и строме железы.

Поражение периферической нервной системы развивается в результате прямого токсического действия этанола и его метаболитов, которое усугубляется нарушением всасывания и трансформации тиамина и утилизации глюкозы [60].

Морфологическим субстратом периферической алкогольной полинейропатии является преимущественно аксональная дегенерация и демиелинизация, которые проявляются гиперестезией или парестезиями, судорогами и парезами [7].

Развивается автономная дисфункция в виде отеков, тахикардии, ортостатической гипотензии, нарушением окраски кожи, эректильной дисфункции [111]. Одним из проявлений автономной дисфункции является нарушение вегетативной иннервации сердца, причем такой эффект алкоголь оказывает как на ее симпатическую часть (подъем давления), так и на парасимпатическую (увеличение частоты сердечных сокращений) [209].

В крови под воздействием алкогольной интоксикации наблюдаются гематологические сдвиги и нарушения свертывающей системы, как в эксперименте [15], так и при наблюдении за пациентами [21]. С длительным употреблением алкоголя повышается агрегация тромбоцитов [34], что чаще наблюдают при алкогольной нефропатии [78].

За счет поражения костного мозга увеличивается объем эритроцитов, уменьшается число лейкоцитов (в основном, нейтрофилов) и тромбоцитов [95]. Дефицит фолиевой кислоты приводит к росту числа незрелых форм, при нарушении обмена железа появляются сидеробласты, развивается анемия [117, 5].

Острая интоксикация алкоголем вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к повышению

продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и глюкокортикоидов, а при хронической интоксикации снижается базальный уровень АКТГ; злоупотребление у женщин связано с нарушением менструального цикла, ановуляцией, повышенным риском самопроизвольных абортов, снижением овариального резерва и ранней менопаузой; у мужчин злоупотребление алкоголем связано со снижением уровня тестостерона, объема спермы, количества сперматозоидов, их подвижности, гипогонадизмом; как у мужчин, так и у женщин наблюдают повышение уровня пролактина; помимо вышеуказанных изменений в ткани поджелудочной железы, этанол повышает периферическую чувствительность тканей к инсулину [197, 102, 145]. При введении больших доз алкоголя в эксперименте наблюдали повышение уровня T_4 и ТТГ в сыворотке [39]

Экспериментально подтверждено, что длительное злоупотребление алкоголем ведет к нарушению функции макрофагов, аномальной адгезии нейтрофилов и лейкоцитов; этанол модулирует продукцию воспалительных цитокинов, что способствует восприимчивости организма лиц с злоупотреблением алкоголя к инфекциям и более тяжелому их течению; в циркулирующей крови снижается уровень лимфоцитов, уменьшается их размер и число клеток в тимусе, селезенке и лимфоузлах, а также снижается способность к пролиферации и дифференцировке при антигенном воздействии; увеличивается выработка иммуноглобулинов [216, 106, 205, 187, 177].

1.3.3 Коморбидность при алкоголь-индуцированной патологии

Увеличение продолжительности и качества жизни отражается в изменении структуры заболеваемости и смертности: происходит накопление хронических заболеваний в популяции, а значит и рост числа коморбидных состояний, когда трудно отдать предпочтение одному из них как ключевому

звену в танатогенезе, а пусковые механизмы для развития смертельных осложнений могут быть незначительными.

В США в отделениях неотложной помощи, 24–31% всех поступающих пациентов и до 50% пациентов с тяжелыми травмами имеют проблемы с алкоголем [203]. В России в реанимационных отделениях пациенты с алкоголь-ассоциированными состояниями также могут занимать до четверти коек, но при этом летальность при неотложных алкоголь-ассоциированных состояниях составляет 16%, а в первые сутки умирают около трети таких пациентов [11].

В условиях хронической алкогольной интоксикации (даже без установленного диагноза зависимости) могут развиваться различные церебральные поражения, картина течения которых полиморфна и индивидуальна для каждого пациента [50].

Еще в 1961 году А.В. Алякритская отмечала, что при наличии хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, смерть при употреблении алкоголя может наступить и при концентрациях этанола ниже 3 ‰ [6]. Однако дискуссия о роли потребления алкоголя при смерти от сердечно-сосудистых заболеваний продолжается [133].

В клинической практике достаточно хорошо изучены патофизиологические механизмы влияния алкоголя на развитие соматической патологии [93]. При хронической интоксикации алкоголь оказывает аритмогенный эффект, который обусловлен повышением симпатического тонуса в связи с постоянной циркуляцией и ростом уровня норадреналина, электролитными нарушениями, миокардиосклерозом, нарушениями проводимости (замедление внутрипредсердной проводимости, укорочение рефрактерного периода, отрицательное инотропное действие вследствие ингибирования кальциевых каналов). Фибрилляция предсердий чаще возникает в период отмены, удлиняется интервал QT.

Кроме того, установлено, что риск развития фибрилляции предсердий при приеме алкоголя значительно выше у лиц старше 55 лет с хроническими

заболеваниями сердечно-сосудистой системы и диабетом [105], а также у страдающих пароксизмальной фибрилляцией предсердий [99] и ишемической болезнью сердца за счет увеличения массы левого желудочка [101]. В исследованиях, посвященных морфологии сердечной мышцы при злоупотреблении алкоголем, подтверждены явления перестройки миокарда, в том числе, протекающие бессимптомно [124].

Некоторые исследователи на основании ретроспективного анализа предлагают рассматривать употребление токсических субстанций, в том числе и алкоголя, как главный фактор риска внезапной сердечной смерти [219]. Однако применительно к судебной медицине такие данные могут создавать необходимость проведения дополнительной дифференциальной диагностики уже среди таких токсических субстанций, что также затруднительно при отсутствии анамнестических данных и специфичных признаков.

А.Е. Мальцевым и соавторами проведен анализ частоты встречаемости макроскопических признаков ишемической болезни сердца и отравления этанолом по данным 400 заключений (200 случаев смерти от ишемической болезни сердца и 200 отравлений этанолом), при этом выявленные признаки были разделены на группы, относительно ишемической болезни сердца: 1) изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и признаки быстрой смерти; 2) периодически встречающиеся признаки и не имеющие диагностического значения при ишемической болезни сердца. Следует отметить, что во 2 группу был отнесен и кардиосклероз [54].

В то же время, при наличии хронических заболеваний системы кровообращения, таких как ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь, отечественными исследователями были достигнуты существенные результаты в формировании пула диагностических критериев, позволяющих с определенной точностью дифференцировать, какая именно нозология сыграла наиболее существенную роль в наступлении смерти в конкретных случаях – болезни системы кровообращения или хроническая алкогольная интоксикация и отравление этанолом. Так, Н.В. Власовой и О.Г. Асташкиной

было предложено оригинальное двухуровневое правило дифференциальной диагностики ишемической болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии [13, 14].

Вместе с тем, продолжается изучение модифицирующего влияния употребления алкоголя на течение и декомпенсацию хронической ишемической болезни сердца. Показано, что классическая картина хронической ишемической болезни сердца при алкогольной интоксикации может меняться в сторону сглаживания и скрытого течения эпизодов сердечной недостаточности за счет анальгезирующего действия этанола [62].

Несколькими независимыми исследованиями подтверждено явление повышения артериального давления в результате потребления алкоголя в высоких дозах [97]. При этом имеются сведения, что данному явлению в большей степени подвержены мужчины старших возрастных групп [132]. Устоявшееся мнение о том, что потребление алкоголя снижает уровень холестерина и поэтому имеет и положительные эффекты, опровергается результатами исследования, которое показало, что описанный эффект снижения уровня холестерина стабилен во всех возрастных группах, в то время как роль регулярного употребления алкоголя в развитии гипертензии с возрастом, напротив, возрастает [109, 228].

Показано, что при прогнозе 27-летней выживаемости злоупотребление алкоголем лицами с артериальной гипертензией в 1,9 раз увеличивает риск смерти от всех причин [79].

В.А. Люсовым и соавторами приведены сведения о корреляции показателей заболеваемости алкоголизмом и уровнем смертности от болезней системы кровообращения, подчеркивается существенный вклад алкоголизации в наступление смерти от болезней системы кровообращения, в том числе, ввиду широкого распространения употребления алкогольсодержащих напитков из непищевого сырья [40].

В настоящее время установлена прямая связь между потреблением алкоголя и риском развития некоторых видов злокачественных

новообразований, таких как злокачественные новообразования верхних отделов пищеварительного тракта, печени, в меньшей степени – толстой кишки и молочной железы; установлены патофизиологические механизмы этого явления [190].

Показано, что 4,1% новых случаев рака в 2020 году в мире связаны с злоупотреблением алкоголем, чаще всего это рак пищевода, печени, молочной железы [150]. Повреждение клеточных мембран, ДНК, развитие воспаления, иммуносупрессии и изменение микробиома рассматриваются как ключевые механизмы алкоголь-индуцированного канцерогенеза при колоректальном раке [178].

Исследования в данном направлении продолжаются работами по установлению значимого уровня злоупотребления алкоголем для развития рака [104].

Показано, что внезапная смерть лиц, длительно злоупотреблявших алкоголем и страдавших панкреатитом, в посмертной диагностике может вызвать сложности с интерпретацией уровня этанола: при развитии острого панкреатита, данные лица могут употреблять алкоголь для снятия болевого синдрома, в то время как у них развивается панкреонекроз и в таком случае граница между потенциально фатальными проявлениями панкреонекроза и отравления этанолом стирается, несмотря на летальную концентрацию этанола в крови [141].

Хотя типичные изменения в ткани печени встречаются довольно часто при злоупотреблении алкоголем, полная картина алкогольной болезни печени также развивается не у всех хронических потребителей, а отдельные исследования показываю высокую степень зависимости развития алкогольной болезни печени от типа диеты и состояния микрофлоры [169].

Уже в ранний период изучения алкоголь-ассоциированной патологии, ученые отмечали, что хроническая интоксикация истощает ресурсы организма, делает его более восприимчивым к любым инфекционным агентам, о чем мы уже писали выше. Одним из примеров такого влияния является

усугубление течения туберкулеза при употреблении алкоголя и низкая устойчивость к нему у хронических потребителей. Так, в одном из исследований показано, что у пациентов при сочетании туберкулеза с алкоголизмом наблюдалось прогрессирование туберкулезного процесса с летальным исходом в 52,6% наблюдений, а развитие полиорганной недостаточности пораженных алкогольной болезнью органов – в 21% [85].

Некоторые элементы патогенеза алкогольной болезни могут быть обусловлены совместным приемом алкоголя с лекарственными средствами. С одной стороны, злоупотребление приводит к вышеперечисленным изменениям в системах, с другой стороны, сам по себе этанол и продукты его метаболизма при взаимодействии с лекарственными средствами может приводить к взаимному усилению токсического эффекта и повышает частоту нежелательных реакций [2], что также необходимо учитывать при наличии коморбидной патологии.

1.4 Маркеры алкогольной интоксикации

Традиционно базовым лабораторным исследованием для установления факта употребления алкоголя является определение этанола в биоматериале от трупа. На современном этапе судебная химия в отношении определения этанола располагает обширными данными о его фармакокинетике и фармакодинамике, которые позволяют корректировать суждения о степени опьянения, потребленной дозе и сроках, прошедших с момента употребления алкоголя.

Известно, что более высокие концентрации этанола при употреблении одинаковых доз и прочих равных условиях определяются у лиц с низкой массой, высоким индексом массы тела, у лиц женского пола, при быстром употреблении, при употреблении на пустой желудок, при употреблении более крепких напитков, при низкой скорости печеночного кровотока, при употреблении веществ, активирующих пилорический сфинктер, и при

наличии операций на желудке в анамнезе. В то же время, употребление алкоголя во время или после приема пищи, курение и употребление веществ, задерживающих опустошение желудка, ведут к определению этанола в более низких концентрациях [167].

Дополнены и пересмотрены показатели скорости элиминации этанола, впервые предложенные Видмарком, при различных условиях. Наименьшая скорость элиминации отмечена при дисфункции печени, а также у приверженцев низкобелковой диеты и при лечении ингибитором алкогольдегидрогеназы. Немного быстрее элиминируется этанол при употреблении «средних» доз алкоголя и у здоровых лиц, и быстрее всего – при злоупотреблении в тяжелой форме в течение дней и недель, а также у лиц, генетически предрасположенных к быстрой элиминации этанола и при наличии факторов, обуславливающих гиперметаболизм – травм, гипертироидизма и т.п.

Решение проблемы диагностики алкоголь-ассоциированных заболеваний и состояний на современном этапе в клинической медицине лежит в области поиска наиболее специфичных и чувствительных индикаторов или их сочетаний [147].

Потенциальные кандидаты-биомолекулы могут отражать паттерны употребления алкоголя, а также наличие кумулятивного эффекта при длительном употреблении, что может иметь на наш взгляд большое значение для случаев скоропостижной смерти от алкоголь-ассоциированных заболеваний, которые необходимо дифференцировать от других возможных причин. Во-первых, часть больных может отказаться от привычного употребления в период развития тяжелых осложнений, то есть к моменту наступления смерти период абстиненции может достигнуть уровня, когда исследование уровня этанолемии неинформативно, однако биомаркеры, напротив, могут свидетельствовать о тяжелом поражении алкогольного генеза. Во-вторых, другая группа, напротив, может продолжать привычное употребление алкоголя, который может быть обнаружен посмертно – в такой

ситуации определение биомаркеров может помочь эксперту более точно высказаться о наличии связи между смертельным исходом и хроническим или острым токсическим действием алкоголя [184].

Терапия алкоголизма и отравлений этанолом в практике врачей стационаров потребовала разработки методик, которые могут дать достоверные критерии для установления факта отравления или абстиненции у хронических потребителей как для выбора тактики, так и для контроля приверженности пациента лечению. Кроме того, такие методики требуются и для определения тяжести алкогольных висцеропатий. Такая необходимость обусловила появление спектра лабораторных тестов для выявления биомаркеров-индикаторов острой и хронической алкогольной интоксикации. На сегодня панель биомаркеров все еще находится в разработке, проводятся мультицентровые исследования для выявления кандидатов в биомаркеры и их валидации [188]. Помимо обнаружения самого этанола в крови, наибольшей специфичностью обладает определение для острой интоксикации его метаболитов: этилглюкуронида и этилсульфата; карбогидрат-дефицитного трансферрина (КДТ) и фосфатидилэтанола – для хронической. Меньшей специфичностью обладают такие маркеры, как гаммаглутаминтрансфераза (ГГТ), средний объем эритроцита, аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ). Кроме того, в качестве индикаторов могут использоваться этиловые эфиры жирных кислот (метаболиты этанола), антитела к ацетальдегид-белковым комплексам и алкогольному гиалину, коферменты, бета-гексозаминидаза и др. [151].

Определение таких маркеров, как ацетальдегид, этилглюкуронид и этилсульфат позволяет детектировать включение конкретных этапов метаболизма этанола в организме. Из этого следует, что для оценки и интерпретации результатов этих исследований необходимо устанавливать источник этанола, то есть исключать эндогенный этанол, влияние микробной флоры и развития трупных изменений на метаболизм этанола. Этилглюкуронид образуется в печени при конъюгации этанола с

глюкуроновой кислотой, что позволяет организму метаболизировать этим путем до 0,06% употребленного этанола. Первые эксперименты с посмертной детекцией этилглюкуронида проведены в 1999 году, этлглюкуронид определяли в сыворотке, моче, жировой ткани, печени, головном мозге и спинномозговой жидкости [123].

Данный метаболит наряду с этилсульфатом определяется моче в течение 1-5 дней после употребления, в сыворотке крови до 36 часов, в волосах и ногтях – в течение месяцев [17].

К настоящему времени известно, что этилглюкуронид посмертно определяется только при прижизненном употреблении этанола, однако показано, что этот метаболит нестабилен в условиях развития трупных изменений [210]. Этилсульфат менее подвержен действию бактериальной флоры в посмертном периоде [164].

Ацетальдегид обладает высокой активностью и связывается с белками, образуя аддукты, к которым, в свою очередь, вырабатываются антитела, определяемые в течение 1-3 недель в крови и иммуногистохимическими методами в тканях [179]. В экспериментах на животных показано, что процесс образования аддуктов может быть звеном в патогенезе нейротоксичности при злоупотреблении алкоголем [139], то есть, определение антител к аддуктам ацетальдегида является как маркером злоупотребления, так и маркером наличия соматической алкоголь-ассоциированной патологии. Недавние исследования показывают, что уровень антител к аддуктам ацетальдегида может отражать генетически детерминированные особенности метаболизма, связанные с активностью фермента альдегиддегидрогеназы [112]. Таким образом, определение уровня специфических антител перспективно с точки зрения диагностики патологических изменений при злоупотреблении этанолом, однако в условиях отсутствия возможности исследования генетического профиля может давать ложноположительные результаты при суждении о характере злоупотребления.

Фосфатидилэтанол некоторыми авторами предлагается как наиболее перспективный маркер для прижизненной диагностики употребления этанола и является 100%-специфичным маркером (чувствительность для живых лиц составляет 94–100%, максимум концентрации достигается в течение 8 часов, маркер может быть определен в течение 28 дней после последнего приема алкоголя и повышается даже при однократном употреблении алкоголя) [80]. Однако в посмертных образцах происходит новообразование этого маркера, поэтому он не рекомендован для посмертной диагностики алкоголизации [189].

Помимо продуктов метаболизма этанола, весьма информативны исследования комплекса алкогольокисляющих ферментов в ткани головного мозга – алкогольдегидрогеназ, альдегиддегидрогеназ и др., но их определение требует применения иммуногистохимических методов [58].

АЛТ представлена преимущественно в гепатоцитах, а АСТ также присутствует в сердце, скелетной мышце, почках и головном мозге; при хроническом злоупотреблении алкоголем наблюдается увеличение коэффициента де Ритиса (отношение активности АСТ к АЛТ) в связи с тем, что алкоголь ингибирует активность АЛТ одновременно с интенсивным высвобождением АСТ в кровоток; эти показатели преимущественно несут информацию о степени поражения печени, нежели о характере злоупотребления [186].

Гаммаглютамилтрансфераза – гликопротеин, представленный в почках, печени и головном мозге, играет ключевую роль в метаболизме глутатиона и в регуляции оксидативного стресса [125]. Повышение активности этого фермента является более чувствительным маркером злоупотребления алкоголем, чем АЛТ и АСТ [227]. Также показано, что развитие жировой трансформации печени связано с повышением уровня гаммаглутамилтрансферразы [122]. Посмертная ГГТ сохраняет стабильность в сыворотке крови и отражает антемортальный уровень [148].

Карбогидрат-дефицитный трансферрин – фракция сывороточного трансферрина, которая увеличивается при злоупотреблении алкоголя, является одним из наиболее специфичных маркеров, но отличается низкой чувствительностью [208].

В мультицентровом исследовании Katherine M. Conigrave и соавторов приведены данные о чувствительности и специфичности непрямых КДТ, АСТ, ГГТ: показано, что наиболее высокую чувствительность и специфичность демонстрирует сочетание тестов КДТ и ГГТ [127].

Существуют пороговые ежедневные дозы употребляемого алкоголя для определения значимого уровня повышения показателей, и такие дозы составляют 40-60 грамм для карбогидрат-дефицитного трансферрина и превышают 80 грамм для ГГТ, АСТ и АЛТ и среднего корпускулярного объема эритроцитов в течение нескольких недель (стандартные единицы-дозы алкоголя составляют 8-14 грамм этанола, то есть, приведенный пороговый уровень ежедневного употребления соответствует 10-5,7 стандартным дозам и тяжелому злоупотреблению) [134].

Многофакторный анализ результатов судебно-медицинских исследований в Эстонии (595 случаев смерти мужчин в возрасте 25-54 лет за январь 2008 – сентябрь 2009 года), дополненный опросом родственников, показал, что в группах с различными паттернами употребления алкоголя на протяжении года имеются статистически значимые отличия ($p < 0,001$) в посмертно определяемых уровнях гаммалутамилтрансферразы: у лиц, ежедневно или почти ежедневно употреблявших алкоголь, средний уровень активности гаммаглутамилтрансферразы составил 193 Ед/л, у лиц, употреблявших алкоголь 1-4 раза в неделю – 69 Ед/л, у употреблявших 3 раза в месяц и реже – 77 Ед/л, у лиц, не употреблявших алкоголь – 69 Ед/л [98].

Таким образом, проведенный анализ современной литературы показал, что эпидемиологический вклад предшествующей смерти хронической алкогольной интоксикации в наступление смерти не изучен в полной мере, в частности, в московской популяции. Также, несмотря на длинную историю

посмертного определения маркеров употребления алкоголя, до сих пор не существует единой схемы интерпретации полученных данных. Разнообразие подходов к интерпретации результатов прямого определения этанола в крови позволяет высказаться о том, что обнаруженные концентрации этанола сами по себе не могут являться единственными критериями для установления смертельного отравления и требуют дополнительного подтверждения либо уточнения схемы посмертной дифференциальной диагностики.

В России вышеуказанные проблемы имеют свои особенности. Во-первых, это связано с историко-социальными факторами последних десятилетий XX века, которые отразились в «сверхсмертности» населения трудоспособного возраста, не в последнюю очередь связанной с ростом потребления алкоголя. Во-вторых, в этой возрастной группе среди причин смерти традиционно преобладают болезни системы кровообращения, под которыми могут скрываться стигматизированные алкоголь-ассоциированные причины. В-третьих, существующие представления о региональных «паттернах» употребления алкоголя требует уточнения критериев диагностики злоупотребления алкоголем для конкретной (в нашем случае – московской) популяции.

Вышеуказанные факторы в совокупности и определяют необходимость дальнейшего исследования эпидемиологии и морфологических и лабораторных признаков алкогольной интоксикации с определением наиболее достоверных маркеров и развитием методологии статистического учета алкоголь-ассоциированной патологии, что и послужило поводом для проведения настоящего диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Настоящее исследование было проведено в период 2018-2024 гг. на базе Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы».

Для решения поставленных задач нами были созданы и исследованы базы данных, а также самостоятельно проведены дополнительные исследования.

Объектами исследования являлись 189189 электронных версий заключений эксперта и заключений специалиста, оформленных по результатам судебно-медицинских экспертиз и судебно-медицинских исследований трупов, проведенных в ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения Москвы» с 2016 по 2023 гг. (из них самостоятельно проведены 353 судебно-медицинские экспертизы и исследования трупов), 230 гистологических препаратов сердца, данные из базы электронных систем учета (статистические карты с 2018 по 2023 гг. и электронные журналы с 2016 по 2023 гг.).

В данной работе использован метод сплошной выборки, т.е. выбраны все случаи судебно-медицинского исследования и экспертизы трупа, затем при обработке изучаемых материалов исключены случаи, в которых не было данных, соответствующих задачам и целям данной работы.

Для реализации этого подхода мы разработали программу для анонимизированного и автоматического извлечения сведений из текста заключения судебно-медицинского исследования/экспертизы трупа. Алгоритм реализован на языке Python с использованием регулярных выражений. Архив электронных версий заключений конвертировали из формата документов MS Word в простой текстовый файл (.txt). Из каждого файла извлекалась информация о регистрационном номере случая, проведении исследования на алкоголь, его качественном и количественном

результате в крови, моче, почке и мышце, о наличии жировой дистрофии печени, записях в медицинском свидетельстве о смерти, датах вскрытия, смерти и рождения (для неопознанных трупов – сведения об ориентировочном возрасте). К полученным данным добавляли данные из базы электронных систем учета (в наличии – с 2018 года): место смерти, округ обнаружения трупа.

Из сформированной базы исключали случаи, когда вскрытие трупа не проводилось, эксгумации, повторные вскрытия после патологоанатомического исследования, исследования частей тела, случаи, когда причина смерти не была установлена, исследования плодов, новорожденных, детей до 15 лет.

Все случаи для дальнейшего эпидемиологического исследования (100669) распределены по пятилетним возрастным группам (таблица 2.1), в соответствии с методическими рекомендациями Департамента здравоохранения города Москвы на основании шифров в медицинских свидетельствах о смерти случаи идентифицировали как алкоголь-ассоциированные (E24.4, F10-F10.9, G31.2, G40.5, G62.1, G72.1, I42.6, K20, K22.1, K29.2, K52.1, K70.0-K70.4, K70.9, K86.0, K85.2, P04.3, Q86.0, T51.0-T51.3, T51.8, T51.9, всего 6709) и случаи без алкоголь-ассоциированной патологии (прочие шифры).

Таблица 2.1 – Распределение исследованного материала для эпидемиологического исследования

Возрастные группы (годы)	Пол	2016	2017	2018	2019	2020
15-19	Мужчины	84	107	131	152	119
	Женщины	31	37	47	72	48
20-24	Мужчины	179	219	233	313	269
	Женщины	59	54	81	63	79
25-29	Мужчины	379	499	483	458	430
	Женщины	98	107	108	94	107
30-34	Мужчины	684	736	849	898	857
	Женщины	152	146	182	203	209
35-39	Мужчины	886	938	1166	1250	1182
	Женщины	219	232	270	270	267

40-44	Мужчины	889	1034	1232	1365	1383
	Женщины	228	257	312	324	316
45-49	Мужчины	799	993	1199	1298	1355
	Женщины	222	256	313	361	381
50-54	Мужчины	1047	1091	1290	1284	1331
	Женщины	269	298	358	329	361
55-59	Мужчины	1274	1357	1632	1467	1606
	Женщины	385	399	493	512	452
60-64	Мужчины	1087	1160	1418	1476	1512
	Женщины	373	417	499	503	558
65-69	Мужчины	875	939	1036	985	1135
	Женщины	490	530	578	585	625
70-74	Мужчины	518	573	703	772	884
	Женщины	376	436	521	622	764
>75	Мужчины	1648	2369	1886	1826	2059
	Женщины	3572	3855	3927	3943	4146
Всего	Мужчины	10349	12015	13258	13544	14122
	Женщины	6474	7024	7689	7881	8313
	Все случаи	**16823**	**19039**	**20947**	**21425**	**22435**

На первом этапе провели эпидемиологическое исследование:

1) анализировали показатели смертности в группах методом расчета показателей рядов динамики (абсолютный прирост, темп роста и темп прироста);

2) для формирования портрета погибших и умерших в г. Москве от алкоголь-ассоциированной патологии анализировали половозрастную структуру алкоголь-ассоциированной патологии; место смерти и округ обнаружения (случаи за 2018-2020 годы);

3) для изучения взаимосвязи учета случая как алкоголь-ассоциированного с посмертными обнаружением этанола изучали уровни этанолемии при различных причинах смерти (этанол обнаружен в 29% случаев, когда исследование проводилось, 24821/85129).

На втором этапе проведено исследование 70 случаев смерти в стационаре (2020 год, 26/70 – с алкоголь-ассоциированными причинами смерти), для каждого случая извлечены дополнительные сведения:

1) результаты лабораторных исследований – прижизненных (при поступлении в стационар и последние дни перед наступлением смерти (при длительной госпитализации)) и посмертных: активность АЛТ, АСТ, ГГТ,

уровни белка, глюкозы, амилазы, мочевины, креатинина, только прижизненно – лейкоцитов;

2) рост и масса трупа (окружность груди), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ);

3) данные о наличии ВИЧ-инфекции и туберкулеза, результатах определения наркотиков;

4) данные об обстоятельствах обнаружения/госпитализации, связанных с алкоголизацией;

5) данные о характере (запой, злоупотребление) и общей длительности алкоголизации из медицинских документов;

6) данные о последней алкоголизации (тип и количество напитка) и суточной толерантности (л водки/пива);

7) информация о длительности периода абстиненции до госпитализации;

8) судебно-медицинский диагноз и заключительный клинический диагноз;

9) срок госпитализации;

10) данные о наличии в медицинских документах зафиксированной клиники бреда, галлюцинаций; развития судорог; наличии когнитивного дефицита;

11) артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении в стационар (устанавливалась гипотония/гипертония/атония при поступлении);

12) уровень сознания при поступлении в стационар;

13) установление судебно-медицинским экспертом наличия повреждений;

14) непосредственная причина смерти;

15) для каждого случая проводился анализ по карте физических признаков хронической алкогольной интоксикации «сетка LeGo» [86] (Приложение 1).

По каждому показателю проводилось сравнение двух групп по признакам наличия алкоголь-ассоциированной патологии и сведений об алкоголизации в медицинских документах, выявляли признаки, по которым группы отличались. Случаи с прижизненными сведениями об алкоголизации, но без зафиксированной алкоголь-ассоциированной патологии в медицинском свидетельстве о смерти анализировали для установления прижизненной гипердиагностики алкоголизации и выявления причин гиподиагностики при судебно-медицинском исследовании.

На третьем этапе для установления диагностической ценности посмертных маркеров злоупотребления алкоголем, применяли методы машинного обучения – градиентный бустинг CatBoost (реализован на языках Python и R в открытой программной библиотеке) [67]. Выбор данного алгоритма обусловлен объемом выборки (на данном этапе использованы результаты судебно-медицинских исследований с проведенным биохимическим исследованием отобранных маркеров за 2019-2023 – 1432 случая), наличием зависимостей между отдельными признаками, нелинейной связью между значениями отдельных признаков и зависимой переменной (алкоголь-ассоциированная причина смерти) и несбалансированностью классов (247/1432). Результаты обучения модели оценивали с помощью построения ROC-кривой, матрицы несоответствий, f1-меры, показателей Precision, Recall (объяснение дано в соответствующей главе настоящей диссертации), специфичности. Интерпретацию использования моделью конкретных признаков для предсказания исследовали с помощью аппроксимации векторов Шепли, реализованной в открытой программной библиотеке SHAP.

На четвертом этапе для совершенствования алгоритма диагностики алкоголь-ассоциированной патологии проведено самостоятельное судебно-медицинское исследование 22 трупов лиц, умерших от алкоголь-ассоциированной патологии (12) и от других причин (10).

В первую группу вошли случаи: хроническая алкогольная/экзогенная интоксикация с преимущественным поражением сердца (4), отравление этанолом и морфином (3), отравление метадоном и этанолом (1), закрытая черепно-мозговая травма (1), закрытая травма шеи (1), отравление метадоном (2); во вторую группу: сочетанная травма (2), неалкогольная кардиомиопатия (2, гипертрофическая, аритмогенная), колото-резаное ранение с повреждением сердца (1), отравление метадоном (2), отравление анальгином (1), хроническая ишемическая болезнь сердца (1), асфиксия (1).

В каждом случае от трупа направлялись объекты для проведения биохимического исследования (сыворотка крови для определения активности АСТ, АЛТ, ГГТ); судебно-химических исследований (кровь и моча и/или мышца, почка – для определения наличия и концентрации спиртов), судебно-гистологического исследования – кусочки внутренних органов в зависимости от наличия патологических изменений; на судебно-гистологическое исследование – 9 кусочков сердца с поперечного среза (рисунок 2.1), для чего использована модифицированная схема вырезки кусочков сердца согласно рекомендациям проф. C. Basso и соавторов [153]. Модификация заключалась в заборе кусочков на уровне сердечных клапанов с захватом ткани как предсердий, так и желудочков, что позволяет включить в срез информативные участки проводящей системы сердца. Также на судебно-гистологическое исследование направлялись в каждом случае кусочки внутренних органов (головного мозга, сердца, печени, почки, поджелудочной железы).

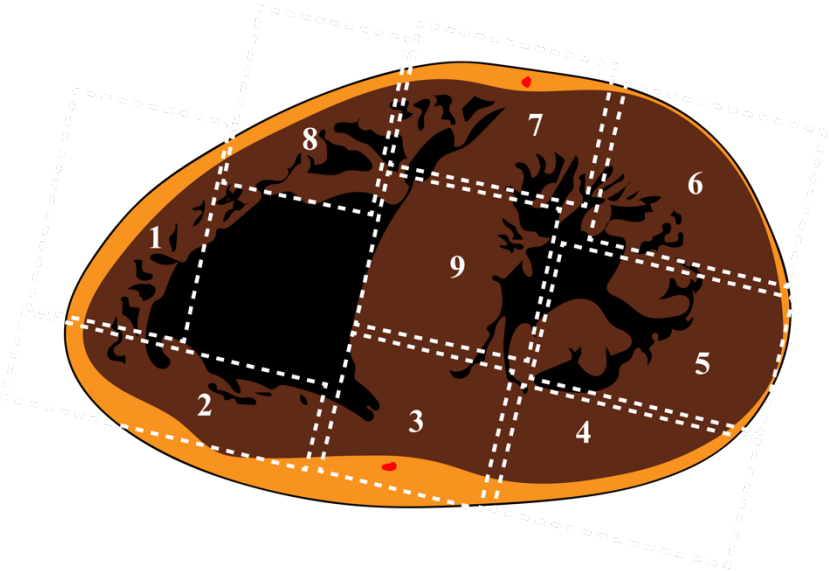


Рисунок 2.1 – Схема маркировки кусочков сердца при заборе на судебно-гистологическое исследование, поперечный срез сердца на уровне сердечных клапанов

Гистологические препараты фиксировали в 10-процентном растворе забуференного формалина. Из полученных объектов путем изопропиловой проводки и заливки в парафин изготавливали срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, и просматривали на предметных стеклах с использованием микроскопа ZEISS AXIO Imager.A2 при увеличениях ×50, 100, 200, 400 в проходящем свете, затем оцифровывали с помощью цифрового сканера патологоанатомических микропрепаратов KFBIO KF-PRO-005. Оцифрованные изображения подвергали морфометрическому анализу в среде Aperio ImageScope и Adobe Photoshop. Всего самостоятельно изучено 230 препаратов сердца. Для каждого препарата сердца фиксировали наличие признаков алкоголь-ассоциированной патологии (стромальный липоматоз и очаги периваскулярного кардиосклероза, неравномерная гипертрофия и атрофия мышечных волокон, очаговый склероз эндокарда) и хронической коморбидной патологии (резкая гипертрофия кардиомиоцитов без атрофии, атеросклероз ветвей венечных артерий, склероз эндокарда, кардиосклероз,

фиброз и утолщение эпикарда, эпикардит, межуточный миокардит); подсчитывали площадь изображения с наличием признаков в каждом препарате относительно общей площади ткани.

Биохимическое исследование на определение активности АСТ, АЛТ, ГГТ проводилось в сыворотке крови, полученной при центрифугировании цельной крови из бедренной вены сразу после забора материала от трупов (3000 об.; в случае гемолиза исследование не проводилось (2 случая неалкогольной смерти)), с использованием стандартных наборов: «ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗА ДДС», регистрационное удостоверение № ФСР 2007/01436, «АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА-ДДС», регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04711, «АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА-ДДС», регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04714. На сертифицированном биохимическом полуавтоматическом анализаторе «STAT FAX 4500+» (далее «STAT FAX 4500+») выбирали соответствующую программу. 1) ГГТ – gamma-gt.dds., режим измерения «Кинетика», длина волны 405/630 нм. 2) АСТ – asp.am.trans.dds., режим измерения «Кинетика», длина волны 340/405 нм. 3) АСТ – al.am.trans.dds., режим измерения «Кинетика», длина волны 340/405 нм. Далее в пробирки боросиликатного стекла вносили по 500 мкл рабочего реагента (реагент 1 + реагент 2 в соотношении 4:1), пробы прогревали 2-3 минуты в термостате (370 °С) анализатора «STAT FAX 4500+». Проводили измерение оптической плотности холостой пробы (бланк), затем проводили калибровку по стандартному образцу: в пробирку с рабочим реагентом вносили 50 мкл стандартного образца (102 Е/л –мультикалибратор TruCal U), перемешивали и в течение 120 с измеряли изменение оптической плотность анализируемого образца на анализаторе «STAT FAX 4500+», полученную калибровочную кривую использовали для определения активности ГГТ, АСТ, АЛТ в исследуемом образце. Для этого в пробирку с рабочим реагентом вносили 50 мкл исследуемого образца (контрольный материал (TruLab N / TruLab P) / анализируемая проба), перемешивали и проводили измерение в заданном

режиме. Подсчет активности ГГТ, АСТ, АЛТ производили в автоматическом режиме работы анализатора.

Исследование биообъектов от трупа на наличие этанола (качественное и количественное) проводили методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием. Условия газохроматографического разделения: Газовый хроматограф Agilent 8890 с двумя ПИД, устройство для автоматического ввода парофазных проб Agilent 7697A. Параметры ввода пробы. Температуры: Oven – 100 ºC, Loop – 110 ºC, Tr. line – 120 ºC. Время: GC Cycle – 5,4 мин, Vial Eq. – 1,8 мин, Pressuriz. – 0,2 мин, Loop Fill – 0,2 мин, Loop Eq. – 0,2 мин, Inject – 0,2 мин. При этом через специальное устройство (сплиттер) поток газа-носителя делился на две хроматографические колонки: 1) капиллярная DB-ALC1 длина 30 м, вн. диаметр 0,32 мм, толщина активного слоя 1,8 мкм; 2) капиллярная DB-ALC2 длина 30 м, вн. диаметр 0,32 мм, толщина активного слоя 1,2 мкм. Скорость потока: газа-носителя азота 6,7 мл/мин (деление потока 1:20), водорода 30 мл/мин, воздуха 400 мл/мин. Температура: испарителя 110 ºC; термостата колонок интегрируемая 50 ºC – 2 мин, 25 ºC/мин, 80 ºC – 1 мин; детекторов 250 ºC. В стеклянный флакон объемом 20 мл вносили 100 мкл крови (100 мкл мочи, 100 мг почки, 100 мг мышцы) и 1,0 мл раствора 0,0241 г/л н-пропанола (внутренний стандарт) и 0,0145 г/л н-бутанола (внутренний стандарт); после фиксации пробки смесь тщательно взбалтывали. Пробу вводили через устройство автоматического ввода парофазных проб. Количественное исследование проводили в двух параллельных пробах.

2.2. Методы исследования

Для проведения настоящего исследования применялись *общенаучные* и *специальные методы* анализа и обработки первичных, промежуточных данных и результатов, что позволило сформулировать выводы, соответствующие поставленным задачам диссертационной работы.

Из *общенаучных* были применены методы анализа и синтеза, индукции и дедукции, сравнения и обобщения имеющихся данных исследованного материала.

Примененный ряд *специальных* методов анализа был адаптирован к цели и задачам проведенного исследования.

В частности, *ретроспективный и наукометрический методы* применены для анализа и обобщения информации, содержащейся в научной литературе по различным аспектам диагностики и учета алкоголь-ассоциированных причин смерти при судебно-медицинском исследовании тел погибших и умерших. Это, в свою очередь, легло в основу определения перспективного направления научного поиска, цели и задач, требовавших научно-практического решения.

Метод анализа архивных материалов был направлен на поисковое исследование экспертной документации с целью выявления содержащейся в ней информации, необходимой для проводимого диссертационного исследования.

Метод описания применен для фиксации и конкретизации исходных данных архивных материалов.

Метод экспертных оценок материалов судебно-медицинских экспертиз и исследований применен для объединения описаний и выводов в заключениях эксперта и специалиста, составленные несколькими судебно-медицинскими экспертами по единым методическим подходам, приемам и правилам, содержащих идентичные сведения о смерти лиц, умерших от алкоголь-ассоциированных причин смерти.

На всех этапах исследования применялись следующие *статистические методы.* Распределения средних значений количественных переменных проверялись на нормальность путем визуальной оценки графиков квантиль-квантиль, а также с применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для проверки принадлежности выборок одному распределению применялся критерий однородности Смирнова. Взаимосвязи между

качественными переменными оценивались непараметрическими тестами (критерий согласия χ^2). Для количественных оценок взаимосвязей между переменными использовался коэффициент корреляции Пирсона, создавались матрицы корреляции. Однородность распределения средних в независимых группах проверялась критериями Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Уровень значимости p принимали равным 0,05, за исключением исследования препаратов сердца (0,01). Подготовка и предобработка данных проводились с использованием MacOS Terminal, пакета Microsoft Office для MacOS, вычисления и анализ – в средах R и Python (RStudio, Jupiter Notebook). Для анализа данных и вычислений использован персональный компьютер MacBook Pro, 2 GHz 4-ядерный процессор Intel Core i5. Для подготовки иллюстраций использовано п/о: Adobe Illustrator.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКОГОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПРИЧИН СМЕРТИ В ГОРОДЕ МОСКВЕ В 2016-2020 гг. (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Данные эпидемиологического исследования позволили сформировать портрет погибших от алкоголь-ассоциированной патологии в г. Москве и уточнить существующую динамику алкоголь-ассоциированной смертности в г. Москве по половозрастным группам с учетом территориальных особенностей.

3.1 Структура и динамика алкоголь-ассоциированной смертности в г. Москве в 2016-2020 гг. по судебно-медицинским данным

Исследование сформированной базы данных по материалам заключений эксперта и заключений специалиста, оформленных в ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения Москвы» по результатам проведенных судебно-медицинских экспертиз и исследований трупов, показало, что в 2016-2020 году зафиксировано 5623 случая алкоголь-ассоциированных причин смерти, что за указанный период составляло от 5 до 8% всех случаев. Наибольший вклад алкоголь-ассоциированной патологии наблюдался в классе МКБ-10 V Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) и составлял от 46 до 67% за год (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Доля алкоголь-ассоциированных причин смерти в отдельных классах причин смерти в Москве 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Год	**2016**		**2017**		**2018**		**2019**		**2020**	
Класс по МКБ-10	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%

IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)		15		30		28		29		57	
	из них, алкоголь-ассоциированные	E24.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)		357		388		499		602		1740	
	из них, алкоголь-ассоциированные	F10	238	67	230	59	335	67	399	66	795	46
VI	Болезни нервной системы (G00-G99)		118		95		102		105		520	
	из них, алкоголь-ассоциированные	G31.2, G40.5, G62.1, G72.1	-	-	15	16	6	6	2	2	2	-
IX	Болезни системы кровообращения (I00-I99)		8986		10582		11784		11512		10461	
	из них, алкоголь-ассоциированные	I42.6	76	1	48	-	52	-	53	-	37	-
XI	Болезни органов пищеварения (K00-K93)		383		458		564		531		603	
	из них, алкоголь-ассоциированные	K20, K22.1, K29.2, K52.1, K70.0-K70.4, K70.9, K86.0, K85.2	25	7	26	6	22	4	33	6	30	5
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00-T98)		4918		5376		5847		6485		6387	
	из них, алкоголь-ассоциированные	T51.0-T51.3, T51.8-T51.9	542	11	565	11	580	10	721	11	791	12
Всего случаев алкоголь-ассоциированной смерти в представленных классах			881	6	884	5	995	5	1208	6	1655	8

При изучении распределения алкоголь-ассоциированных причин по классам МКБ-10 от 48 до 64% в каждом году за указанный период составляли случаи токсического действия алкоголя. Не было зафиксировано ни одного случая эндокринной алкогольной патологии, эписиндромов, полиневро- и миопатий, токсического гастроэнтерита и колита, острого панкреатита (таблица 3.2). Преобладание алкогольной кардиомиопатии, алкогольной болезни печени и, особенно, психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением алкоголя, среди всех алкоголь-ассоциированных причин смерти связано с устоявшейся практикой установления хронической алкогольной интоксикации в качестве основного заболевания без выделения нозологической формы преимущественного алкогольного поражения конкретной системы, что, по-видимому, является отражением недостатка анамнестических данных и возможностей для проведения лабораторных исследований.

Таблица 3.2 – Структура группы алкоголь-ассоциированных причин смерти в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Год		**2016**		**2017**		**2018**		**2019**		**2020**	
Класс алкоголь-ассоциированных причин смерти		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
E24.4	Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F10	Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, всего	238	27	230	26	335	34	399	33	795	48
G31.2	Дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем	-	-	15	2	6	1	2	-	2	0
G40.5	Особые эпилептические синдромы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G62.1	Алкогольная полиневропатия	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G72.1	Алкогольная миопатия	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

I42.6	Алкогольная кардиомиопатия	76	9	48	5	52	5	53	4	37	2
K20	Эзофагит	3	0	-	-	-	-	-	-	-	-
K22.1	Язва пищевода	2	0	5	1	1	0	4	0	4	0
K29.2	Алкогольный гастрит	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-
K52.1	Токсический гастроэнтерит и колит	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K70	Алкогольная болезнь печени, всего	19	2	17	2	18	2	27	2	24	1
K86.0	Хронический панкреатит алкогольной этиологии	1	0	4	0	2	0	2	0	2	0
K85.2	Острый панкреатит, вызванный алкоголем	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T51	Токсическое действие алкоголя, всего	542	62	565	64	580	58	721	60	791	48
Всего		881	100	884	100	995	100	1208	100	1655	100

Показатели динамики демонстрируют, что за 2017-2020 гг. увеличилась частота отравлений алкоголем, что особенно заметно по данным за 2019 год и может быть связано с улучшением качества диагностики за счет расширения числа случаев, когда материал направлялся на судебно-химическое исследование. Существенные колебания в динамике алкогольных заболеваний сердца, нервной системы и болезней органов пищеварения показывают, насколько подход к формулировке диагноза и выбору первоначальной причины смерти может отражаться на общей картине смертности: общее число алкоголь-ассоциированных смертей, приведенное выше, при детальном изучении оказывается совокупностью распределенных по различным классам случаев. Эта особенность отражается на общей динамике внутри каждого класса заболеваний, где присутствуют алкогольные нозологии (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Показатели динамики алкоголь-ассоциированных причин смерти в г. Москве в 2017-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Год	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**	
Класс по МКБ-10	Темп прироста	Темп прироста	Темп прироста	Темп роста	Темп прироста

IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)		100%	-7%	4%	197%	97%
	из них, алкоголь-ассоциированные	E24.4					
V	Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)		9%	29%	21%	289%	189%
	из них, алкоголь-ассоциированные	F10	-3%	46%	19%	199%	**99%**
VI	Болезни нервной системы (G00-G99)		-19%	7%	3%	495%	395%
	из них, алкоголь-ассоциированные	G31.2, G40.5, G62.1, G72.1		-60%	-67%	100%	0%
IX	Болезни системы кровообращения (I00-I99)		18%	11%	-2%	91%	-9%
	из них, алкоголь-ассоциированные	I42.6	-37%	8%	2%	70%	**-30%**
XI	Болезни органов пищеварения (K00-K93)		20%	23%	-6%	114%	14%
	из них, алкоголь-ассоциированные	K20, K22.1, K29.2, K52.1, K70.0-K70.4, K70.9, K86.0, K85.2	4%	-15%	50%	91%	-9%
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00-T98)		9%	9%	11%	98%	-2%
	из них, алкоголь-ассоциированные	T51.0-T51.3, T51.8-T51.9	4%	3%	24%	110%	**10%**
	Всего случаев алкоголь-ассоциированной смерти в представленных классах		**0%**	**13%**	**21%**	137%	**37%**

Темп роста всех алкогольных причин смерти достиг наибольших показателей в 2020 году и составил 137%, продолжая общую тенденцию к росту. Данный рост был достигнут, преимущественно, за счет психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением алкоголя (темп прироста 99% в 2020 году), и сопровождался снижением темпа прироста алкогольной кардиомиопатии (-30% в 2020 году).

3.2 Половозрастная структура алкоголь-ассоциированных причин смерти в г. Москве по судебно-медицинским данным (2016-2020 гг.)

Приведенные выше наблюдения относительно роста алкоголь-ассоциированных причин смерти в 2016-2020 гг. в целом в судебно-медицинском материале полностью повторяются и при изучении половой принадлежности погибших и умерших (Рисунок 3.1).

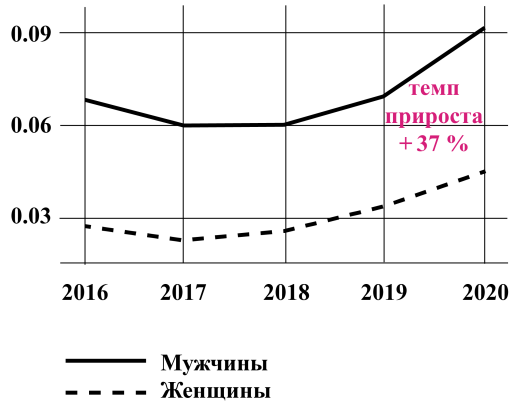


Рисунок 3.1 – Динамика алкоголь-ассоциированных причин смерти среди мужчин и женщин в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Исследование абсолютных показателей частоты алкоголь-ассоциированных причин смерти по пятилетним группам показывает, что в судебно-медицинском материале данные причины чаще представлены в группах мужчин 45–49 лет и 50–54 лет, а среди женщин – 40–44 лет и 45–49 лет, с существенным преобладанием среди мужчин, причем именно в данных

группах наблюдается кратное увеличение абсолютного числа случаев за 2016-2020 гг. Следует отметить также, что в группах 30–34 года и 35–39 лет также наблюдается рост абсолютного числа случаев за 2018-2020 гг., а снижение – среди мужчин и женщин до 30 лет. Это отражает как изменение алкогольного поведения в некоторых возрастных группах, так и общую малочисленность молодого поколения (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Абсолютные показатели распределения алкоголь-ассоциированных причин смерти по половозрастным группам в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Возрастные группы (годы)	Пол	2016	2017	2018	2019	2020
15-19	Мужчины	0	1	0	0	0
	Женщины	0	0	0	0	0
20-24	Мужчины	2	2	2	3	1
	Женщины	1	0	0	0	2
25-29	Мужчины	21	31	16	8	13
	Женщины	2	8	5	2	5
30-34	Мужчины	54	51	54	67	92
	Женщины	11	6	14	22	22
35-39	Мужчины	70	53	89	110	158
	Женщины	21	17	14	31	36
40-44	Мужчины	97	91	124	138	199
	Женщины	31	18	34	37	55
45-49	Мужчины	116	96	130	152	215
	Женщины	22	24	40	38	60
50-54	Мужчины	98	80	124	144	207
	Женщины	14	21	26	32	54
55-59	Мужчины	100	116	115	142	176
	Женщины	27	23	27	44	56
60-64	Мужчины	82	78	75	96	142
	Женщины	22	19	11	25	42
65-69	Мужчины	41	36	48	52	52
	Женщины	17	10	16	18	23
70-74	Мужчины	15	12	20	17	22
	Женщины	2	5	2	13	12
>75	Мужчины	12	73	7	14	6
	Женщины	3	13	2	3	5

Относительные показатели алкоголь-ассоциированных причин смерти в пятилетних возрастных группах демонстрируют сходные тенденции. К 2020 году среди умерших и погибших в возрасте 45-49 и 50-54 лет доля алкоголь-ассоциированных причин достигает 16%, то есть, практически на каждые 6

случаев смерти в данных возрастных группах приходился 1, который был связан с употреблением алкоголя. В целом не менее 1 случая «алкогольной смерти» на каждые 10 исследованных случаев в 2020 году приходилось среди возрастных групп от 30 до 59 лет, что существенно шире, чем в предыдущие годы, когда этот показатель наблюдался только в пятилетних группах от 40 до 59 лет (2019) и от 40 до 54 лет (2018 и ранее). Данные по каждой группе представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Доля алкоголь-ассоциированных причин смерти по 5-летним возрастным группам среди мужчин в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Возрастные группы (годы)	2016	2017	2018	2019	2020
15-19	0%	1%	0%	0%	0%
20-24	1%	1%	1%	1%	0%
25-29	6%	6%	3%	2%	3%
30-34	8%	7%	6%	7%	11%
35-39	8%	6%	8%	9%	13%
40-44	11%	9%	10%	10%	14%
45-49	15%	10%	11%	12%	16%
50-54	9%	7%	10%	11%	16%
55-59	8%	9%	7%	10%	11%
60-64	8%	7%	5%	7%	9%
65-69	5%	4%	5%	5%	5%
70-74	3%	2%	3%	2%	2%
>75	1%	3%	0%	1%	0%

Среди лиц женского пола в возрасте 30–64 года наблюдается увеличение доли алкогольных причин смерти, с небольшим снижением в группе 35–39 лет в 2018 году и среди 30–49-летних в 2017 году, а наибольшего уровня доля «алкогольных» причин смерти достигает в 2020 году среди женщин 40–44 лет – 17 % (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Доля алкоголь-ассоциированных причин смерти по 5-летним возрастным группам среди женщин в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Возрастные группы (годы)	2016	2017	2018	2019	2020

15-19	0%	0%	0%	0%	0%
20-24	2%	0%	0%	0%	3%
25-29	2%	7%	5%	2%	5%
30-34	7%	4%	8%	11%	11%
35-39	10%	7%	5%	11%	13%
40-44	14%	7%	11%	11%	17%
45-49	10%	9%	13%	11%	16%
50-54	5%	7%	7%	10%	15%
55-59	7%	6%	5%	9%	12%
60-64	6%	5%	2%	5%	8%
65-69	3%	2%	3%	3%	4%
70-74	1%	1%	0%	2%	2%
>75	0%	0%	0%	0%	0%

Среди мужчин наблюдаются аналогичные тенденции, однако в возрастной группе 40–44 лет доля «алкогольных» причин несколько ниже, чем среди женщин. Так как в данной группе преобладают внешние причины смерти, то данное наблюдение в большей степени отражает относительное преобладание травм над алкоголь-ассоциированными причинами смерти в данной половозрастной группе (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Доля алкоголь-ассоциированных причин смерти по 5-летним возрастным группам среди всех мужчин и женщин в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Возрастные группы (годы)	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**
15-19	0%	1%	0%	0%	0%
20-24	1%	1%	1%	1%	1%
25-29	5%	6%	4%	2%	3%
30-34	8%	6%	7%	8%	11%
35-39	8%	6%	7%	9%	13%
40-44	11%	8%	10%	10%	15%
45-49	14%	10%	11%	11%	16%
50-54	9%	7%	9%	11%	15%
55-59	8%	8%	7%	9%	11%
60-64	7%	6%	4%	6%	9%
65-69	4%	3%	4%	4%	4%
70-74	2%	2%	2%	2%	2%
>75	0%	1%	0%	0%	0%

3.3 Место смерти при установлении алкоголь-ассоциированных насильственных и ненасильственных причин

Приведенные выше данные о половозрастных характеристиках и наиболее уязвимых группах демонстрируют устойчивые типы злоупотребления алкоголем среди трудоспособного населения. В то же время, для полноценного анализа и формирования портрета лиц, погибших вследствие употребления алкоголя, необходимо привести данные о типе и территориальных характеристиках места смерти.

В абсолютном выражении наибольшее число погибших от алкоголь-ассоциированных причин были доставлены из квартир и стационаров (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Распределение погибших от алкоголь-ассоциированных причин по месту обнаружения трупа в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Место обнаружения	Число смертей от алкоголь-ассоциированных причин в 2018-2020, чел.			Всего смертей от алкоголь-ассоциированных причин, чел.	Всего, чел.	Доля алкоголь-ассоциированных причин по месту обнаружения трупа
	2018	2019	2020			
аэропорт	0	1	0	1	73	1%
вокзал	0	0	1	1	44	2%
дача	0	1	0	1	8	13%
дом	15	8	6	29	451	6%
железнодорожный путь или станция	6	6	7	19	570	3%
квартира	476	578	913	1967	34369	6%
машина 03	6	23	31	60	2583	2%
место работы	22	10	11	43	946	5%
метрополитен	0	0	3	3	245	1%
общественное место	27	48	47	122	1815	7%
ОВД (ИВС)	0	1	0	1	16	6%
парк, лесопарковая зона	3	4	4	11	222	5%
подъезд	36	31	60	127	1506	8%
поликлиника	0	0	0	0	96	0%
приемное отд.стационара	0	1	0	1	88	1%

прочее	16	47	78	141	2890	5%
СИЗО	0	0	0	0	50	0%
стационар	293	334	369	996	12918	8%
стройка	0	0	1	1	113	1%
улица	95	115	124	334	5804	6%

Учитывая, что в целом данные группы составляют большую часть судебно-медицинского материала, следует обратить внимание на относительные показатели частоты установления алкоголь-ассоциированных причин в зависимости от места обнаружения трупа. При таком подходе, напротив, выделяются иные места обнаружения – дачи (13%), подъезды (8%) и общественные места (7%), в то же время среди доставленных из стационара относительный показатель также сохраняется довольно высоким (8%). Место работы (5%) и стройка (1%) встречаются реже, что может косвенно свидетельствовать о преобладании запойного типа употребления алкоголя в условиях отсутствия необходимости поддерживать регулярные занятия и режим труда.

3.4 Округ обнаружения при установлении алкоголь-ассоциированных насильственных и ненасильственных причин

Анализ территориального распределения по округам г. Москвы случаев смерти от алкоголь-ассоциированных причин в 2018-2020 гг. представлен в таблице 3.9. Так как динамики за изученный период в распределении по округам не наблюдалось, для изучения частоты в общей численности населения округа приведены данные за 2019 год.

Таблица 3.9 – Динамика алкоголь-ассоциированных причин смерти в округах г. Москвы в 2018-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Округ обнаружения	Число смертей от алкоголь-ассоциированных причин в 2018-2020 по округам г. Москвы, чел.	Численность населения в 2019, чел.	Показатель смертности от алкоголь-ассоциированных

	2018	2019	2020		причин смерти в 2019 (на 100 тысяч населения)
Восточный	87	100	144	1523400	6,56
г. Зеленоград	22	30	29	246500	**12,17**
Западный	82	89	122	1393000	6,39
Новомосковский	32	31	54	259700	**11,94**
Северный	52	91	127	1185400	7,68
Северо-Восточный	62	87	114	1432000	6,08
Северо-Западный	66	57	78	1009000	5,65
Троицкий	13	14	36	127400	**10,99**
Центральный	43	44	54	782000	5,63
Юго-Восточный	60	81	154	1418400	5,71
Юго-Западный	67	68	122	1445000	4,71
Южный	97	126	190	1793500	7,03
N/A*	312	390	431		

Примечание: * – данные об округе обнаружения отсутствуют

Исходя из приведенных расчетов можно сделать вывод о неблагоприятной алкогольной ситуации в г. Зеленограде, Новомосковском и Троицком административных округах г. Москвы (Рисунок 3.2). В 2019 году показатель смертности от алкоголь-ассоциированных причин смерти на 100 тысяч населения на данных территориях составил, соответственно, 12,17, 11,94 и 10,99 случаев. Наименее угрожающая алкогольная ситуация наблюдается в Юго-Западном, Центральном и Северо-Западном округах (4,71, 5,63 и 5,65 случаев на 100 тысяч населения). В связи с приведенными ранее данными о месте обнаружения погибших, довольно существенная разница показателей смертности от алкоголь-ассоциированных причин по округам (более чем в 2 раза) также свидетельствует о том, что для г. Москвы наиболее высокий риск смерти от алкогольных причин обусловлен длительным, тяжелым, возможно, запойным типом злоупотребления.

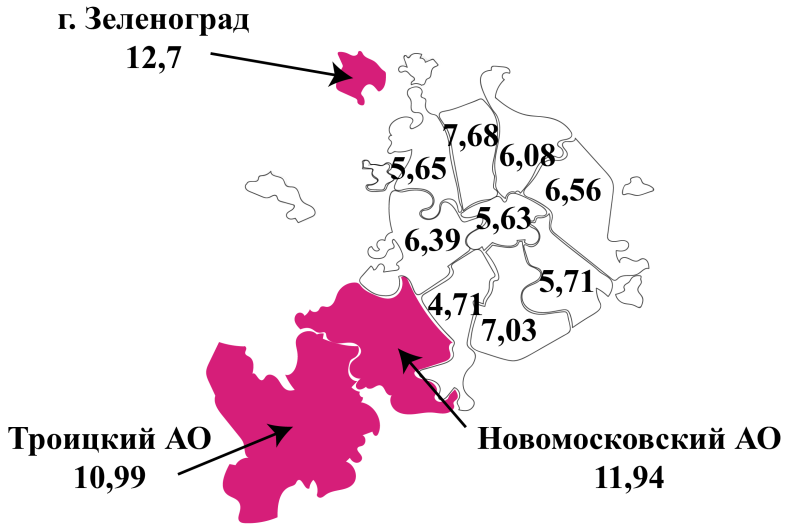


Рисунок 3.2 – Смертность от алкоголь-ассоциированных причин по округам г. Москвы в 2019 г. на 100 тыс. населения
(по судебно-медицинским данным)

3.5 Исследование уровней этанолемии при различных причинах смерти

Анализ общих уровней этанолемии в пятилетних возрастных группах показывает, что наиболее высокие средние значения этанола в крови наблюдаются в группах мужчин и женщин в диапазоне от 30 до 49 лет вне зависимости от исследуемого года, достигая максимальных средних значений в возрастной группе 45-49 лет (для мужчин: 2,24 ‰, максимум 10,5 ‰, минимум 0,1 ‰, ± 1,49; для женщин: 2,3 ‰, максимум 7,4 ‰, минимум 0,1 ‰, ± 1,57).

Для всех мужчин в 2016–2020 гг. средний уровень этанола в крови составил 2,1 ‰ (максимум 24,3 ‰, минимум 0,017 ‰, ± 1,43), для женщин – 1,9 ‰ (максимум 18,8 ‰, минимум 0,047 ‰, ± 1,5). В группе 45–49 лет средний уровень этанолемии составил 2,25 ‰ (максимум 10,5 ‰, минимум 0,1 ‰, ± 1,5). Общая динамика этанолемии в зависимости от возраста приведена на рисунке 3.3.

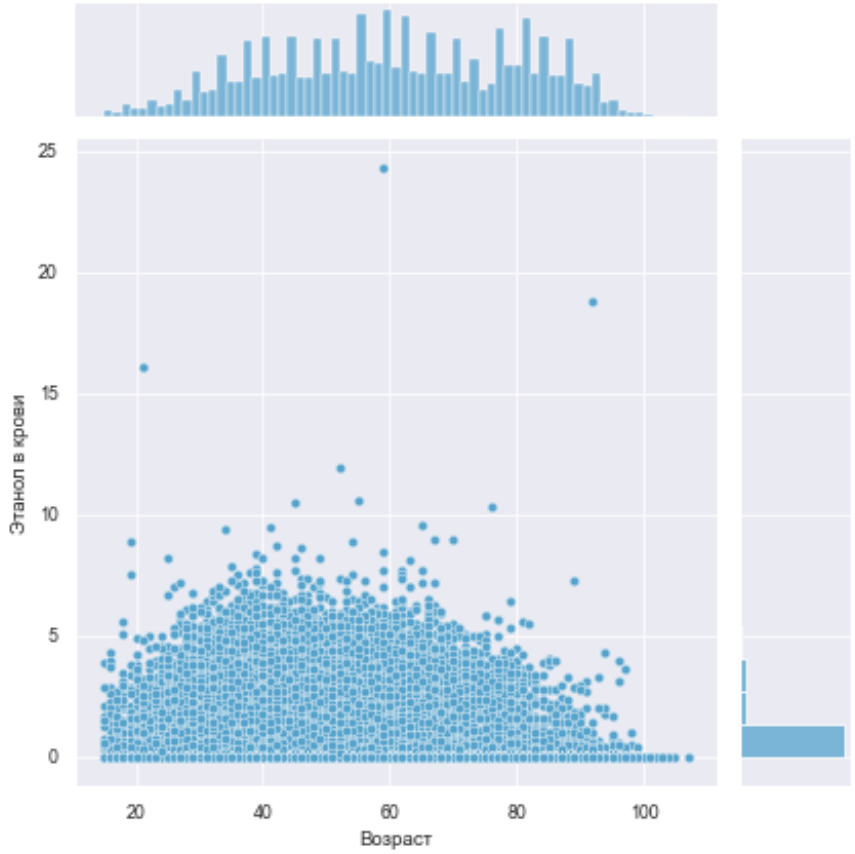


Рисунок 3.3 – Уровень этанола в крови погибших и умерших в г. Москве, исследованных в Бюро судмедэкспертизы в 2016-2020 гг.

При исследовании уровней этанолемии в зависимости от установления алкоголь-ассоциированных причин, во всех возрастных группах наблюдается статистически значимое различие в уровнях этанолемии между случаями с установленными алкоголь-ассоциированными причинами смерти и случаями с иной причиной смерти (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Средние уровни этанолемии в зависимости от установления алкоголь-ассоциированных причин смерти по 5-летним возрастным группам среди всех мужчин и женщин в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Возрастная группа	Другие причины смерти		Алкоголь-ассоциированные причины смерти	
	Количество случаев с положительным	Средний уровень этанолемии, ‰ (мин.-макс.;	Количество случаев с положительным	Средний уровень этанолемии, ‰ (мин.-макс.;

	определением этанола в крови	стандартное отклонение)	определением этанола в крови	стандартное отклонение)
15-19	151	1,53 (0,1-8,9; ±1,32)		-
20-24	345	1,65 (0,13-16,1; ±1,29)	8	2,87 (0,8-4,6; ±1,31)
25-29	820	1,73 (0,1-5,9; ±1,03)	80	4,1 (0,14-8,2; ±1,54)
30-34	1618	1,92 (0,12-6,7; ±1,15)	254	3,8 (0,13-9,4; ±1,58)
35-39	2201	1,87 (0,08-8,4; ±1,11)	407	3,77 (0,2-7,9; ±1,6)
40-44	2245	1,8 (0,02-7,3; ±1,12)	577	3,56 (0,1-9,5; ±1,62)
45-49	1810	1,79 (0,1-10,5; ±1,14)	588	3,69 (0,19-8,6; ±1,58)
50-54	1763	1,79 (0,04-8,9; ±1,17)	535	3,6 (0,1-11,9; ±1,5)
55-59	1998	1,75 (0,03-24,3; ±1,25)	564	3,66 (0,1-10,6; ±1,49)
60-64	1714	1,69 (0,078-5,8; ±1,13)	420	3,69 (0,1-8,1; ±1,36)
65-69	1038	1,59 (0,1-7,7; ±1,16)	216	3,69 (0,3-9,6; ±1,38)
70-74	592	1,37 (0,07-4,5; ±1,04)	82	3,63 (0,3-9; ±1,38)

>75	1424	1,13 (0,017-18,8; ±1,19)	100	3,75 (0,3-7,2; ±1,42)

При сравнении средних уровней этанолемии мужчин и женщин в зависимости от установления алкоголь-ассоциированных причин смерти, наблюдается статистически значимое отличие между случаями с установленными алкогольными причинами смерти и другими причинами ($p < 0,05$, таблица 3.11, рисунки 3.4, 3.5). Пик средних значений этанолемии для неалкогольных причин смерти наблюдаются среди женщин 30-34 лет (2,02 ‰, максимум 6,7 ‰, минимум 0,2 ‰, ± 1,23) и мужчин 30-34 лет (1,9 ‰, максимум 6,7 ‰, минимум 0,12 ‰, ± 1,34), в то время как пиковые значения для алкоголь-ассоциированных причин смерти выявлены среди женщин 25-29 лет (4,38 ‰, максимум 8,2 ‰, минимум 1,2 ‰, ± 1,79) и мужчин 25-29 лет (4,01 ‰, максимум 7,2 ‰, минимум 0,14 ‰, ± 1,5).

Таблица 3.11 – Средние уровни этанолемии в зависимости от установления алкоголь-ассоциированных причин смерти среди мужчин и женщин в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Пол	Алкоголь-ассоциированные причины смерти		Другие причины смерти	
	Количество случаев с положительным определением этанола в крови	Средний уровень этанолемии, ‰	Количество случаев с положительным определением этанола в крови	Средний уровень этанолемии, ‰
Мужчины	3071	3,68 (минимум 0,1; максимум 11,9; ±1,52)	14062	1,76 (минимум 0,02; максимум 24,3; ±1,15)
Женщины	760	2,37 (минимум 0,2; максимум 9; ±1,54)	3657	1,54 (минимум 0,05; максимум 18,8; ±1,23)

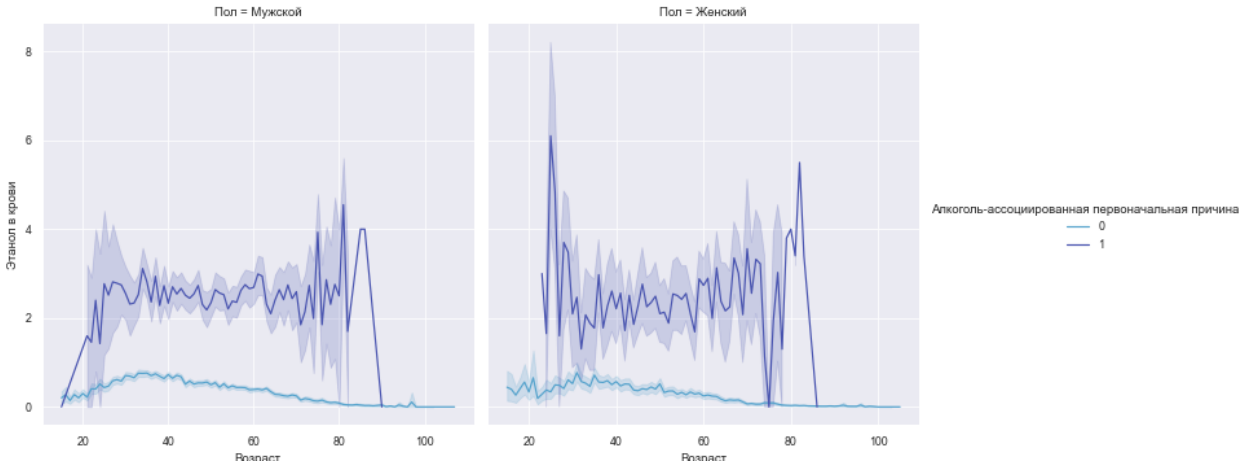


Рисунок 3.4 – Динамика средних уровней этанолемии в зависимости от установления алкоголь-ассоциированных причин смерти в возрастных группах среди мужчин и женщин в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

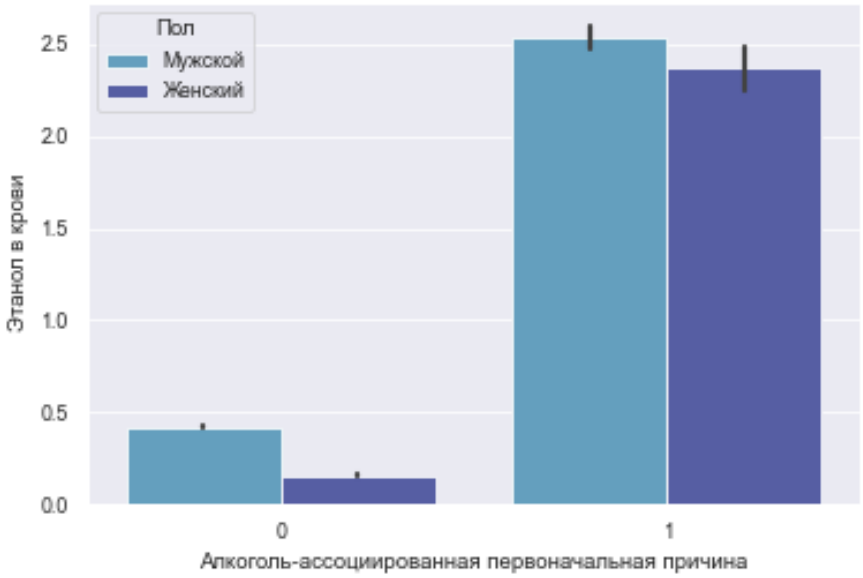


Рисунок 3.5 – Средние уровни этанолемии в зависимости от установления алкоголь-ассоциированных причин смерти среди мужчин и женщин в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Попарное сравнение уровней этанолемии в каждой половозрастной группе в зависимости от установления алкоголь-ассоциированных причин демонстрирует отличия ($p < 0{,}05$) для всех половозрастных групп (рисунок 3.6), за исключением мужчин в возрасте 15–19 лет (случаи положительного определения этанола при установлении алкоголь-ассоциированной причины

отсутствовали: единственный случай в данной группе – смерть после длительного пребывания в стационаре при отсутствии результатов химико-токсикологических исследований), что отражено также в таблице 3.10.

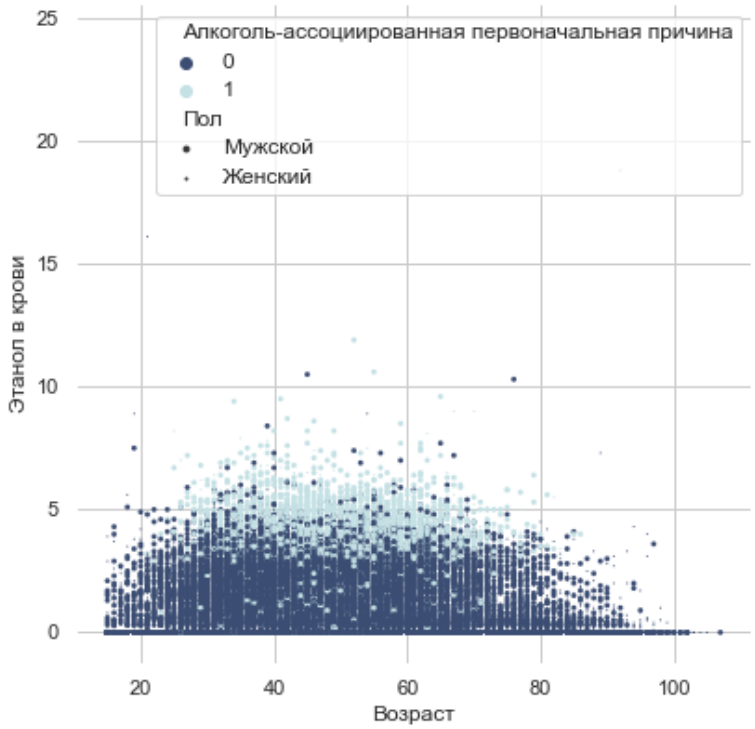


Рисунок 3.6 – Распределение результатов определения этанола в крови в зависимости от установления алкоголь-ассоциированных причин смерти среди мужчин и женщин в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным): 1 – алкогольная причина смерти; 0 – другие причины смерти)

Приведенные выше данные показывают, что на уровень этанолемии в половозрастных группах может существенно повлиять частота обнаружения наиболее высоких уровней этанола в крови, что с учетом низкого охвата судебно-химическими исследованиями в старших возрастных группах искажает эпидемиологическую картину. В связи с этим, значительный интерес представляет исследование уровня этанолемии в половозрастных группах именно при ненасильственных причинах смерти.

Различия в средних уровнях этанолемии при ненасильственной смерти внутри классов МКБ–10, содержащих алкоголь-ассоциированные

заболевания, выражены неравномерно в отдельных половозрастных группах: для класса V Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) – различия наблюдаются в группах мужчин 20–24 лет, женщин 60–64 лет и 65–69 лет; для класса VI Болезни нервной системы (G00–G99) – в группах мужчин 30–34 лет и старше 75 лет; для класса IX Болезни системы кровообращения (I00–I99) – во всех группах мужчин, кроме 15–19-летних и 65–69-летних, а также в группах женщин 25–29 лет, 40–44 лет, 45–49 лет, 55–59 лет, 60–64 лет, 65–69 лет и 70–74-летних; для класса XI Болезни органов пищеварения (K00–K93) – в группах мужчин 30–34 лет, 45–49 лет, 55–59 лет, старше 75 лет и в группе 40–44-летних женщин. В целом, статистически значимые отличия между алкоголь-ассоциированными и другими причинами смерти по уровню этанолемии присутствуют только в классах V Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) и IX Болезни системы кровообращения (I00–I99).

Для класса V Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) при неалкогольных причинах смерти средний уровень этанолемии составил 0,45 ‰ (максимум 4,9 ‰, минимум 0 ‰, ± 0,84), при установлении алкоголь-ассоциированных причин – 0,51 ‰ (максимум 6,5 ‰, минимум 0 ‰, ± 0,91). Для класса VI Болезни нервной системы (G00–G99) – 0,08 ‰ (максимум 3,8 ‰, минимум 0 ‰, ± 0,38) и 0,15 ‰ (максимум 2,65 ‰, минимум 0 ‰, ± 0,55), соответственно. Для класса IX Болезни системы кровообращения (I00–I99) – 0,23 ‰ (максимум 18,8 ‰, минимум 0 ‰, ± 0,69) и 0,86 ‰ (максимум 4,5 ‰, минимум 0 ‰, ± 1,12), соответственно; для класса XI Болезни органов пищеварения (K00–K93) – 0,27 ‰ (максимум 5 ‰, минимум 0 ‰, ± 0,71) и 0,33 ‰ (максимум 4 ‰, минимум 0 ‰, ± 0,82), соответственно.

Анализ общей частоты случаев положительного определения этанола показывает, что для алкоголь-ассоциированных причин смерти доля положительных определений этанола хотя бы в одном объекте от трупа достигает 70% (рисунок 3.7).

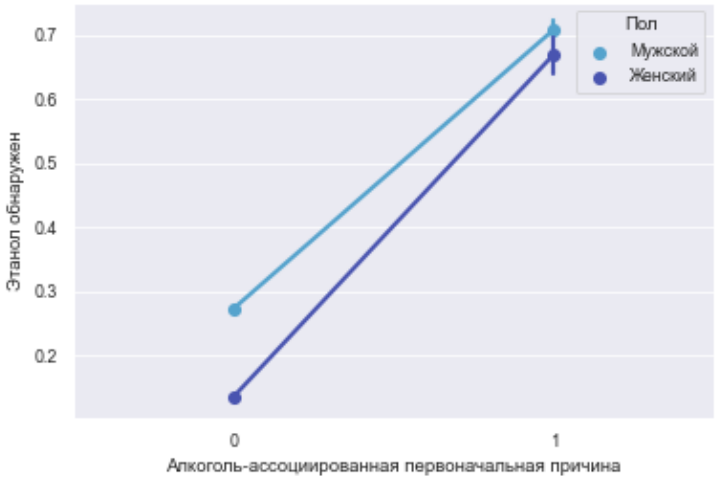


Рисунок 3.9 – Доля положительного определения этанола в зависимости от установления алкоголь-ассоциированных причин смерти (1) среди мужчин и женщин в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Наиболее высокая доля таких случаев наблюдается в классе IX Болезни системы кровообращения (I00–I99) – 54%. При этом в общем объеме исследованного материала по приведенным классам доля положительных определений этанола составляет всего 27% и максимальна для класса V Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) – 36% (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Частота положительного определения этанола в зависимости от установленных причин смерти из классов МКБ-10, содержащих алкоголь-ассоциированные причины, в г. Москве в 2016-2020 гг. (по судебно-медицинским данным)

Класс по МКБ-10	Доля положительных определений этанола в классе	Доля положительных определений этанола для алкоголь-ассоциированных причин

IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)	13%	-
V	Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)	36%	38%
VI	Болезни нервной системы (G00-G99)	8%	20%
IX	Болезни системы кровообращения (I00-I99)	20%	54%
XI	Болезни органов пищеварения (K00-K93)	23%	24%
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00-T98)	38%	94%
Всего		27%	70%

Таким образом, результаты проведенного эпидемиологического исследования свидетельствуют о том, что портрет погибших от алкоголь-ассоциированной патологии в г. Москве в 2016–2020 гг. имел следующие особенности.

Наиболее уязвимыми группами являются мужчины и женщины 25-34 лет, с тенденцией к преобладанию мужчин.

Алкоголь-ассоциированные причины смерти в абсолютном большинстве случаев устанавливались среди погибших, чьи трупы были доставлены из квартир. Вместе с тем, преобладание алкоголь-ассоциированных причин смерти отмечено в группах погибших, чьи трупы были обнаружены на дачах, в подъездах, общественных местах. Частота установления алкоголь-ассоциированной причины смерти среди лиц, умерших в стационарах города, сохранялась стабильной и в общем числе случаев смерти в стационарах достигала 8%.

Наименее благополучная картина в разрезе алкогольной смертности зафиксирована в г. Зеленограде, Новомосковском и Троицком административных округах, а в Юго-Западном, Центральном и Северо-

Западном округах, напротив, вклад алкоголь-ассоциированной патологии в смертность существенно ниже.

Исследование показателей смертности в динамике позволяет сформулировать действующие тенденции в алкоголь-ассоциированной смертности. За 2016–2020 гг. уровень смертности от алкоголь-ассоциированных заболеваний по судебно-медицинским данным повысился, преимущественно за счет обобщенной нозологии – хронической алкогольной интоксикации, фиксируемой в медицинских свидетельствах о смерти с применением кодов из класса МКБ–10 V Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99), а также за счет отравлений алкоголем.

В исследованном судебно-медицинском материале не было выявлено случаев смерти от эндокринной алкогольной патологии, эписиндромов, полиневро- и миопатий, токсического гастроэнтерита и колита, острого панкреатита.

Положительное определение этанола в любых исследованных объектах характерно для 70% случаев с установленной алкоголь-ассоциированной причиной смерти.

Посмертное обнаружение наиболее высоких средних концентраций этанола в крови характерно для мужчин и женщин в возрастных группах в диапазоне от 25 до 34 лет (2,02 ‰); в целом, для мужчин характерен более высокий уровень посмертной этанолемии, чем для женщин.

Для ненасильственных причин смерти классов МКБ–10 V Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) и IX Болезни системы кровообращения (I00–I99) наблюдаются статистически значимые отличия в уровнях этанолемии при установлении алкоголь-ассоциированных и других причин смерти.

Наиболее высокие концентрации этанола в крови при ненасильственной смерти наблюдаются при установлении алкоголь-ассоциированных причин, относящихся к классу IX Болезни системы кровообращения (I00–I99).

Результаты эпидемиологического исследования демонстрируют существенное влияние злоупотребления алкоголем на смертность среди лиц трудоспособного возраста, косвенно свидетельствуют о преобладании запойного типа употребления алкоголя. Вместе с тем, отсутствие разнообразия в картине выносимых в медицинские свидетельства о смерти алкоголь-ассоциированных причин свидетельствует о необходимости поиска маркеров для уточнения преобладающей алкоголь-ассоциированной патологии.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ СМЕРТИ В СТАЦИОНАРЕ

С целью идентификации потенциальных маркеров хронической алкогольной интоксикации изучены 70 случаев смерти в стационаре с учетом указания в медицинском свидетельстве о смерти алкоголь-ассоциированной патологии.

4.1 Клиническая картина и анамнестические сведения

Длительность госпитализации в зависимости от указания алкоголь-ассоциированной причины смерти в МСС представлена в таблице 4.1.1 4.1. В большинстве случаев срок госпитализации составил менее суток (29 случаев, 41%). Большая часть умерших от алкоголь-ассоциированных причин также провели в стационаре менее суток до наступления летального исхода (10 случаев из 26,38%).

Таблица 4.1 – Длительность госпитализации в исследованных группах

Длительность госпитализации	**Все случаи**	**Алкоголь-ассоциированная причина смерти указана в МСС**	**Алкоголь-ассоциированная причина смерти отсутствует в МСС**
до суток	29	10	18
1-3	18	9	9
4-7	9	3	6
>7	14	4	10
Всего	70	26	43

При исследовании по карте физических признаков хронической алкогольной интоксикации «сетка LeGo» для группы с установленными алкоголь-ассоциированными причинами смерти средний балл теста составил 3 из 18 (минимум – 1, максимум – 5), причем у 15 из 27 пациентов (57%) было зафиксировано 3 и более признака. При анализе результатов теста для группы умерших от других причин, установлено, что средний балл составил 1 из 18

(минимум – 0, максимум – 3), при этом 13 из 43 пациентов (30%) не имели признаков «сетки LeGo» и еще у 28 (65%) наблюдалось 1-2 признака. По параметрам «сетки LeGo» между группами имеется статистически значимое отличие ($p<0,005$, рисунок 4.1).

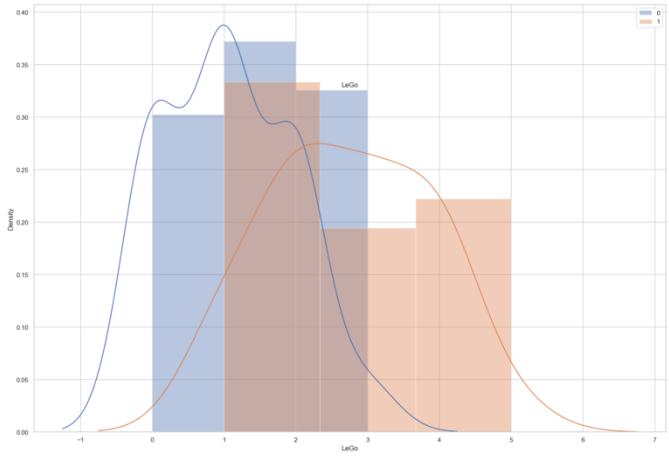


Рисунок 4.1 – Распределение результатов оценки симптомов по «сетке LeGo» среди умерших от алкогольных (1) и неалкогольных (0) причин

Вместе с тем, такие признаки, как гипергидроз, контрактура Дюпюитрена; пальмарная эритема, гинекомастия, обложенный язык, наличие татуировки и телеангиоэктазии не были встречены ни в одном случае. Распределение результатов оценки для каждой группы по «сетке LeGo» приведено на Рисунке 4.2.

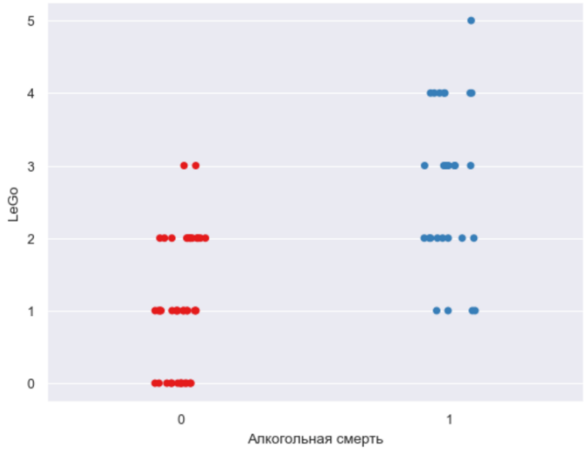


Рисунок 4.2 – Распределение результатов оценки по «сетке LeGo» у пациентов, умерших от алкогольных (1) и неалкогольных (0) причин ($p<0,05$)

При поступлении у пациентов, умерших от алкоголь-ассоциированных причин, несколько чаще регистрировали гипертонию (140/90 мм. рт. ст. и выше) и тахикардию (85 уд. в мин. и выше) относительно второй группы. Однако клиника гипотонии и атонии также имело место среди пациентов обеих групп, и отличия при исследовании функции сердечно-сосудистой системы не достигали статистически значимого уровня (рисунок 4.3).

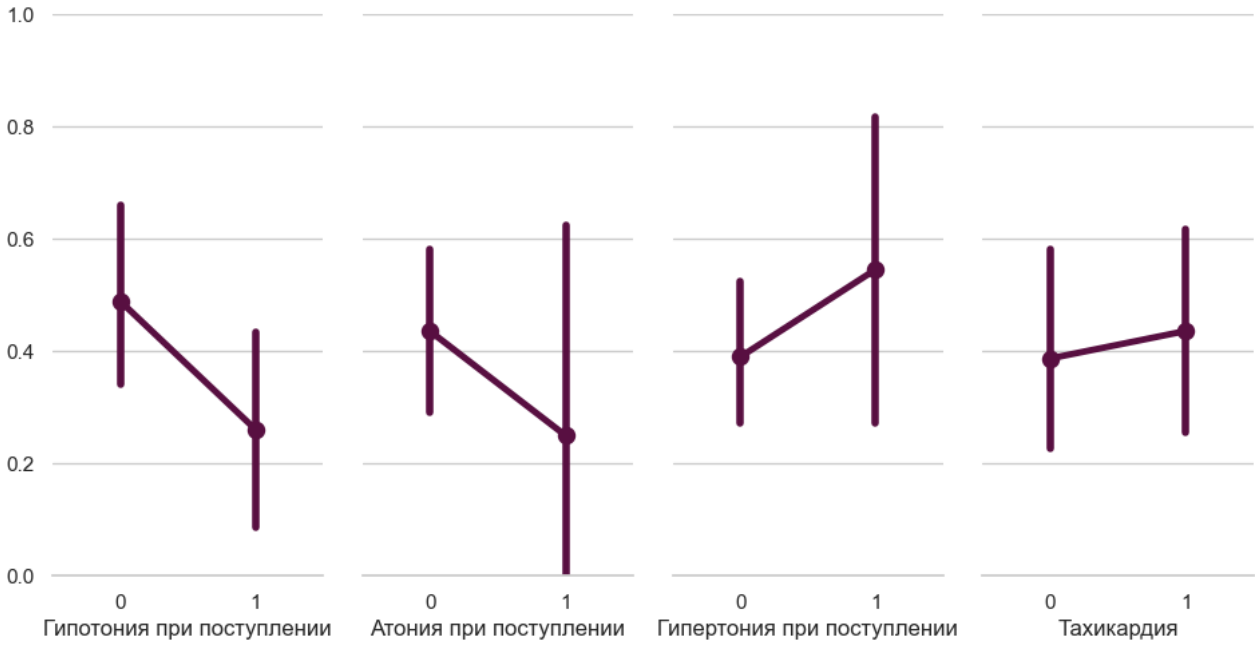


Рисунок 4.3 – Частота установления алкогольной причины смерти в зависимости от функции сердечно-сосудистой системы при поступлении в стационар (1 – симптом присутствует, 0 – симптом отсутствует)

Аналогичные результаты получены и при анализе уровня сознания при поступлении у пациентов. В то же время, у пациентов, поступивших в сознании, имели место отличия в частоте явлений когнитивного дефицита (среди пациентов с алкогольными нозологиями когнитивное снижение зафиксировано в 48% случаев, в группе неалкогольной смерти – лишь в 26% случаев); судорожный синдром был зафиксирован в единичных случаях для обеих групп, нарушения в психической сфере (галлюцинации, бред, возбуждение, делирий, алкогольный абстинентный синдром, агрессивное поведение) встречались в 37% алкоголь-ассоциированных случаев и в 10% неалкогольных смертей (рисунок 4.4). Следует отметить, однако, что в

половине проанализированных случаев в медицинской документации отсутствовали какие-либо записи врачей-неврологов и психиатров.

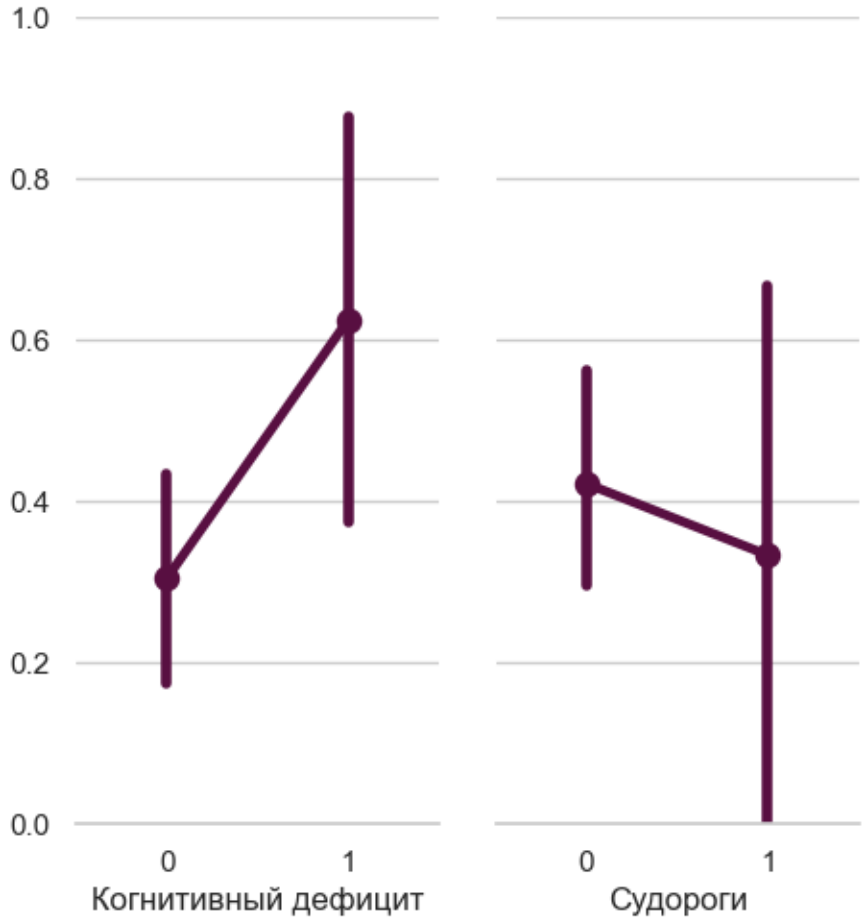


Рисунок 4.4 – Частота установления алкогольной причины смерти в зависимости от диагностики когнитивного дефицита и развития судорог (1 – симптом присутствует, 0 – симптом отсутствует)

В 7 случаях (10% всех случаев) имелись сведения о факте госпитализации в стационар наркологического профиля. 10 умерших в стационаре (14%) не состояли на учете у нарколога, состоял на учете 1 пациент, во всех остальных случаях данные отсутствовали. В 18 случаях (26%) в медицинской документации имело место указание на запойный характер злоупотребления или «длительное» злоупотребление. Только в 6 случаях (менее 10%) в медицинских документах зафиксирована длительность злоупотребления: от 5 до 32 лет, причем 5 пациентов злоупотребляли более 10 лет, в 4 случаях с суточной толерантностью до 0,5-1 литра водки. 20 пациентов

(29%) употребляли алкогольные напитки в течение суток накануне госпитализации. Последняя алкоголизация была описана лишь в 5 случаях, пациенты употребляли «0,3 литра водки», «0,5 литра водки», «водку», «0,25 литра коньяка», «дезинфектор для рук», «250 мл очистителя поверхностей».

В 21 случае при алкогольных причинах смерти (78%) установлено наличие повреждений, причем в двух случаях установлен тяжкий вред, в 16 – вред здоровью отсутствовал, то есть повреждения были поверхностными (ссадины, кровоподтеки). При отсутствии алкогольной патологии в МСС повреждения обнаружены в половине случаев, тяжкий вред здоровью был установлен в 9 случаях.

Анализ клинического течения позволяет выявить закономерности в «этапности» диагностики патологических процессов в зависимости от длительности пребывания в стационаре. При досуточной летальности в стационарах диагностировали следующие осложнения: сердечно-сосудистую, острую дыхательную недостаточность, токсические поражения (гепатит, кардиомиопатия, энцефалопатия, полинейропатия), почечную недостаточность; водно-электролитные нарушения; белково-энергетическую недостаточность; тромбоэмболию ветвей легочных артерий, синдром отмены алкоголя; отек головного мозга; гидроторакс; септический шок; гиповолемию. При наступлении смерти на 1-7 сутки дополнительно устанавливали: пневмонии; электролитные нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия); анурию; цирроз печени; декомпенсацию хронического легочного сердца; миелотоксическую анемию; наджелудочковую тахикардию; портальную гипертензию; асцит; анасарку; анемию; отек головного мозга, в том числе, с дислокацией; отек легких. При смерти на 7 сутки и позже клинический заключительный диагноз содержал в осложнениях помимо вышеуказанных состояний: геморрагический трахеобронхит; энцефалопатию смешанного генеза; гемоперитонеум; алкогольный делирий; гнойный трахеобронхит.

Распределение случаев в зависимости от установленной посмертно непосредственной причины смерти (ведущего осложнения) представлено в таблице 4.2.

По результатам секционного исследования умерших в стационаре (при длительности нахождения в нем до суток) ведущим осложнением установлены интоксикация, кровопотеря, легочно-сердечная недостаточность, менингит, отек мозга, почечно-печеночная недостаточность, пневмония, сердечная недостаточность, тромбоэмболия. Непосредственными причинами смерти у умерших на 1-3 сутки нахождения в стационаре установлены: перитонит, пневмония, печеночно-почечная недостаточность, сердечная недостаточность, тромбоэмболия, отек мозга, панкреатит, раковая интоксикация, легочно-сердечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром. У умерших в стационаре на 4-7 сутки установлены: сердечная недостаточность, отек мозга, пневмония, тромбоэмболия, менингит, сепсис. При наступлении смерти в стационаре на 8 сутки госпитализации и позже установлены смертельные осложнения: рабдомиолиз, сердечная недостаточность, пневмония, жировая эмболия, тромбоэмболия, острый респираторный дистресс-синдром, отек мозга, печеночно-почечная недостаточность, интоксикация.

Таблица 4.2 – Непосредственные причины смерти в исследованных группах

Непосредственная причина смерти	**Неалкогольная смерть**	**Алкогольная смерть**
жировая эмболия	1	0
интоксикация	5	3
кровопотеря	1	2
легочно-сердечная недостаточность	2	0
менингит	2	0
острый респираторный дистресс-синдром	2	0
отек мозга	2	3
панкреатит	0	1

перитонит	1	1
печеночно-почечная недостаточность	1	3
пневмония	13	7
рабдомиолиз	0	1
раковая интоксикация	1	0
сепсис	1	0
сердечная недостаточность	6	6
тромбоэмболия	5	0

Среди сопутствующих заболеваний в стационарах были диагностированы: алкогольная миокардиопатия; гипертоническая болезнь; хронический бронхит; эпилепсия; последствия инфаркта мозга; церебральный атеросклероз; желчнокаменная болезнь; кисты почки; жировой гепатоз; хронический панкреатит; хроническая болезнь почек; анемия; пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; гнойные заболевания мягких тканей (флегмона); посттуберкулезные изменения; поверхностные повреждения, давние черепно-мозговые травмы и переломы лицевых костей. В одном случае был установлен туберкулез как ВИЧ-ассоциированное заболевание.

4.2 Результаты лабораторных исследований

При анализе результатов лабораторных исследований установлены статистически значимые отличия в группах с алкоголь-ассоциированными и неалкогольными причинами смерти для уровня активности посмертной ГГТ, прижизненной амилазы при поступлении, мочевины, креатинина, лейкоцитов – перед наступлением летального исхода (рисунок 4.5).

Во всех случаях при алкоголь-ассоциированной патологии при поступлении и в динамике отмечено увеличение активности печеночных ферментов, снижение белково-синтетической функции печени, повышение уровня мочевины, креатинина, а также нарастание лейкоцитоза.

Так как среди результатов лабораторных исследований для рассматриваемых групп пациентов посмертно определены отличия только в

уровнях активности ГГТ, дополнительно рассмотрена зависимость данного показателя от состояния пациента на момент госпитализации (для исключения влияния развития полиорганной недостаточности) и типа танатогенеза (использована информация о непосредственной причине смерти).

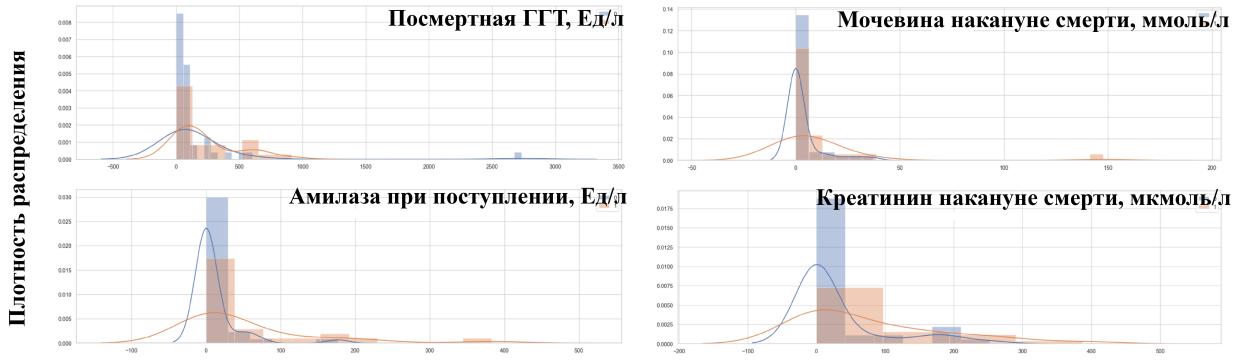


Рисунок 4.5 – Распределение результатов исследования лабораторных показателей в зависимости от наличия алкоголь-ассоциированных заболеваний ($p<0,05$)

Установлено, что посмертный уровень активности ГГТ при неалкогольной смерти был выше у пациентов, поступивших в ясном сознании, однако это отличие не носит статистической значимости. Во всех остальных случаях (клиническая смерть, кома, сопор, спутанность сознания) уровень активности ГГТ выше в группе пациентов с алкоголь-ассоциированными заболеваниями. При анализе посмертного уровня активности ГГТ в зависимости от ведущего (смертельного) осложнения установлено, что для большинства представленных в обеих группах осложнений (интоксикация, кровопотеря, отек мозга, печеночно-почечная недостаточность, пневмония) уровень активности ГГТ стабильно выше в группе пациентов с алкоголь-ассоциированными заболеваниями. Исключение составили случаи наступления смерти ввиду развития сердечной недостаточности, однако отличия также не достигли уровня статистической значимости.

При исследовании средних уровней активности ГГТ (посмертно) среди умерших и погибших в зависимости от первоначальной причины смерти, средний уровень показателя был выше для умерших с неалкогольной

первоначальной причиной смерти в группе заболеваний «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ» (F10–F19), и выше для умерших с алкогольной первоначальной причиной смерти в группах «Кардиомиопатии» (I42), «Отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами» (T36–T50) и «Токсическое действие веществ, преимущественно немедицинского назначения» (T51–T65).

При сопоставлении средних показателей активности посмертной ГГТ с оценкой в баллах по «сетке LeGo», средний уровень активности фермента в группе с алкогольными нозологиями нарастает с увеличением числа баллов, начиная с оценки 2; наименее информативен показатель для пациентов с 1 баллом в тесте, наиболее значимые различия наблюдаются в группе с оценкой в 3 балла. Распределение показателей активности посмертной ГГТ в зависимости от оценки признаков алкогольной интоксикации по «сетке LeGo» представлено на рисунке 4.6.

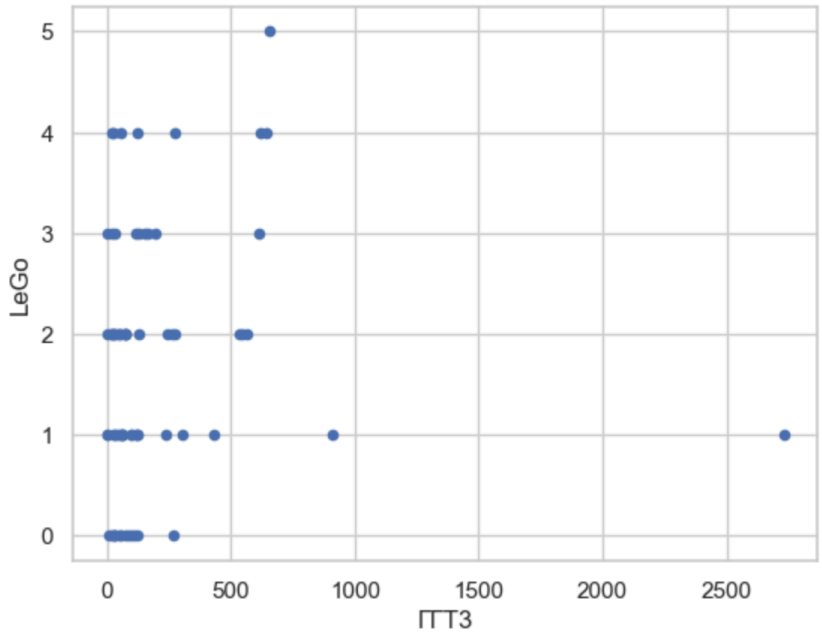


Рисунок 4.6 – Распределение результатов определения активности посмертной ГГТ (Ед/л, ГГТ3) в зависимости от оценки алкогольного статуса пациента по «сетке LeGo» (баллы, LeGo)

Для случаев смерти в стационаре при алкоголь-ассоциированной патологии уровень активности ГГТ составил 261,83 Ед/л (95 % ДИ: 166,04–357,62), при отсутствии алкоголь-ассоциированных заболеваний – 167,78 (95 % ДИ: 43,16–292,4).

Алкоголь в биологических объектах от умерших был установлен (прижизненно и/или посмертно) только в 5 случаях, в связи с чем интерпретация уровня этанолемии для задач исследования на данной выборке неинформативна.

Выявлено, что в 36 случаях (51%) в медицинской документации также имелись сведения об употреблении алкоголя. К таким сведениям были отнесены как записи психиатров, так и анамнестические данные со слов пациента и его родственников, персонала бригад скорой медицинской помощи. В 36% случаев из этой группы (13/36) алкогольные причины не были зафиксированы в медицинском свидетельстве о смерти.

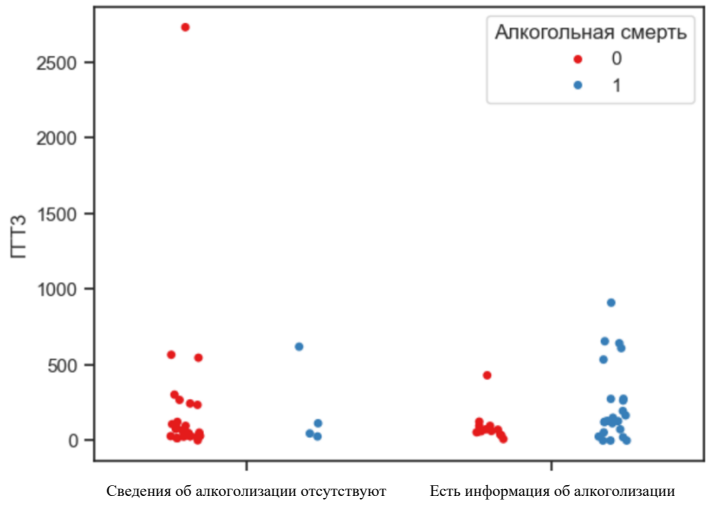


Рисунок 4.7 – Распределение результатов определения активности посмертной ГГТ (Ед/л, ГГТ3) в группах пациентов с алкогольной патологией (Алкогольная смерть, 1) и без нее (Алкогольная смерть, 0), в зависимости от наличия сведений об алкоголизации в медицинских документах

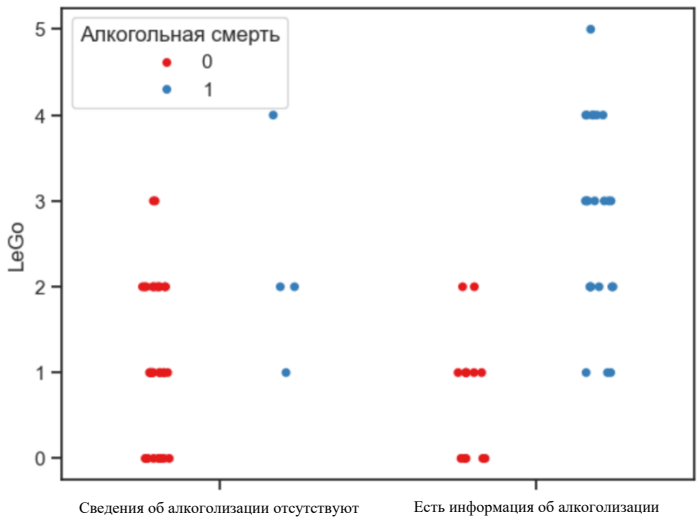


Рисунок 4.8 – Распределение результатов оценки алкогольного статуса пациентов по «сетке LeGo» (баллы, LeGo) в группах пациентов с алкогольной патологией (Алкогольная смерть, 1) и без нее (Алкогольная смерть, 0), в зависимости от наличия сведений об алкоголизации в медицинских документах

Установлено, что в группе с причинами смерти, не связанными со злоупотреблением алкоголем, при наличии в медицинских документах записей о таком злоупотреблении как оценка по «сетке LeGo», так и уровень активности посмертной ГГТ были ниже, чем в группах с алкоголь-ассоциированными причинами смерти (как с упоминанием в медицинских документах о злоупотреблении, так и без), как представлено на рисунках 4.7 и 4.8. Это свидетельствует о трудности, в том числе, и прижизненной диагностики злоупотребления алкоголем (при сборе анамнеза со слов пациента, его родственников, персонала бригады скорой медицинской помощи).

Отдельно рассмотрен анамнез, результаты посмертного определения активности ГГТ и установленные причины смерти у данных 13-ти пациентов (Приложение 2). В 7 случаях морфологические находки были интерпретированы как проявления хронической экзогенной интоксикации (в 4 случаях имелись анамнестические или посмертные лабораторные признаки злоупотребления наркотиками, а в 3 случаях дифференциальная диагностика вида хронической интоксикации не проводилась), в остальных 6 случаях

морфологические находки-проявления хронической алкогольной интоксикации упомянуты в сопутствующих заболеваниях, однако не были вынесены в МСС (в 3 случаях основное заболевание было представлено несколькими нозологиями, которым было отдано предпочтение при внесении записей в медицинское свидетельство о смерти, в остальных 3 случаях основным заболеванием и единственными нозологиями, вынесенными в медицинское свидетельство о смерти, были инфаркт миокарда, отравление наркотиками и механическая травма). Во всех 13 случаях были зафиксированы 2 и более признаков злоупотребления алкоголем, вместе с тем, в одном случае уровень активности ГГТ был понижен относительно ориентировочного диапазона референсных значений (тяжелая форма туберкулеза легких), еще в одном – находился в пределах нормы (отравление метадоном, длительность и характер злоупотребления алкоголем неизвестны), во всех же остальных случаях уровень активности ГГТ был повышен, в том числе, в 4 случаях – в 1,5 раза и выше. То есть, факт злоупотребления и степень влияния злоупотребления алкоголем не были установлены и зафиксированы в МСС. Причинами смерти в таких случаях были заболевания системы кровообращения (инфаркт миокарда, кардиосклероз с артериальной гипертензией), инфекционные болезни (коронавирусная инфекция, туберкулез, сфеноидит), травмы, неалкогольные отравления и смерть в результате злоупотребления несколькими психоактивными веществами.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что для анализа потенциальных маркеров алкоголь-ассоциированных причин смерти, которые могут быть выявлены при судебно-медицинском исследовании, целесообразно использовать прижизненные сведения: 12 признаков «сетки LeGo» (ожирение; дефицит массы тела; транзиторная артериальная гипертония; тремор; полинейропатия; мышечная атрофия; увеличение околоушных желез; гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров; венозное полнокровие коньюктивы; гепатомегалия; следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений); развитие

неврологических нарушений или психотической симптоматики в период госпитализации; результаты прижизненных лабораторных исследований (амилазы, мочевины, креатинина, наличие лейкоцитоза), посмертное определение активности ГГТ.

При интерпретации посмертного уровня активности ГГТ необходимо учитывать танатогенез и первоначальную причину смерти.

Для ряда случаев заболеваний системы кровообращения (инфаркт миокарда, кардиосклероз с артериальной гипертензией), инфекционных болезней (коронавирусная инфекция, туберкулез, сфеноидит), травм, неалкогольных отравлений и случаев смерти в результате злоупотребления несколькими психоактивными веществами регистрация информации о злоупотреблении алкоголем в МСС методологически не разработана, кроме того, инструментарий для исключения упоминаемого в медицинских документах возможного прижизненного пагубного воздействия алкоголя ограничен только посмертным исследованием крови на этанол.

ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для оценки значимости потенциальных маркеров алкоголь-ассоциированной смерти нами исследована выборка из 1432 случаев (2019-2023 годы) с проведенными посмертными биохимическими и судебно-химическими исследованиями биологического материала.

5.1 Разведочный анализ данных и отбор маркеров

Исследуемая группа представлена в 70% случаев (990/1432) мужчинами, в 30% (442/1432) женщинами. Средний возраст умерших с установленными алкоголь-ассоциированными патологиями составил 46 лет (95 % ДИ: 44,9–47,4 лет); без алкоголь-ассоциированной патологии – 51,95 лет (95 % ДИ: 50,83–53,06 лет), то есть группы умерших сопоставимы по возрасту. Гистограммы распределения числа случаев в зависимости от значений непрерывной величины (АСТ, АЛТ, ГГТ, возраст, уровень этанола в биообъектах, указание в МСС на другие интоксикации) представлены на рисунке 5.1.

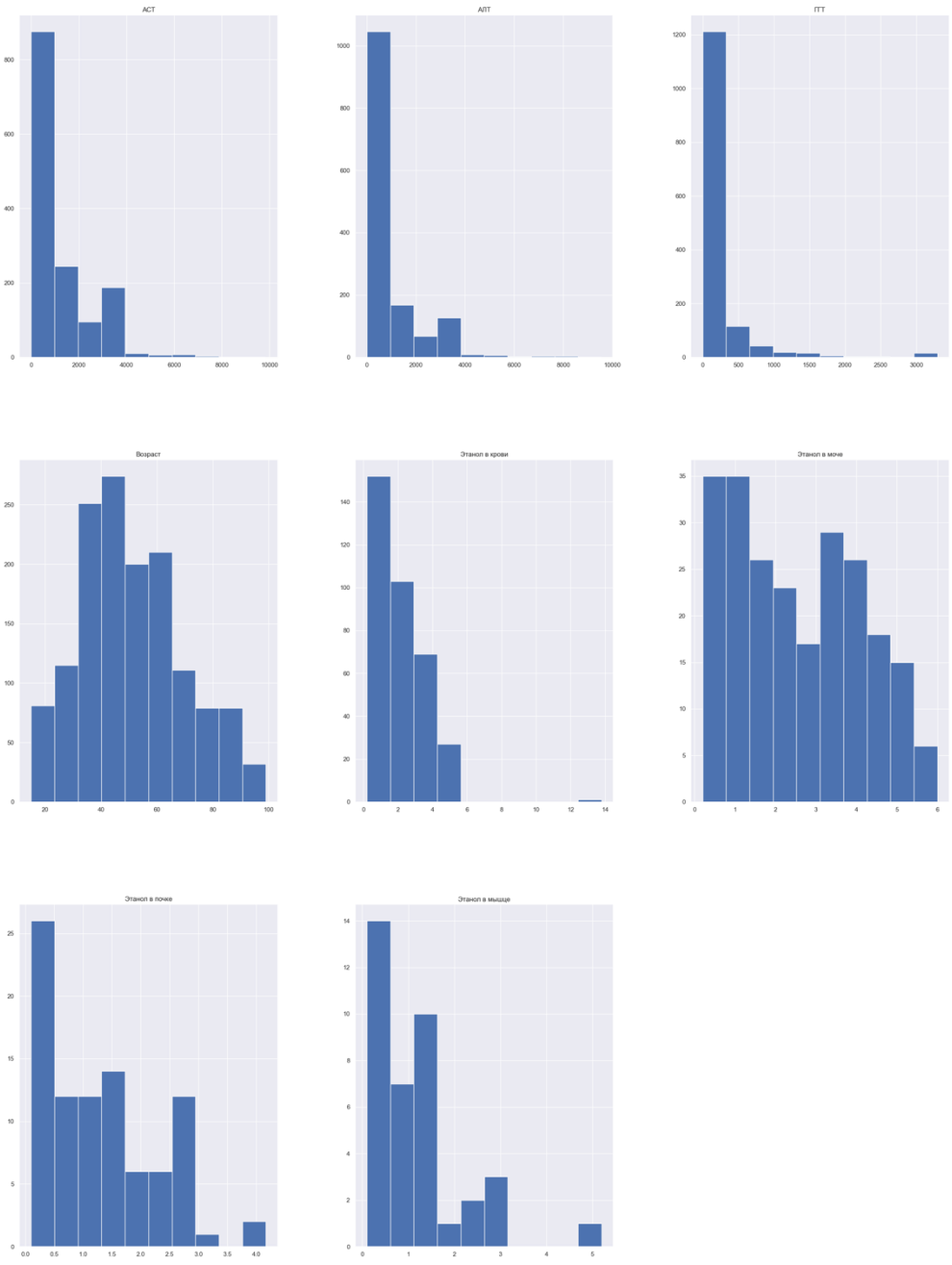


Рисунок 5.1 – Распределение числа исследуемых случаев в зависимости от значений непрерывной величины (АСТ, АЛТ, ГГТ, возраст, уровень этанола в биообъектах)

В 66% случаев (949/1432) установлено наличие жировой дистрофии печени. У 96 умерших в биообъектах были обнаружены наркотики, при этом алкоголь-ассоциированные причины смерти были установлены только у 11 из них. Сведения о наличии ВИЧ-инфекции присутствовали в медицинских свидетельствах о смерти у 10 умерших (с алкоголь-ассоциированной

патологией – 2); туберкулез установлен у 4 умерших (с алкоголь-ассоциированной патологией – 1).

В 27% случаев (383/1432) в биологических объектах от трупов был обнаружен этанол, при этом только в 53% этих случаев (203/383) были зафиксированы алкоголь-ассоциированные причины смерти. Алкоголь-ассоциированные причины смерти в общем числе случаев составили 18% (258/1432), алкоголь был обнаружен у большей части умерших в этой группе (79%, 203/258).

Максимальная концентрация этанола в крови составила 5,3 ‰ (средняя концентрация 2,08 ‰, при алкоголь-ассоциированных причинах – 2,55 (95 % ДИ: 2,17–2,94 ‰), при других причинах смерти – 1,54 (95 % ДИ: 1,26–1,81 ‰)). Таким образом, средний уровень этанолемии в группе с установленными алкоголь-ассоциированными причинами смерти был выше, чем в группе умерших без алкоголь-ассоциированной патологии, что соответствует показателям, полученным при эпидемиологическом исследовании (Рисунок 5.2).

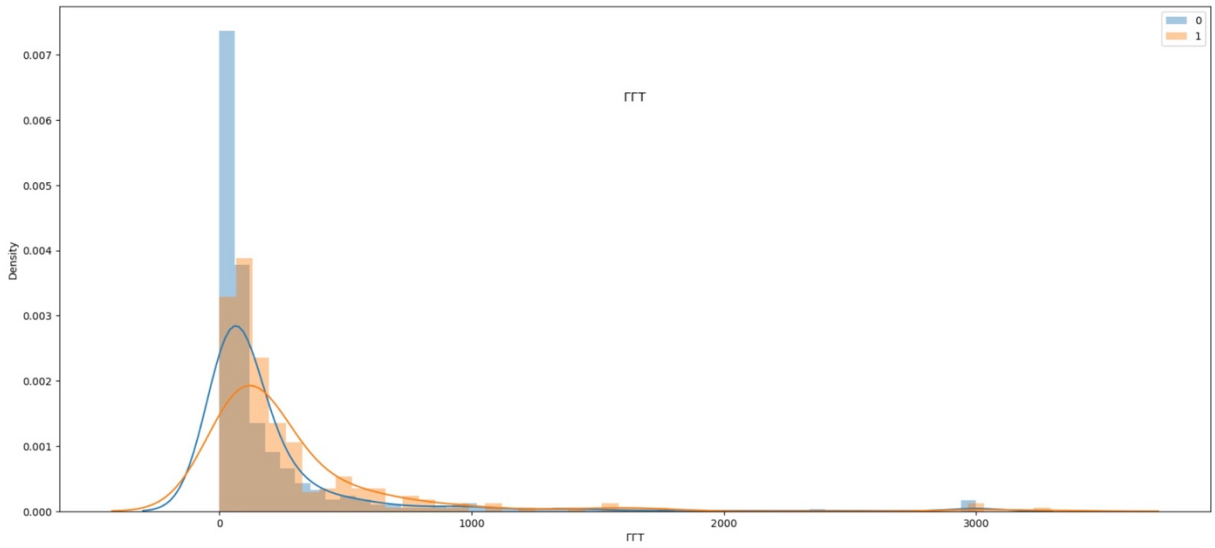


Рисунок 5.2 – Средние значения этанолемии в зависимости от причины смерти в возрастных группах (1 – 15–19 лет; 2 – 20–24 года; 3 – 25–29 лет; 4 – 30–34 года; 5 – 35–39 лет; 6 – 40–44 года; 7 – 45–49 лет; 8 – 50–54 года; 9 – 55–59 лет; 10 – 60–64 года; 11 – 65–69 лет; 12 – 70–74 года; 13 – 75 лет и старше)

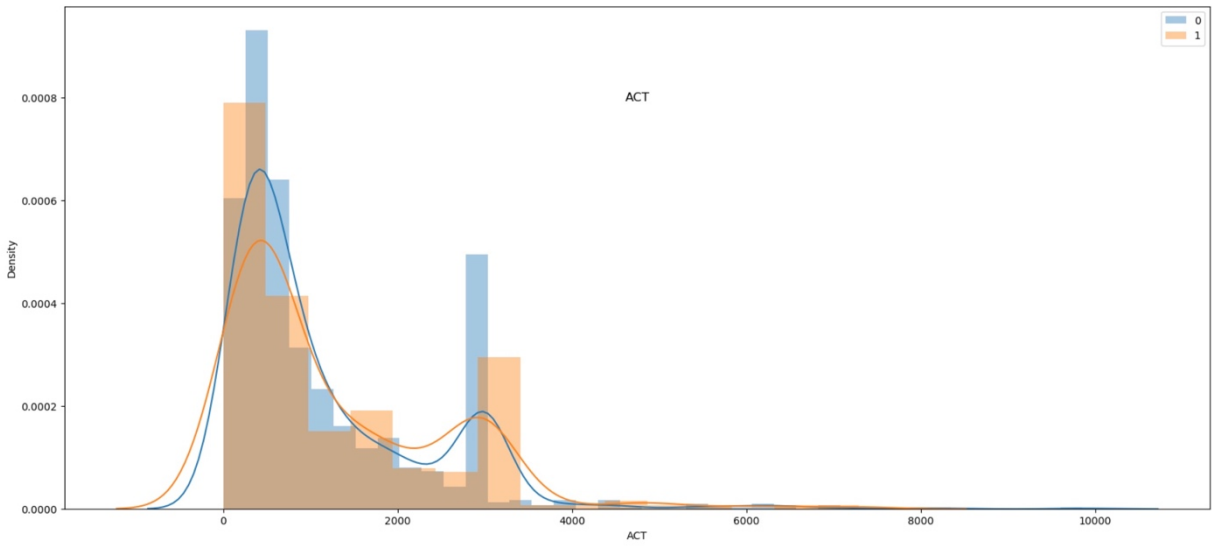
По результатам посмертных биохимических исследований, средний уровень активности ГГТ при алкоголь-ассоциированной патологии составил 282,87 Ед/л (95% ДИ: 229,84–335,89 Ед/л), АЛТ – 891,26 Ед/л (95% ДИ: 752,1–1030,45 Ед/л), АСТ – 1256,35 Ед/л (95% ДИ: 1104,36–1408,34 Ед/л).

При установлении других причин смерти средний уровень активности ГГТ составил 207,81 Ед/л (95% ДИ: 183,88–231,74 Ед/л), АЛТ – 873,33 Ед/л (95% ДИ: 809,56–937,11 Ед/л), АСТ – 1166,99 Ед/л (95% ДИ: 1099,08–1234,91 Ед/л).

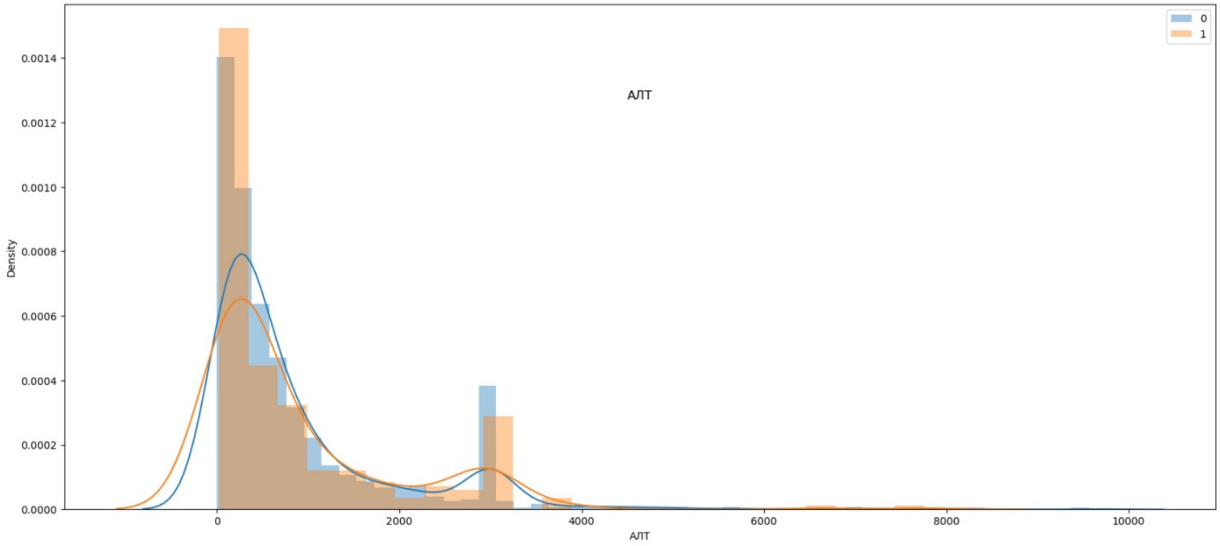
Анализ гистограмм распределения результатов посмертных биохимических исследований в зависимости от установления алкоголь-ассоциированной патологии (рисунок 5.3) демонстрирует отличия по показателю ГГТ.



(а)



(б)



(в)

Рисунок 5.3 – Распределения результатов посмертного определения активности ГГТ (а), АСТ (б), АЛТ (в) в группах с установленной алкоголь-ассоциированной смертью (1) и без алкоголь-ассоциированной патологии (0)

При статистической обработке всех признаков в группах с алкоголь-ассоциированными причинами смерти и без таковой, статистически значимые различия ($p < 0,01$) выявлены только для ГГТ.

Корреляционная матрица для всех признаков приведена на рисунке 5.4.

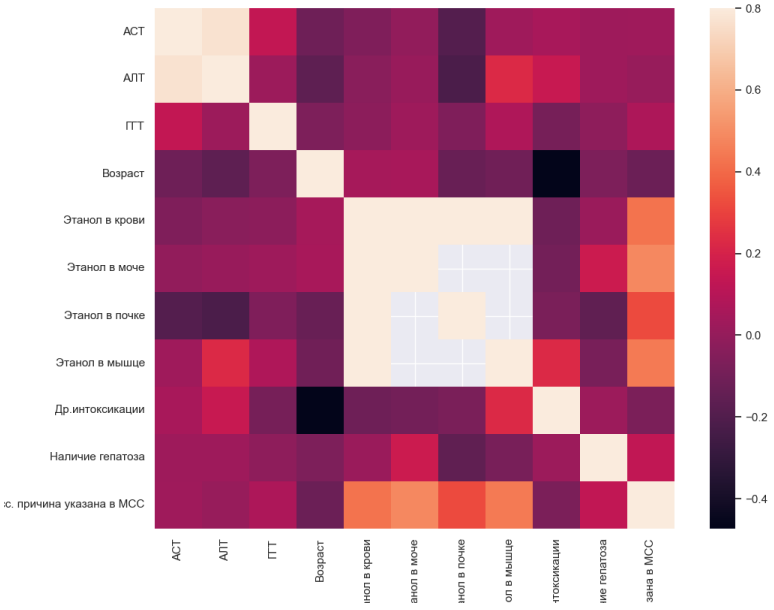


Рисунок 5.4 – Корреляционная матрица для признаков алкоголь-ассоциированной смерти

Для последующего машинного обучения (CatBoost) были отобраны переменные свойства: пол, возраст, уровни активности ГГТ, АЛТ, АСТ, факт обнаружения этанола, уровень этанола (все биообъекты), наличие гепатоза, другие интоксикации.

5.2 Интерпретация результатов машинного обучения

На обучающей выборке получено значение AUC = 0, 969583944281525, на тестовой – AUC = 0, 9045238587068788 (рисунок 5.5).



Рисунок 5.5 – ROC-кривая для тестовой выборки

Матрица несоответствий приведена на рисунке 5.6. Из нее следует, что на тестовой выборке модель определила алкоголь-ассоциированные причины смерти верно в 53 случаях, неверно – в 15 случаях, неалкогольные причины были верно определены в 455 случаях, неверно – в 50 случаях. Доля правильных ответов алгоритма Accuracy = 89%. Точность модели $\text{Precision}_{\text{weighted avg}}$ = 91%, **полнота (чувствительность) $\text{Recall}_{\text{weighted avg}}$ = 91%, специфичность = 97%** (невзвешенные значения: точность модели Precision = 86%, полнота (чувствительность) Recall = 59%). $\text{F1-мера}_{\text{weighted avg}}$ = 0,90 (невзвешенное значение: 0,70); Logloss = 0, 1728139588290766.

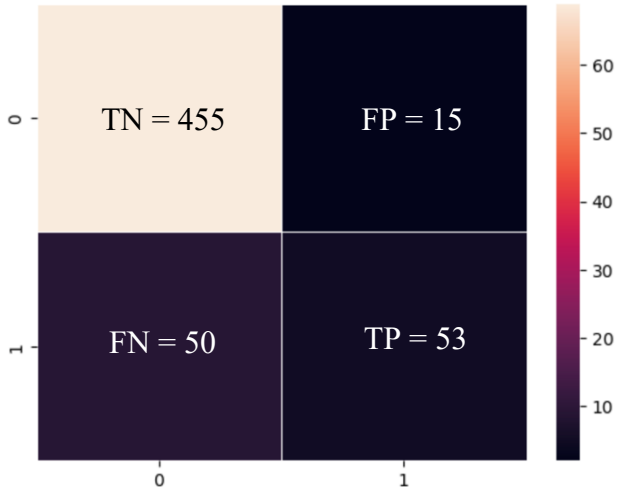


Рисунок 5.6 – Матрица несоответствий (TN – истинно отрицательные результаты, FN – ложноотрицательные результаты, FP – ложноположительные результаты, TP – истинно положительные результаты)

Наибольшее значение среди признаков, использованных моделью для предсказания, имели результаты посмертного определения этанола в крови, возраст и посмертное определение активности ГГТ. Наибольшая доля алкоголь-ассоциированных случаев определяется на уровне значения ГГТ 110,6–260,0 (диапазон получен путем применения функции дискретизации на основе квантилей). Для математической оценки влияния на предсказание признаков, использованных для обучения модели, проанализированы расчеты вектора Шепли (аппроксимация, SHAP-value).

Для каждого параметра, использованного моделью, рассчитанные вектора Шепли показывают, насколько при произвольном наличии других параметров меняется величина предсказания модели, по сравнению с отсутствием данного параметра.

Признаки ранжированы по степени важности, рассчитанной как средний модуль величины SHAP values для данного признака (mean SHAP-value, рисунок 5.7), наиболее важными для предсказания являются результаты определения активности ГГТ и уровня этанолемии.

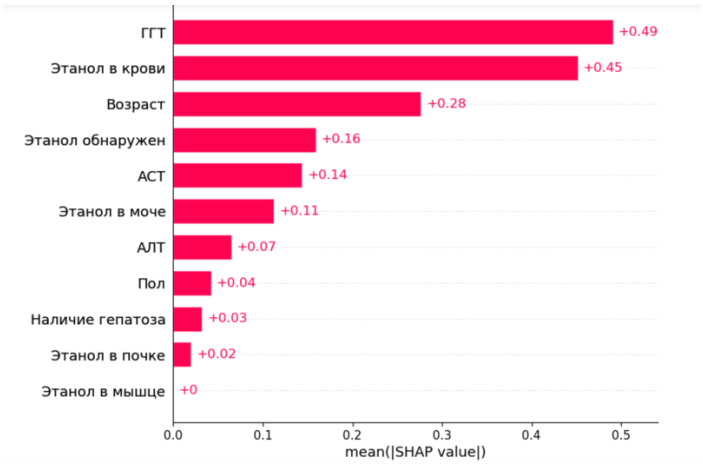


Рисунок 5.7 – Ранжированные средние модули величины SHAP values для каждого из использованных в модели признаков

На рисунке 5.8 показана зависимость SHAP values от конкретных значений каждого параметра. На графике слева видно, что высокие уровни активности ГГТ и высокие значения этанола в крови, моче и почке (Feature value, красный цвет) в наибольшей степени определяют отнесение случая моделью к классу алкоголь-ассоциированных смертей (SHAP values, значения по оси X). Напротив, наибольшие значения возраста умерших, активности АЛТ и наименьшие значения активности ГГТ определяют отнесение случая моделью к классу не-алкоголь-ассоциированных смертей. Пол практически не оказывает влияние на предсказание алкоголь-ассоциированной смерти.

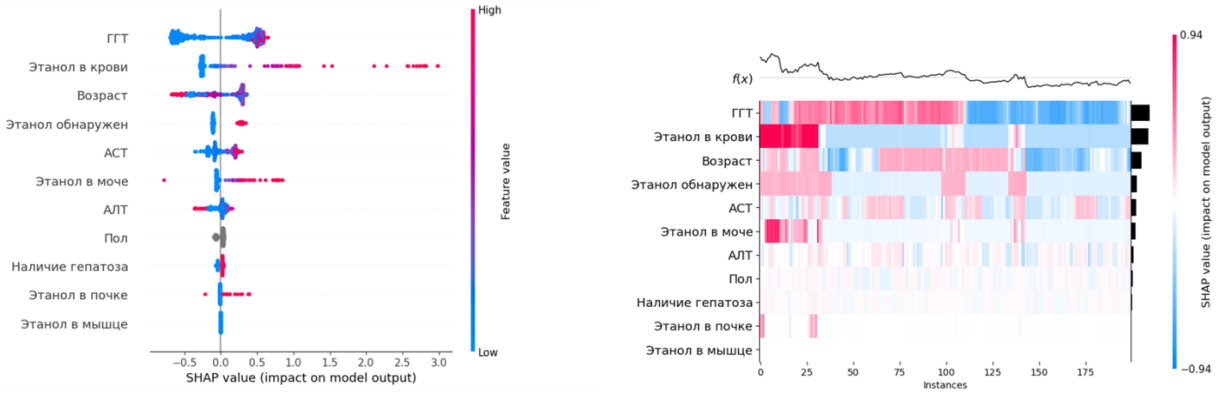


Рисунок 5.8 – Слева: ранжированные средние модули величины SHAP-values для каждого из использованных в модели признаков (каждая точка соответствует случаю смерти, цвет – значение признака: красный – высокое или положительное, синий – низкое или отрицательное). Справа: вектора Шепли для каждого умершего в колонках (примеры, Instances по оси X), упорядоченных по сходству их объяснений на основе иерархической кластеризации

На рисунке 5.9 справа показаны кластеры случаев, сформированные на основании сходства объяснений их классификации моделью. Как видно, на формирование кластеров существенно влияют результаты посмертного определения этанола.

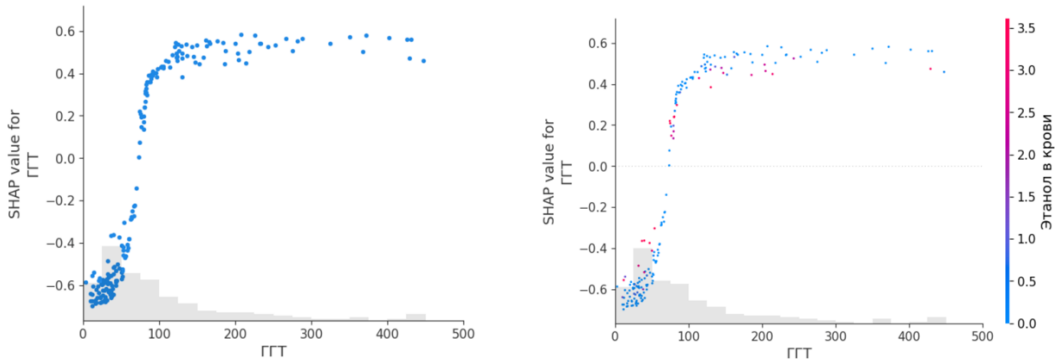


Рисунок 5.9 – Слева: SHAP-values для результатов определения активности ГГТ* (каждая точка соответствует случаю смерти). Справа: влияние уровня этанола (красный цвет) на изменение SHAP-values для конкретных результатов определения активности ГГТ*. * – в диапазоне до 500 Ед/л

На рисунке 5.9 слева видно, что при определении активности ГГТ от 100 Ед/л и выше наблюдается наиболее высокое значение SHAP-value (то есть эти значения в наибольшей степени влияют на предсказание моделью алкоголь-ассоциированной смерти). В диапазоне от 80 до 120 Ед/л наблюдается концентрация случаев с одинаковым уровнем активности ГГТ, но с разным значением SHAP-value. Для уточнения, какой признак влияет на предсказание в таких случаях, проведен анализ графиков с температурным отображением влияния других признаков, на рисунке 5.9 справа приведен такой график для уровня этанола в крови, на котором видно, что этанолемия влияет на предсказание в диапазоне значений ГГТ от 80 до 120 Ед/л. На графике для признака – «обнаружение этанола» видно, что определение активности ГГТ (до 100 Ед/л) оказывает влияние на предсказание в случаях отрицательного результата исследования биообъектов на алкоголь (рисунок 5.10).

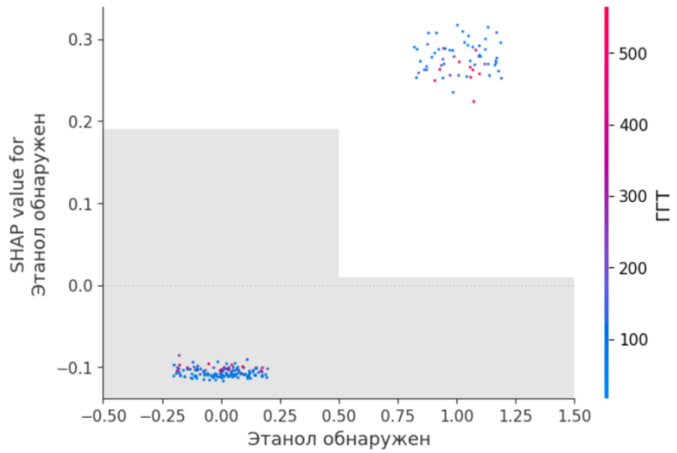


Рисунок 5.10 – Влияние определения активности ГГТ в диапазоне до 500 Ед/л (красный цвет) на изменение SHAP-values для конкретных результатов определения этанола

Таким образом, сравнение отдельных признаков в группах с установленными алкоголь-ассоциированными причинами смерти и без алкогольной патологии показало, что статистически значимые отличия имели место для посмертного определения активности ГГТ. В группе с установленными алкоголь-ассоциированными причинами смерти средний уровень активности ГГТ составил 282,87 Ед/л (95% ДИ: 229,84–335,89 Ед/л).

По результатам разведочного анализа данных для машинного обучения отобраны признаки пол, возраст, уровни активности ГГТ, АЛТ, АСТ, факт обнаружения этанола, уровень этанола (все биообъекты), наличие гепатоза, указание в МСС на другие интоксикации.

Модель, обученная на исследуемой выборке, имела высокую долю правильных ответов, специфичность составила 97%, AUC = 0,9045238587068788. Показатель чувствительности для алкоголь-ассоциированной патологии составил 59%, f1-мера 0,7, что демонстрирует среднее качество полученной модели.

Дополнительно для оптимизации модели в условиях умеренного дисбаланса классов был скорректирован порог классификации. При снижении порога принятия решения с 0,5 до 0,25, баланс ошибок модели был смещен в сторону гипердиагностики: чувствительность (Recall) целевого класса значимо возросла с 59 до 78%, при этом точность (Precision) составила

удовлетворительные 64%. Модель такого качества обеспечивает баланс между высоким уровнем выявляемости алкоголь-ассоциированных причин смерти и минимизацией ложноположительных результатов (рисунок 5.11).

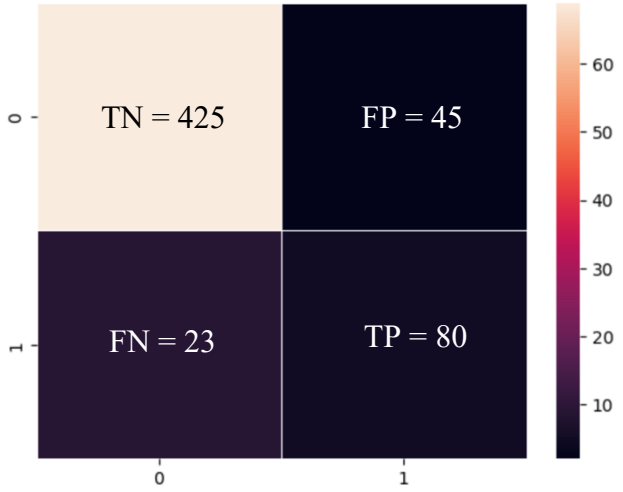


Рисунок 5.11 – Матрица несоответствий после изменения порога классификации (TN – истинно отрицательные результаты, FN – ложноотрицательные результаты, FP – ложноположительные результаты, TP – истинно положительные результаты)

ГЛАВА 6. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АЛГОРИТМА ПОСМЕРТНОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛКОГОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Для совершенствования алгоритма диагностики хронической алкогольной интоксикации с учетом коморбидной патологии нами исследованы 22 случая смерти лиц: 12 – с алкоголь-ассоциированными причинами смерти, 10 – без таких состояний. В обеих группах умершие сопоставимы по возрасту (для алкоголь-ассоциированных случаев: средний возраст 43,4 лет (95% ДИ: 38,2–48,6 лет), для не-алкоголь-ассоциированных случаев: средний возраст 39,4 лет (95% ДИ: 30,8–48 лет). Исследование проводилось по схеме, изложенной в Главе 2.

В случаях наличия алкоголь-ассоциированной патологии стромальный липоматоз под эпикардом и мелкоочаговый периваскулярный кардиосклероз в зоне светлых атипичных кардиомиоцитов проводящей системы сердца был наиболее выражен во фрагментах стенки правого желудочка и в задней трети межжелудочковой перегородки (явление наблюдалось во всех случаях для фрагментов №№ 2, 3, 8, рисунки 6.1 и 6.2).

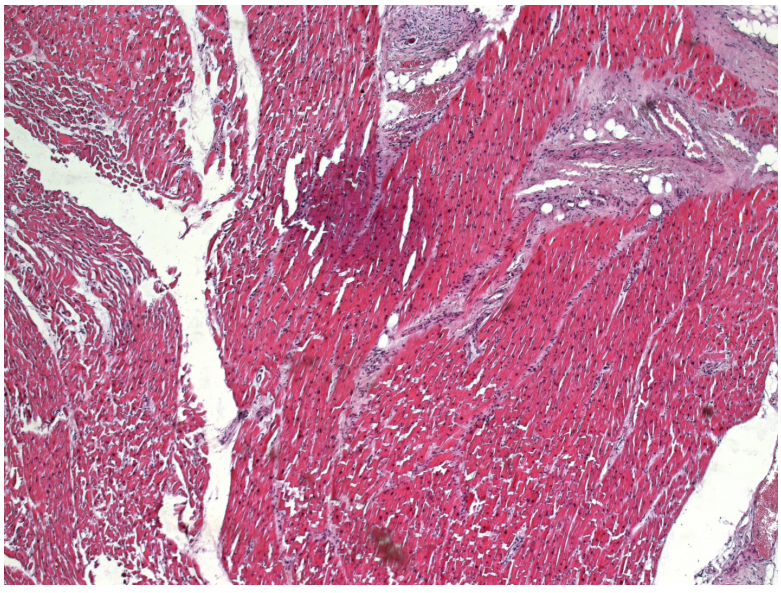


Рисунок 6.1 – Склероз интрамуральных сосудов, проводящих нервных волокон (окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×40)

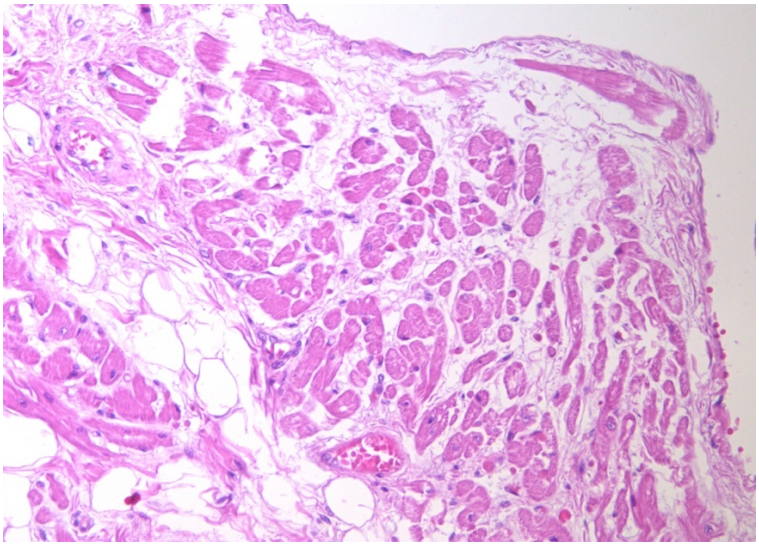


Рисунок 6.2 – Субэндокардиальный склероз с липоматозом в проводящей системе сердца (окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×200)

Во всех фрагментах сердца определялись очаги неравномерной гипертрофии и атрофии мышечных волокон, с гомогенизацией и гиперэозинофилией последних с очаговой утратой поперечнополосатой исчерченности, с очагами миоцитолиза с явлением организации разной давности, периваскулярный кардиосклероз, склероз эпикардиальных и интрамуральных артерий. В средней трети межжелудочковой перегородки (№ 9) во всех случаях алкоголь-ассоциированной патологии наблюдался очаговый склероз эндокарда.

При сопоставлении групп по наличию в отдельных препаратах морфологических изменений, характерных как для алкоголь-ассоциированной, так и для другой коморбидной патологии, установлены статистически значимые отличия для фрагментов №№ 2, 3, 7, 8 – при наличии стромального липоматоза и периваскулярного кардиосклероза, №№ 1-9 – при наличии неравномерно выраженной атрофии и гипертрофии кардиомиоцитов, №№ 2 и 9 – для очагового склероза эндокарда. При суммировании оценки по фрагментам №№ 2, 3, 8, 9 также получены статистически значимые отличия ($p = 0,0082$). Таким образом, для полноценного исключения признаков алкоголь-ассоциированного поражения миокарда вне зависимости от наличия

коморбидной патологии на исследованной группе умерших наиболее информативными являлись фрагменты №№ 2, 3, 8, 9.

При исследовании биохимических показателей и макроскопических признаков, статистически значимые отличия в группах выявлены для АСТ, ГГТ, массы печени (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Макроскопические и биохимические показатели со статистически значимыми отличиями в исследуемых группах

Признак	**Алкоголь-ассоциированная смерть**	**Другие причины смерти**	**p-уровень значимости отличий**
АСТ	1685,93 (95% ДИ: 907,40–2464,45)	481,39 (95% ДИ: 146,26–816,52)	p = 0,012
ГГТ	244,37 (95% ДИ: 101,78–386,96)	31,84 (95% ДИ: 13,14–50,54)	p = 0,018
Масса печени	2193,17 (95% ДИ: 1954,59–2431,74)	1422,1 (95% ДИ: 1160,02–1684,18)	p = 0,002

При сравнении групп по признакам: масса сердца, толщина миокарда желудочков сердца и межжелудочковой перегородки, уровень этанолемии, индекс массы тела, наличие наркотиков, ВИЧ-инфекции, туберкулеза, наличие микроскопических признаков нефропатии, фиброза и липоматоза поджелудочной железы, жировой дистрофии печени/цирроза/гепатита, а также другим биохимическим показателям статистически значимых отличий не обнаружено.

Как показано в Главе 1 настоящей диссертации, сердце является одним из органов-мишеней при хронической алкогольной интоксикации, причем развитие микроскопических потенциально значимых для танатогенеза изменений (липоматоз стромы, периваскулярный кардиосклероз в области проводящих волокон сердца, приводящие к повышенному риску развития жизнеугрожающих нарушений ритма) наблюдается еще до развития

макроскопических признаков – дилатации, изменения толщины миокарда в тонкой стенке сердца и выраженного преимущественно субэпикардиального липоматоза. Наличие таких изменений может свидетельствовать о хронической алкогольной интоксикации без клинико-анамнестических и лабораторных признаков употребления алкоголя (этанолемия подтверждает факт приема алкоголя незадолго до наступления смерти, повышение активности ГГТ – до 2–3 недель при злоупотреблении в высоких дозах (80 грамм ежедневно) или при острой интоксикации). Таким образом, микроскопические признаки дают важную информацию для суждения о роли алкогольной интоксикации в танатогенезе. Вместе с тем, наряду с этими признаками при судебно-медицинском исследовании в сердце могут быть выявлены признаки другой смертельной патологии, что в отсутствии объективной информации об алкоголизации может приводить к недооценке злоупотребления алкоголем при суждении о причине смерти. Обширные исследования охватывают вопросы дифференциальной диагностики для установления первоначальной причины смерти, но разработанные методики не освещают вопроса учета алкоголь-ассоциированного поражения сердца при коморбидной патологии, что нашло отражение при исследовании случаев смерти в стационаре (Глава 4).

На основании полученных нами данных, для улучшения качества посмертной диагностики алкоголь-ассоциированной патологии с учетом наличия коморбидных состояний, помимо определения наличия и концентрации этанола в биообъектах, целесообразно исследовать активность посмертной ГГТ, а также направлять на судебно-гистологическое исследование, помимо кусочков сердца с макроскопически определяемыми патологическими изменениями и других внутренних органов, кусочки сердца (стенка правого желудочка, граница межжелудочковой перегородки и левого желудочка, межжелудочковая перегородка в средней трети) в соответствии со схемой, представленной на рисунке 6.3.

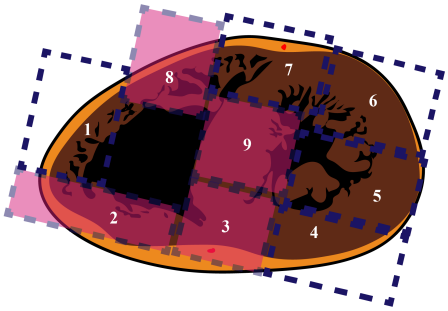


Рисунок 6.3 – Рекомендуемая схема забора фрагментов сердца для судебно-гистологического исследования

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вклад потребления алкоголя в смертность лиц молодого возраста (15-49 лет) в мире в целом оценивается в 10% случаев смерти [108]. Потребление алкоголя относится к предотвратимым факторам смертности, в связи с чем при планировании мероприятий по снижению смертности важно учитывать распространенность алкоголь-ассоциированных причин смерти.

Учет причин смерти осуществляется в соответствии с МКБ-10, кодирование причин смерти проводится на основании установленного судебно-медицинского (патологоанатомического) диагноза, поэтому при диагностике причин смерти имеет значение не только выявление заболевания или состояния, послужившего основной (первоначальной) причиной смерти, которой может быть и алкоголь-ассоциированная патология, но и выявление сопутствующих состояний, которые также могут быть связаны с злоупотреблением алкоголем.

Дифференциальная диагностика алкоголь-ассоциированной патологии как первоначальной причины смерти хорошо разработана, отечественными и зарубежными учеными предложены разнообразные методы определения различных проявлений алкогольной болезни как первоначальной причины смерти [58, 76, 32, 4, 49, 148].

Не преуменьшая значение разработанных методов дифференциальной диагностики алкоголь-ассоциированных причин смерти, нами была поставлена задача выработки такого диагностического алгоритма, который

позволит учитывать алкоголь-ассоциированные состояния и при наличии коморбидной патологии, не ограничиваясь исключением алкогольной болезни и ее проявлений как основного заболевания. По нашему мнению, такой диагностический алгоритм должен быть легко применим в практике работы Бюро судмедэкспертизы без применения дополнительных сложных методик исследования.

Для реализации поставленной задачи, на *первом этапе* мы изучали текущее состояние проблемы алкоголь-ассоциированной смертности в г. Москве для получения «портрета» погибших и умерших от алкоголь-ассоциированных причин. Нами было исследовано 100669 случаев смерти за 2016-2020 гг. как в разрезе установления алкоголь-ассоциированных причин смерти, так и в разрезе идентификации посмертного уровня этанолемии при различных причинах смерти. По результатам проведенного эпидемиологического исследования установлено, что наиболее уязвимыми группами для развития алкоголь-ассоциированной патологии являются преимущественно мужчины 25-34 лет. Алкоголь-ассоциированные причины смерти чаще всего устанавливались среди умерших, обнаруженных на дачах, в подъездах, общественных местах. Доля алкоголь-ассоциированной смерти среди умерших в стационарах составляет 8%. Территориальные особенности в г. Москве заключаются в наиболее высоких показателях алкоголь-ассоциированной смертности в г. Зеленограде, Новомосковском и Троицком административных округах.

В динамике за 2016-2020 гг. наблюдается рост вклада алкоголь-ассоциированной патологии в смертность в г. Москве, однако следует отметить, что в нашем исследовании учитывались данные только по случаям смерти, исследованным в Бюро судмедэкспертизы, поэтому данное наблюдение правомочно только для судебно-медицинского материала.

При анализе профиля алкогольной смертности по судебно-медицинским данным, мы отметили отсутствие за весь изучаемый период случаев смерти от эндокринной алкогольной патологии, эписиндромов, полиневро- и миопатий,

токсического гастроэнтерита и колита, острого алкогольного панкреатита. Также обратило на себя внимание преобладание среди алкоголь-ассоциированных причин, устанавливаемых судебно-медицинскими экспертами, заболеваний из классов МКБ-10 V Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) и IX Болезни системы кровообращения (I00–I99). Это свидетельствует о недостаточно точной диагностике поражений отдельных органов-мишеней при алкоголь-ассоциированной патологии.

В общем объеме исследованных случаев алкоголь-ассоциированная патология составила 6% (6709/100669), а положительное определение этанола имело место в 29% случаев, когда проводилось газохроматографическое исследование (24821/85129). Отличие абсолютных показателей установления алкоголь-ассоциированных причин смерти и положительного определения этанола практически в 4 раза показывает, насколько важен четкий алгоритм для учета алкоголь-ассоциированной хронической патологии и положительного определения этанола при внесении такой информации в медицинское свидетельство о смерти.

С другой стороны, этанол обнаружен в 2/3 случаев алкоголь-ассоциированной патологии, что с одной стороны, свидетельствует о значении определения этанола для установления алкоголь-ассоциированной причины смерти, а с другой стороны подтверждает, что в трети случаев судебно-медицинским экспертам не потребовалось получения положительных результатов исследования биообъектов на этанол для установления алкоголь-ассоциированной патологии.

На *втором этапе* исследования мы изучали случаи смерти в стационаре для установления потенциальных маркеров алкоголь-ассоциированных причин смерти вне зависимости от наличия коморбидной патологии. По результатам этого этапа установлено, что потенциальными маркерами являются 12 признаков «сетки LeGo», которые можно оценить как по прижизненным данным медицинской документации, так и посмертно (ожирение; дефицит массы тела; транзиторная артериальная гипертония;

тремор; полинейропатия; мышечная атрофия; увеличение околоушных желез; гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров; венозное полнокровие коньюктивы; гепатомегалия; следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений; указание в медицинских документах на развитие у пациента неврологических нарушений или психотической симптоматики в период госпитализации). При анализе результатов лабораторных исследований у умерших в стационарах от алкоголь-ассоциированной патологии обратили на себя внимание в период госпитализации повышение уровней амилазы, мочевины, креатинина, наличие лейкоцитоза. Во всех случаях алкоголь-ассоциированной патологии в группе умерших в стационарах от алкоголь-ассоциированной патологии имело место повышение активности посмертной ГГТ.

На данном этапе исследования также выявлены случаи, когда сведения о злоупотреблении алкоголем были зафиксированы в медицинской документации, однако в медицинском свидетельстве о смерти не было зафиксировано алкоголь-ассоциированных причин. Среди этих случаев: инфаркт миокарда, кардиосклероз с артериальной гипертензией, коронавирусная инфекция, туберкулез, сфеноидит, травмы и неалкогольные отравления, а также случаи в результате злоупотребления несколькими психоактивными веществами. Установлено, что в большинстве этих случаев алкоголь-ассоциированная патология была диагностирована судебно-медицинским экспертом, однако она не была интерпретирована как проявление хронической алкогольной интоксикации или не была вынесена в МСС. Таким образом, именно эти особенности являются потенциальными точками приложения усилий для улучшения качества статистического учета алкоголь-ассоциированных причин смерти в судебно-медицинской практике.

На *третьем этапе* исследования нами были проанализированы 1432 случая смерти за 2020-2023 гг. с проведенным посмертным определением активности ГГТ, АЛТ, АСТ, а также с учетом данных о поле, возрасте,

результатах посмертного определения этанола и данных о наличии гепатоза и установлении иных интоксикаций.

Для анализа с учетом специфичного набора маркеров (данные по каждому из показателей могли иметь взаимозависимости, а зависимость установления алкоголь-ассоциированной причины смерти от отдельных показателей носит нелинейный характер), нами использован метаалгоритм машинного обучения CatBoost, основанный на деревьях решений и градиентном бустинге. Обученная модель имела высокую долю правильных ответов. Специфичность составила 97%, чувствительность для алкоголь-ассоциированной патологии составил 59%. После оптимизации модели методом коррекции порога принятия решения (классификации) чувствительность для целевого класса возросла с 59 до 78%, точность сохранилась на оптимальном уровне 64%. Для получения интерпретации результатов машинного обучения и понимания, как именно и какие показатели в каждом случае были использованы моделью для предсказания, использована библиотека SHAP, позволяющая использовать принципы векторов Шепли для математического обоснования работы алгоритма.

Ключевым показателем являлся уровень активности ГГТ (значимый диапазон – 110,6–260,0 Ед/л), при в диапазоне значений уровня активности ГГТ от 80 до 120 Ед/л на предсказание оказывал сильное влияние установленный уровень этанолемияи

Кроме того, при отрицательных результатах газохроматографического исследования на алкоголь, важнейшее значение для исключения алкоголь-ассоциированной патологии также имел уровень активности посмертной ГГТ (менее 100 Ед/л).

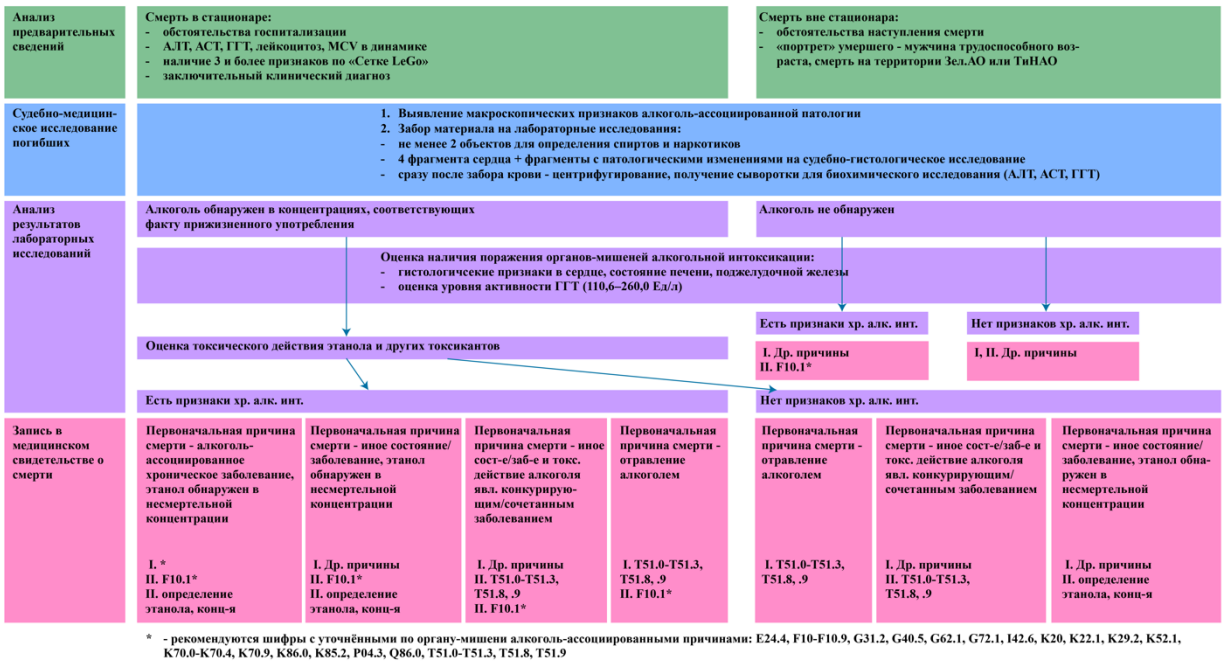
Полученные данные сопоставимы с результатами исследований, полученных на других популяциях [194, 142, 199], однако необходимо отметить, что существующие данные как по прижизненным, так и по посмертным уровням ГГТ в исследованиях других коллективов исследователей сопоставлялся не столько с характером установленных

причин смерти, сколько с данными о характере злоупотребления (обычно по анкетным данным).

ГГТ является ценным маркером для посмертной диагностики, показана стабильность маркера в различные сроки после наступления смерти [148]. В то же время, известны состояния, оказывающие влияние на активность фермента вне хронической алкогольной интоксикации [192]. Поэтому, как и результат посмертного определения наличия и концентрации этанола в биообъектах, результат посмертного определения активности ГГТ не может быть использован изолированно для установления алкоголь-ассоциированной причины смерти.

На *четвертом этапе* нами проведена разработка алгоритма исследования и статистического учета алкоголь-ассоциированной патологии. Мы выявили участки миокарда, наиболее ценные для диагностики кардиальных проявлений алкогольной болезни с учетом наличия коморбидной патологии (преимущественно правые отделы сердца, межжелудочковая перегородка). По результатам проведенных исследований предлагается следующий алгоритм диагностики алкоголь-ассоциированных причин смерти и их кодирования в соответствии с МКБ-10 (рисунок 7).

Алгоритм диагностики и учёта алкоголь-ассоциированных причин смерти



* - рекомендуются шифры с уточнёнными по органу-мишени алкоголь-ассоциированными причинами: E24.4, F10-F10.9, G31.2, G40.5, G62.1, G72.1, I42.6, K20, K22.1, K29.2, K52.1, K70.0-K70.4, K70.9, K86.0, K85.2, P04.3, Q86.0, T51.0-T51.3, T51.8, T51.9

Рисунок 7 – Рекомендуемый алгоритм диагностики алкоголь-ассоциированных причин смерти и их кодирования в соответствии с МКБ-10

Алгоритм диагностики алкоголь-ассоциированных причин смерти и их кодирования в соответствии с МКБ-10 состоит из четырех последовательных шагов.

На первом шаге анализируют предварительные сведения. Для случаев смерти в стационаре анализируют обстоятельства госпитализации, связанные с алкоголизацией, прижизненные уровни активности АЛТ, АСТ, ГГТ, лейкоцитоз, MCV – в динамике, количество баллов по «сетке LeGo», заключительный клинический диагноз. Для случаев смерти вне стационара анализируют указанные в документации, доставленной с трупом, обстоятельства наступления смерти, связанные с алкоголизацией, «портрет» умершего (настороженность в отношении преимущественно мужчин трудоспособного возраста, доставленных из квартир, с территории г. Зеленограда или ТиНАО). **На втором шаге** проводится судебно-медицинское исследование трупа с идентификацией макроскопических признаков алкоголь-ассоциированной патологии (при наружном исследовании также может быть использована «сетка LeGo», при внутреннем – обращать внимание на наличие изменений в сердце, печени, поджелудочной железе) и забор материала на лабораторные исследования: кровь/моча/мышца/почка на судебно-химическое исследование для определения наличия и концентрации спиртов, 4 фрагмента сердца (по схеме, указанной на рисунке 6.3) на судебно-гистологическое исследование и кусочки сердца и других внутренних органов с патологическими изменениями; кровь, моча и внутренние органы – на судебно-химическое исследование для определения наличия и концентрации наркотиков и лекарственных средств; сыворотка крови, полученная при центрифугировании сразу после забора крови – на биохимическое исследование (определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ). **На третьем шаге** проводится интерпретация результатов лабораторных исследований (при гистологическом исследовании: выявление липоматоза стромы сердца,

периваскулярного кардиосклероза в области проводящих волокон сердца, неравномерной атрофии и гипертрофии кардиомиоцитов и очагового склероза эндокарда, а также характерные микроскопические изменения в других органах; при судебно-химическом исследовании: концентрация этанола, соответствующая факту прижизненного употребления, результаты определения других токсикантов; при судебно-биохимическом исследовании: повышение активности ферментов, ГГТ в диапазоне 110,6–260,0 Ед/л). **На четвертом шаге** установленные алкоголь-ассоциированные заболевания и состояния, а также результаты определения этанола в биообъектах вносят в медицинское свидетельство о смерти и кодируют согласно месту в судебно-медицинском диагнозе и роли в танатогенезе.

Указанный Алгоритм предусматривает повышение экспертной настороженности в отношении алкоголь-ассоциированной патологии во всех случаях смерти, а также учет посмертного определения этанола в биообъектах от трупа. Предполагается, что во всех случаях смерти при выявлении алкоголь-ассоциированной патологии и/или положительном определении этанола, благодаря предлагаемому алгоритму в МСС всегда будет фиксироваться информация об алкоголь-ассоциированном характере смерти, что позволит более качественно учитывать вклад потребления алкоголя в смертность по судебно-медицинским данным, изучать влияние алкоголя на наступление неблагоприятного исхода при наличии иной соматической патологии, корректировать меры, направленные на снижение смертности. Внедрение стандартизированного подхода к диагностике алкоголь-ассоциированной патологии на этапах изучения предварительных сведений, секционного исследования трупа и интерпретации результатов лабораторных исследований позволит объективизировать установление судебно-медицинского диагноза.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное эпидемиологическое исследование позволило оценить динамику и тенденции в распространении алкоголь-ассоциированных причин смерти в г. Москве за 2016-2020 гг., установить «портрет» погибших от алкоголь-ассоциированных причин смерти в г. Москве и выявить особенности, позволившие констатировать факт недостаточного учета указанных состояний.

2. В результате анализа случаев смерти пациентов стационаров г. Москвы в 2020 г. выявлены и систематизированы характерные признаки алкоголь-ассоциированных причин смерти, установлены причины недостатков учета указанных состояний – они связаны с отсутствием единого методологического подхода к диагностике и кодированию алкоголь-ассоциированной патологии.

3. Методом машинного обучения установлена диагностическая ценность комплекса посмертных маркеров злоупотребления алкоголем. Наиболее ценным диагностическим маркером злоупотребления этанолом является гамма-глутамилтрансфераза: при отсутствии возможности провести судебно-химическое исследование на этанол или при отрицательных его результатах, этот маркер, наряду с морфологическими, может быть использован для установления влияния алкоголя на развитие обнаруженных патологических состояний.

4. Для диагностики алкоголь-ассоциированной патологии недостаточно использовать изолированные маркеры, во всех случаях диагностика должна носить комплексный характер и включать как изучение документов, доставленных с трупом, так и скрупулезный анализ наружных и внутренних макроскопических признаков алкоголь-ассоциированной патологии, включая результаты лабораторных (судебно-химических, биохимических и гистологических) исследований.

Предложенный алгоритм работы судебно-медицинского эксперта по повышению качества посмертной диагностики алкоголь-ассоциированных

состояний и их статистического учета позволяет использовать единый методологический подход для экспертного поиска и фиксации в медицинских свидетельствах о смерти алкоголь-ассоциированных состояний и объективизировать результаты судебно-медицинской диагностики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При судебно-медицинской экспертизе трупов необходимо проявлять особую настороженность в отношении наличия алкоголь-ассоциированной патологии у лиц мужского пола трудоспособного возраста. До начала секционного исследования трупа необходимо изучить документы, доставленные с трупом, на предмет наличия информации об алкоголизации. В случае смерти в стационаре в таких случаях следует оценить в динамике результаты лабораторных исследований: активность АЛТ, АСТ, ГГТ, MCV и наличие лейкоцитоза.

2. При производстве судебно-медицинского трупа с подозрением на наличие алкоголь-ассоциированной патологии или употребление алкоголя необходимо помимо изучения макроскопических признаков производить стандартизированный набор объектов от трупа для проведения лабораторных исследований согласно предложенным схемам.

3. При интерпретации результатов лабораторных исследований не оценивать маркеры алкогольной интоксикации изолированно. При комплексной оценке полученных результатов обращать внимание на:

а) выявление липоматоза стромы сердца, периваскулярного кардиосклероза в области проводящих волокон сердца, неравномерной атрофии и гипертрофии кардиомиоцитов и очагового склероза эндокарда, микроскопические изменения, обусловленные воздействием алкоголя в других органах – при гистологическом исследовании;

б) концентрацию этанола, соответствующую факту прижизненного употребления, и результаты определения других токсикантов – при судебно-химическом исследовании;

в) повышение активности печеночных ферментов, ГГТ в диапазоне 110,6–260,0 Ед/л – при судебно-биохимическом исследовании.

4. При формулировке диагноза и кодировании причин смерти необходимо учитывать как результаты определения этанола, так и результаты диагностики хронической алкогольной интоксикации, каждое из

установленных состояний должно быть зафиксировано в медицинском свидетельстве о смерти МСС согласно предложенному алгоритму диагностики алкоголь-ассоциированных причин смерти и их кодирования в соответствии с МКБ-10.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
ИЛ – интерлейкин
КДТ – карбогидрат-дефицитный трансферрин
МКБ, МКБ-10 – Международная классификация болезней (10 пересмотра)
МСС – медицинское свидетельство о смерти
ФНО-α - фактор некроза опухоли альфа
MCV – Mean Corpuscular Volume, средний объем эритроцитов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алкоголь и легкие / О. Д. Остроумова, А. М. Попкова, И. В. Голобородова [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 21-29.

2. Алкоголь как фактор риска лекарственно-индуцированных заболеваний / Д. А. Сычев, О. Д. Остроумова, А. П. Переверзев [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2021. – № 2. – С. 52-66.

3. Алкоголь-ассоциированная смертность в России (по материалам 2011–2016 гг.) / А. В. Ковалёв, Ю. Е. Морозов, О. В. Самоходская, А. В. Березников // Судебно-медицинская экспертиза. – 2017. – № 60 (6). – С. 4-9.

4. Алкогольная болезнь печени и алкоголизм — две болезни и одна проблема / А. А. Самсонов, Е. Ю. Плотникова, И. Н. Никушкина [и др.] // МС. – 2013. – № 10. – С. 38-41.

5. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов : монография / В. С. Моисеев [и др.] ; под ред. В. С. Моисеева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 469 с.

6. Алякритская, А. В. Судебно-медицинское значение алкогольного опьянения в генезе смерти / А. В. Алякритская // Судебно-медицинская экспертиза. – 1961. – № 1. – С. 10-13.

7. Белоглазов, Д. Н. Алкогольная полиневропатия / Д. Н. Белоглазов, В. Г. Лим, А. А. Свистунов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 117-120.

8. Боймуродова, М. Н. Морфологические особенности хронического этанольного отравления желудка / М. Н. Боймуродова // Scientific progress. – 2022. – Vol. 3, № 2. – С. 758-764.

9. Бойцов, С. А. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: роль алкоголя / С. А. Бойцов, И. В. Самородская, В. Ю. Семёнов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 97-105.

10. Бокерия, О. Л. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца / О. Л. Бокерия, М. Б. Биниашвили // Анналы аритмологии. – 2013. – № 2. – С. 69-79.

11. Верткин, А. Л. Алкоголь-ассоциированные состояния в многопрофильном стационаре / А. Л. Вёрткин, А. Н. Комаровский, А. С. Скотников // Лечащий врач. – 2011. – № 9. – С. 36-42.

12. Веселие Руси. XX век. Градус новейшей российской истории. От «пьяного бюджета» до «сухого закона» / Коллектив авторов. – М. : Пробел-2000, 2007. – 610 с.

13. Власова, Н. В. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики ишемической болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии с использованием двухуровневого диагностического правила / Н. В. Власова, О. Г. Асташкина // Медицинская экспертиза и право. – 2010. – № 1. – С. 30-35.

14. Власова, Н. В. Комплексная дифференциальная диагностика ишемической болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии : специальность 14.00.24 : автореф. дис. … канд. мед. наук / Власова Наталья Владимировна ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – М., 2008. – 28 с.

15. Влияние хронической алкогольной интоксикации на некоторые гематологические параметры и структуру их суточной динамики у самок крыс линии Вистар в возрасте 1 года / Л. А. Макарцева, Е. А. Шмигельский, А. А. Грицюнайте [и др.] // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2019. – № 37. – С. 6-10.

16. Внезапная ненасильственная смерть молодых людей (ретроспективный анализ) / М. В. Гордеева, О. Е. Велеславова, М. А. Батурова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2011. – № 65. – С. 25-32.

17. Войтов, В. В. Определение этилглюкуронида в крови и моче методом жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии с объёмной ионной ловушкой / В. В. Войтов, А. М. Григорьев, Н. А. Крупина // Судебная медицина. – 2019. – № S1. – С. 123.

18. Гальчиков, Ю. И. Хронический алкоголизм: висцеропатология и причины смерти / Ю. И. Гальчиков // СМЖ. – 2009. – № 1. – С. 16-19.

19. Говорин, А. В. Некоронарогенные поражения миокарда / А. В. Говорин. – Новосибирск : Наука, 2014. – 448 с.

20. Давыдова, З. В. Судебно-медицинская экспертиза алкоголь-атрибутивной смертности в Санкт-Петербурге / З. В. Давыдова, О. Д. Ягмуров // Педиатр. – 2019. – № 2. – С. 55-62.

21. Дадыка, И. В. Система гемостаза и сосудистая реактивность у больных хроническим алкоголизмом : специальности 14.00.29, 14.00.45 : дис. … канд. мед. наук / Дадыка Инна Валентиновна ; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2007. – 168 с.

22. Долгалев, И. В. Прогностическая значимость предикторов сердечно-сосудистых заболеваний в формировании смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин (результаты 27-летнего когортного проспективного исследования) / И. В. Долгалев, А. Ю. Иванова, Р. С. Карпов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 2. – С. 5045.

23. Замятнина, Е. С. Обзор методов оценки вклада потребления алкоголя в смертность в России / Е. С. Замятина // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 3. – С. 30-49.

24. Замятнина, Е. С. Структура непосредственно обусловленной алкоголем смертности в России в 2011-2021 гг / Е. С. Замятина // Демографическое обозрение. – 2022. – № 2. – С. 102-117.

25. Зиматкин, С. М. Окисление этанола в мозге / С. М. Зиматкин // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 3 (19). – С. 17-20.

26. Злоупотребление алкоголем как причина смерти / Н. И. Прокопчик, Ю. Е. Разводовский, М. Г. Зубрицкий [и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2009. – № 3. – С. 57-58.

27. Зороастров, О. М. Экспертные критерии диагностики острого отравления этиловым алкоголем при исследовании трупа : специальность 14.03.05 : дис. … д-ра мед. наук / Зороастров Олег Маркович ; Тюменская государственная медицинская академия. – М., 2004. – 324 с.

28. Изменения особенностей потребления алкоголя в Российской Федерации в первые месяцы пандемии COVID-19 / А. Ю. Гиль, К. В. Вышинский, Е. В. Фадеева, Р. А. Хальфин // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – № 5-6. – С. 63-72.

29. Изменения сердца и сосудов в пато- и морфогенезе алкогольной болезни / В. С. Пауков, Ю. А. Кириллов, Ю. А. Ерохин, И. А. Чернов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 92-100.

30. Кибитов, А. О. Молекулярные механизмы алкогольной зависимости: роль глутаматных рецепторов мозга / А. О. Кибитов, М. Н. Кузнецова // Вопросы наркологии. – 2019. – № 5 (176). – С. 58-98.

31. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки Ито / В. М. Цыркунов, В. П. Андреев, Р. И. Кравчук, И. А. Кондратович // Журнал ГрГМУ. – 2016. – № 4 (56). – С. 90-99.

32. Кобалава, Ж. Д. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии / Ж. Д. Кобалава, П. В. Лазарев, А. С. Гончаров // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 11. – С. 164-172.

33. Козлова, И. В. Патологические изменения желудочно-кишечного тракта при алкогольной болезни / И. В. Козлова, М. А. Сущенко // Вестник российских университетов. Математика. – 2013. – № 1. – С. 356-361.

34. Корякин, А. М. Изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и фактора Виллебранда у больных опийной наркоманией и алкоголизмом II стадии в алкогольной абстиненции / А. М. Корякин, Л. А. Ещёва, Л. А. Дементьева // СМЖ. – 2010. – № 4-1. – С. 88-91.

35. Котельникова, З. В. Взаимосвязь практик потребления алкоголя с социальной структурой современной России. – Текст : непосредственный / З. В. Котельникова // Социологические исследования. – 2015. – № 4. – С. 105-112.

36. Краткая номенклатура причин смерти 2010 года, основанная на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра (МКБ-X) / Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – М., 2010.

37. Кудряшов, В. И. Анализ смертельных отравлений в Московской области в период 2005–2015 годов / В. И. Кудряшов, А. В. Максимов // Судебная медицина. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 32-35.

38. Лазько, А. Е. Гистохимические изменения миокарда при воздействии хронической алкогольной интоксикации / А. Е. Лазько, А. Ф. Вовченко // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 70-73.

39. Лелевич, С. В. Сравнительная оценка гормонального статуса щитовидной и поджелудочной желёз при однократном введении алкоголя и морфина / С. В. Лелевич // Журнал ГрГМУ. – 2010. – № 3 (31). – С. 41-44.

40. Люсов, В. А. Заболеваемость населения России алкоголизмом и смертность от болезней системы кровообращения и других причин смерти / В. А. Люсов, В. И. Харченко, М. В. Корякин // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 4 (72). – С. 93-100.

41. Максимов, С. А. Связь сочетания курения и употребления алкоголя с ишемической болезнью сердца и её факторами риска (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / С. А. Максимов, Д. П. Цыганкова, Г. В. Артамонова // КВТиП. – 2018. – № 3. – С. 59-63.

42. Мамсурова, Т. С. Судебно-медицинская диагностика хронической алкогольной интоксикации по морфологическим изменениям стоматологического статуса : специальность 14.03.05 : дис. … канд. мед. наук / Мамсурова Тамара Сослановна ; Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России. – М., 2011. – 132 с.

43. Маркс, К. Сочинения / К. Маркс, Ф. Энгельс. – 2 е изд. – М. : Издательство политической литературы, 1955. – Т. 2 (сентябрь 1844 –февраль 1846). – 668 с.

44. Минздравсоцразвития РФ. О смертности больных алкоголизмом и наркоманией : письмо от 27 июля 2005 г. № 3540-ВС // КонсультантПлюс : справочно-правовая система. – URL: https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=354390#6osXCIVA6TLdMsSO (дата обращения: 04.05.2026).

45. Морогин, В. Г. Социально-психологическая история алкоголизации России / В. Г. Морогин, Н. П. Костина // Медицинская психология в России. – 2013. – Т. 5, № 5. – С. 1-30.

46. Морозов, Ю. Е. Морфологические критерии нейроэндокринных нарушений при алкогольной болезни / Ю. Е. Морозов, Т. В. Козлова, В. К. Мамедов // ПЭМ. – 2004. – № 13-1. – С. 3-5.

47. Морфологические аспекты нефротоксического действия крепких алкогольных напитков / Р. В. Бабаханян, А. Е. Сафрай, М. К. Шевчук, О. Д. Ягмуров // Нефрология. – 1998. – № 3. – С. 99-103.

48. Научная оценка степени реализации госполитики по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года / О. О. Салагай, К. В. Сошкина, Е. А. Брюн [и др.] // Общественное здоровье. – 2021. – Т. 1, № 2. – С. 5-19.

49. Некоторые морфологические маркеры при смерти от осложнений мозговой формы алкогольной болезни / А. З. Павлова, Д. В. Богомолов, А. А. Савин [и др.] // Acta Medica Eurasica. – 2017. – № 4.

50. Никифоров, И. А. Алкогольная болезнь и коморбидные церебральные расстройства (обзор литературы) / И. А. Никифоров, И. И. Никифоров, П. В. Аронов // Профилактическая медицина. – 2015. – № 3. – С. 47-54.

51. Николаев, А. В. Антиалкогольная кампания в России 1894–1914 годов: исторический опыт решения проблемы / А. В. Николаев // Magistra Vitae:

электронный журнал по историческим наукам и археологии. – 2008. – № 35 (136). – С. 60-72.

52. Орлов, А. В. Клинико-динамические особенности алкогольной зависимости с преимущественным употреблением пива или водки : специальность 3.1.17 : дис. … канд. мед. наук / Андрей Вячеславович Орлов ; Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. – М., 2023. – 156 с.

53. Остроумова, О. Д. Алкоголь и артериальная гипертония / О. Д. Остроумова, Е. В. Саперова // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 79-82.

54. Оценка качества судебно-медицинской экспертизы в случаях смерти от отравления этиловым алкоголем и ишемической болезни сердца / А. Е. Мальцев, О. В. Мельников, С. Б. Петров, Б. А. Петров // Медицинская экспертиза и право. – 2011. – № 4. – С. 48-49.

55. Павлов, А. Л. Изменения структур внутренних органов и головного мозга при терминальных состояниях, обусловленных интоксикацией алкоголем и его суррогатами, судебно-медицинское и клиническое значение : специальность 14.03.05 : дис. … канд. мед. Наук / Андрей Леонидович Павлов; ФГБУ «Рос. центр судебно-мед. экспертизы» Министерства здравоохранения РФ. – М., 2014. – 133 с.

56. Патогенетические механизмы развития алкогольной кардиомиопатии / Г. А. Фадеев, Н. А. Цибулькин, О. Ю. Михопарова, Г. В. Тухватуллина // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – № 4. – С. 74-78.

57. Патология проводящей системы сердца в танатогенезе внезапной смерти при алкогольной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца / Б. Н. Кульбицкий, З. В. Ларев, М. В. Федулова [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2012. – Т. 55, № 2. – С. 62-65.

58. Пиголкин, Ю.И. Судебно-медицинская диагностика острой и хронической алкогольной интоксикации / Ю.И. Пиголкин, Ю.Е. Морозов, В.К. Мамедов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2012. – № 55(1). – С. 30-33.

59. Позднякова, М. Е. Употребление алкоголя в России в условиях пандемии COVID-19 / М. Е. Позднякова, В. В. Брюно // СНиСП. – 2022. – № 3 (39). – С. 25-44.

60. Поражение нервной системы при алкогольной болезни / О. Е. Зиновьева, Н. В. Ващенко, О. Е. Мозговая [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № S1. – С. 83-88.

61. Породенко, В. А. О значении комплексного исследования для диагностики смерти от острого отравления этанолом и ишемической болезни сердца / В. А. Породенко, В. Т. Корхмазов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2011. – № 3. – С. 36-38.

62. Порсуков, Э. А. Морфологические особенности алкогольного поражения сердца / Э. А. Порсуков // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 195-198.

63. Порядок статистического учета и кодирования состояний, связанных с употреблением психоактивных веществ, в соответствии с МКБ-10. Методические рекомендации / ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». – М., 2013. – URL: https://mednet.ru/images/materials/kodirovanije-smertnosti/poryadok-statucheta-s-mkb10.pdf (дата обращения: 04.05.2026).

64. Потребление алкоголя накануне смерти и смертность от травм, отравлений и других последствий действия внешних причин / Э. А. Мордовский, А. Г. Соловьёв, А. М. Вязьмин [и др.] // Экология человека. – 2014. – № 9. – С. 24-29.

65. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм. Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ. Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения. Методические рекомендации № 47 / О. В. Зайратьянц,

Е. Ю. Васильева, Л. М. Михалева [и др.]. – М., 2019. – URL: https://niioz.ru/doc/47-klass-iii.-bolezni-krovi-krovetvornyh-organov-i-otdelnye-narusheniya-vovlekayuschie-immunnyy-mehanizm.pdf (дата обращения: 04.05.2026).

66. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17 августа 1992 г. № 228 «Об утверждении отраслевой статистической отчетности».

67. Прохоренкова, Л. CatBoost: unbiased boosting with categorical features / L. Prokhorenkova, G. Gusev, A. Vorobev, A. V. Dorogush, A. Gulin // Advances in Neural Information Processing Systems. – 2018. – Vol. 31. – P. 6639–6649.

68. Пушкина, А. Л. Патоморфологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при остром отравлении алкоголем, алкогольном делирии и хронической алкогольной интоксикации : специальность 14.03.05 : дис. … канд. мед. наук / Пушкина Анна Леонардовна ; Российский центр судебно-медицинской экспертизы. – М., 2006. – 168 с.

69. Роль алкоголя в развитии внезапной сердечной смерти по данным регистра Гермина (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области) / Р. М. Линчак, А. М. Недбайкин, Е. В. Семенцова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6 (146). – С. 108-112.

70. Самонина, С. С. Влияние пандемии COVID-19 на потребление алкоголя в России (территориальный аспект) / С. С. Самонина // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Науки о Земле. – 2022. – № 2. – С. 94-100.

71. Самородская, И. В. Смертность от алкогольной кардиомиопатии: фактические данные и проблемы статистического учёта / И. В. Самородская, Е. П. Какорина, Т. К. Чернявская // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 11. – С. 5498.

72. Семернин, Е. Н. Алкогольная болезнь сердца. Клинико-генетические и морфофункциональные аспекты. Современное представление. – Текст :

непосредственный / Е. Н. Семернин, А. Я. Гудкова // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 1-S2. – С. 96-103.

73. Сеченов, И. М. Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения / И. М. Сеченов // Военно медицинский журнал. – 1860. – Февраль. – Из: Избранные произведения. – М. : Изд. АН СССР, 1956.

74. Смертность населения России от причин алкогольной этиологии в 2000-е годы / В. Г. Семёнова, Т. П. Сабгайда, А. Ю. Михайлов [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – № 1 (59). – С. 1-29.

75. Современный взгляд на тельца Мэллори / В. С. Пауков, Ю. А. Кириллов, И. А. Чернов, Е. В. Штемплевская // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 5-12.

76. Соколова, О. В. Морфологические изменения почек при внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии / О. В. Соколова, Ю. А. Петрова, О. Д. Ягмуров // Нефрология. – 2015. – № 4. – С. 55-58.

77. Соколова, О. В. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений в миокарде, влияющих на его сократительную способность в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии / О. В. Соколова, О. Д. Ягмуров, Р. А. Насыров // Педиатр. – 2018. – № 1. – С. 23-27.

78. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных хроническим алкоголизмом / О. Ф. Сибирева, В. Ю. Серебров, Н. В. Канская [и др.] // СМЖ. – 2016. – Т. 31, № 3. – С. 72-75.

79. Сочетанное влияние артериальной гипертензии и употребления алкоголя на риск смерти (27-летнее когортное проспективное исследование) / И. В. Долгалёв, А. Ю. Иванова, В. В. Образцов [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 1. – С. 36-43.

80. Сравнительный анализ методик определения фосфатидилэтанола в крови как биомаркера злоупотребления алкоголем / А. Е. Петухов, А. В. Надеждин, S. T. Bogstrand [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – М., 2017. – № 5. – С. 23-26.

81. Статистические сведения о пожарах и о насильственных и внезапных смертях в Европейской России в период 1870–1874 гг. // Статистический временник Российской империи. – СПб. : Центральный статистический комитет Министерства внутренних дел, 1882. – Сер. 2, Вып. 19. – 186 с.

82. Стрельчук, И. В. Алкоголизм и борьба с ним / И. В. Стрельчук. – М. : Издательство ЦК ВЛКСМ «Молодая Гвардия», 1954. – 55 с.

83. Стрельчук, И. В. Алкоголь и здоровье / И. В. Стрельчук. – М. : Знание, 1980. – 96 с.

84. Теплова, Н. Н. Рабдомиолиз в клинической практике / Н. Н. Теплова // Вятский медицинский вестник. – 2016. – № 4 (52). – С. 37-44.

85. Туберкулез на фоне хронической алкогольной интоксикации: структура летальности, причины смерти и морфологические особенности / Л. К. Суркова, М. И. Дюсьмикеева, В. С. Артюшкевич [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси. – Минск : ГУ РНМБ, 2013. – С. 169-170.

86. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению пагубного употребления психоактивных веществ. – М. : Российское общество психиатров, 2014 (июль). – С. 12-13.

87. Франк, Г. А. Формулировка патологоанатомического диагноза при алкогольной болезни (алкоголь-индуцированной патологии) : клинические рекомендации / Г. А. Франк ; Российское общество патологоанатомов. – М. : Практическая медицина, 2016. – 20 с.

88. Халтурина, Д. А. Алкогольная катастрофа и потенциал государственной политики в преодолении алкогольной сверхсмертности в России / Д. А. Халтурина, А. В. Коротаев. – М. : Ленанд, 2008. – 376 с.

89. Хамович, О. В. Судебно-медицинская оценка патоморфологических изменений миокарда в различные стадии алкогольной интоксикации : специальность 14.03.05 : дис. … канд. мед. наук / Хамович Олеся Викторовна ; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2004. – 156 с.

90. Шелудько, В. В. Морфофункциональные изменения в мочеполовой системе женщин при алкогольной интоксикации / В. В. Шелудько // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 319-321.

91. Шелыгин, К. В. Алкогольная составляющая смертности населения Архангельской области от внешних причин / К. В. Шелыгин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 6, Вып. 2. – С. 80-84.

92. Этнические аспекты пьянства и алкоголизма / Т. К. Беляева, А. Г. Пухова, А. В. Бикмаева, А. С. Пухарев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 7-2. – С. 236-238.

93. Юсупова, А. О. Алкоголь и нарушения сердечного ритма / А. О. Юсупова, А. С. Лишута // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (3). – С. 317-326.

94. Ягмуров, О. Д. Морфология острых экзогенных нефротоксических воздействий / О. Д. Ягмуров, Л. В. Петров // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 27-31.

95. Acetaldehyde adducts in blood and bone marrow of patients with ethanol-induced erythrocyte abnormalities / J. Latvala, S. Parkkila, J. Melkko, O. Niemelä // Molecular Medicine. – 2001. – Vol. 7, № 6. – P. 401-405.

96. Alcohol abuse and heart failure / I. Laonigro, M. Correale, M. Di Biase, E. Altomare // European Journal of Heart Failure. – 2009. – Vol. 11, № 5. – P. 453-462.

97. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study / M. G. Marmot, P. Elliott, M. J. Shipley [et al.] // BMJ. – 1994. – Vol. 308. – Art. № 1263.

98. Alcohol and premature death in Estonian men: a study of forensic autopsies using novel biomarkers and proxy informants / I. Ringmets, J. Tuusov, K. Lang [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12. – Art. № 146.

99. Alcohol and vagal tone as triggers for paroxysmal atrial fibrillation / M. C. Mandyam, V. Vedantham, M. M. Scheinman [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2012. – Vol. 110, № 3. – P. 364-368.

100. Alcohol Consumption and 15 Causes of Fatal Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. R. Alpert, M. E. Slater, Y. H. Yoon [et al.] // American Journal of Preventive Medicine. – 2022. – Vol. 63, № 2. – P. 286-300.

101. Alcohol consumption and 5-year change in left atrial volume among patients with coronary heart disease: results from the Heart and Soul study / K. J. Singh, B. E. Cohen, B. Na [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 183-189.

102. Alcohol consumption and hormonal alterations related to muscle hypertrophy: a review / A. Bianco, E. Thomas, F. Pomara [et al.] // Nutrition & Metabolism. – 2014. – Vol. 11. – Art. № 26.

103. Alcohol Consumption and Risk of Hospitalizations and Mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / N. R. Daya, C. M. Rebholz, L. J. Appel [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2020. – Vol. 44, № 8. – P. 1646-1657.

104. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis / V. Bagnardi, M. Rota, E. Botteri [et al.] // British Journal of Cancer. – 2015. – Vol. 112, № 3. – P. 580-593.

105. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease / Y. Liang, A. Mente, S. Yusuf [et al.] // Canadian Medical Association Journal (CMAJ). – 2012. – Vol. 184, № 16. – P. E857-E866.

106. Alcohol intake alters immune responses and promotes CNS viral persistence in mice / J. M. Loftis, J. Taylor, H.-P. Raué [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2016. – Vol. 312. – P. 1-8.

107. Alcohol Metabolizing Enzymes, Microsomal Ethanol Oxidizing System, Cytochrome P450 2E1, Catalase, and Aldehyde Dehydrogenase in Alcohol-Associated Liver Disease / Y. Jiang, T. Zhang, P. Kusumanchi [et al.] // Biomedicines. – 2020. – Vol. 8, № 3. – Art. № 50.

108. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Alcohol Collaborators // The Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 1015-1035.

109. Alcohol use and cardiovascular health outcomes: a comparison across age and gender in the Winnipeg Health and Drinking Survey Cohort / W. M. Snow, R. Murray, O. Ekuma [et al.] // Age and Ageing. – 2009. – Vol. 38, № 2. – P. 206-212.

110. Alcohol use disorders and their harmful effects on the contractility of skeletal, cardiac and smooth muscles / J. Alleyne, A. M. Dopico // Advances in Drug and Alcohol Research. – 2021. – Vol. 1. – Art. № 10011.

111. Alcohol-induced autonomic dysfunction: a systematic review / T. H. Julian, R. Syeed, N. Glascow, P. Zis // Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society. – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 29-41.

112. Aldehyde-induced DNA and protein adducts as biomarker tools for alcohol use disorder / H. M. Heymann [et al.] // Trends in Molecular Medicine. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 144-155.

113. Andreev, E. Comparing Alcohol Mortality in Tsarist and Contemporary Russia: Is the Current Situation Historically Unique? / E. Andreev, D. Bogoyavlensky, A. Stickley // Alcohol and Alcoholism. – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 215-221.

114. Association of Alcohol Consumption with Selected Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. E. Ronksley, S. E. Brien, B. J. Turner [et al.] // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – Art. № d671.

115. Australian Bureau of Statistics. Causes of death, 2021: Alcohol-induced deaths / Australian Bureau of Statistics. – 2021.

116. Australian Bureau of Statistics. Causes of death, Australia: Methodology, 2020–2021 / Australian Bureau of Statistics. – 2021.

117. Ballard, H. S. The hematological complications of alcoholism / H. S. Ballard // Alcohol Health and Research World. – 1997. – Vol. 21, № 1. – P. 42-52.

118. Benezet, A. The mighty destroyer displayed, in some account of the dreadful havock made by the mistaken use as well as abuse of distilled spirituous liquors / A. Benezet. – Philadelphia : Joseph Crukshank, 1774. – 48 p.

119. Bortolotti, F. Biomarkers for the Identification of Alcohol Use/Abuse: A Critical Review / F. Bortolotti, F. Tagliaro // Forensic Science Review. – 2011. – Vol. 23, № 2. – P. 55-72.

120. Brådvik, L. From Substance Use Disorders in Life to Autopsy Findings: A Combined Case-Record and Medico-Legal Study / L. Brådvik, P. Löwenhielm, A. Frank, M. Berglund // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2019. – Vol. 16. – Art. № 801.

121. Brandt, M. Alcohol puts the heart under pressure: acetaldehyde activates a localized renin-angiotensin-aldosterone system within the myocardium in alcoholic cardiomyopathy / M. Brandt, P. Wenzel // International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 257. – P. 220-221.

122. Brennan, P.N. Gamma-Glutamyl Transferase (γ-GT) - an old dog with new tricks? / P.N. Brennan, J.F. Dillon, E.B. Tapper // Liver International. – 2022. – Vol. 42 № 1 – P. 9-15.

123. Can ethyl glucuronide be determined in post-mortem body fluids and tissues? / F. M. Wurst, R. Schuttler, C. Kempter [et al.] // Alcohol and Alcoholism. – 1999. – Vol. 34. – P. 262-263.

124. Cardiac pathology in chronic alcoholics: a preliminary study / P. Vaideeswar, C. Chaudhari, S. Rane [et al.] // Journal of Postgraduate Medicine. – 2014. – Vol. 60, № 4. – P. 372-376.

125. Castellano, I. γ-Glutamyltranspeptidases: sequence, structure, biochemical properties, and biotechnological applications / I. Castellano, A. Merlino // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2012. – Vol. 69 № 20. – P. 3381-94.

126. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol and Public Health: Alcohol-Related Disease Impact [Table] : Annual average for United States, 2015–2019, alcohol-attributable deaths due to excessive alcohol use, all ages / Centers for Disease Control and Prevention.

127. Conigrave, K. M. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project / K. M. Conigrave, L. J. Degenhardt, J. B. Whitfield, J. B. Saunders, A. Helander, B. Tabakoff & WHO/ISBRA Study Group //

Alcoholism, clinical and experimental research. – 2002. – Vol. 26 № 3. – P. 332–339.

128. Contribution to First-Pass Metabolism of Ethanol and Inhibition by Ethanol for Retinol Oxidation in Human Alcohol Dehydrogenase Family — Implications for Etiology of Fetal Alcohol Syndrome and Alcohol-Related Diseases / C. L. Han, C. S. Liao, C. W. Wu [et al.] // European Journal of Biochemistry. – 1998. – Vol. 254, № 1. – P. 25-31.

129. Crabb, D. W. Overview of the Role of Alcohol Dehydrogenase and Aldehyde Dehydrogenase and Their Variants in the Genesis of Alcohol-Related Pathology / D. W. Crabb, M. Matsumoto, D. Chang, M. You // Proceedings of the Nutrition Society. – 2004. – Vol. 63, № 1. – P. 49-63.

130. Crothers, T. The Disease of Inebriety: From Alcohol, Opium and Other Narcotic Drugs, Its Etiology, Pathology, Treatment and Medico-Legal Relations / T. Crothers. – New York : E. B. Treat, 1893. – 410 p.

131. Cyp3A4 *1G polymorphism is associated with alcohol drinking: A 5-year retrospective single-centered population-based study in China / X. Jia, X. Zhang, T. Zhou [et al.] // PLoS ONE. – 2023. – Vol. 18, № 12. – Art. № e0295184.

132. Day, E. Alcohol use disorders and the heart / E. Day, J. H. F. Rudd // Addiction. – 2019. – Vol. 114. – P. 1670-1678.

133. Djoussé, L. Alcohol consumption and heart failure: a systematic review / L. Djoussé, J. M. Gaziano // Current Atherosclerosis Reports. – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 117-120.

134. Drinking patterns and their definitions / Alcohol Research: Current Reviews Editorial Staff // Alcohol Research. – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 17-18.

135. Effect of provision of non-alcoholic beverages on alcohol consumption: a randomized controlled study / H. Yoshimoto, K. Kawaida, S. Dobashi [et al.] // BMC Medicine. – 2023. – Vol. 21, № 1. – Art. № 379.

136. Ellinas, P. A. Rhabdomyolysis: report of eleven cases / P. A. Ellinas, F. Rosner // Journal of the National Medical Association. – 1992. – Vol. 84, № 7. – P. 617-624.

137. England, K. Codification practices of drug-related deaths following the WHO revision of ICD coding guidelines related to DRDs. Part I / K. England ; European Monitoring Centre on Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). – 2016.

138. Estonius, M. Alcohol Dehydrogenase in Human Tissues: Localisation of Transcripts Coding for Five Classes of the Enzyme / M. Estonius, S. Svensson, J. O. Höög // FEBS Letters. – 1996. – Vol. 397, № 2-3. – P. 338-342.

139. Evidence of acetaldehyde–protein adduct formation in rat brain after lifelong consumption of ethanol / J. Rintala, P. Jaatinen, S. Parkkila [et al.] // Alcohol and Alcoholism. – 2000. – Vol. 35, № 5. – P. 458-463.

140. Fakhari, S. Old and New Biomarkers of Alcohol Abuse: Narrative Review / S. Fakhari, N. Waszkiewicz // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 6. – P. 21-24.

141. Fatal acute pancreatitis and blood alcohol concentration: a case report and literature review / R. Mazzanti, L. Buscemi, M. Valsecchi, A. Tagliabracci // Global Journal of Forensic Science & Medicine. – 2019. – Vol. 1, № 4. – P. 1-3.

142. Fatal Alcohol Intoxication in Women: A Forensic Autopsy Study from Slovakia / L. Straka, P. Zubor, F. Novomesky [et al.] // BMC Public Health. – 2011. – Vol. 11. – Art. № 924.

143. Feng, L. Effects of alcohol on the morphological and structural changes in oral mucosa / L. Feng, L. Wang // Pakistan Journal of Medical Sciences. – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 1046-1049.

144. Fermented beverage and food storage in 13,000 y-old stone mortars at Raqefet Cave, Israel: Investigating Natufian ritual feasting / L. Liu, J. Wang, D. Rosenberg [et al.] // Journal of Archaeological Science: Reports. – 2018. – Vol. 21. – P. 783-793.

145. Finn, D. A. The endocrine system and alcohol drinking in females / D. A. Finn // Alcohol Research: Current Reviews. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 1-20.

146. Forensic Science Progress, Vol. 5 / B. Fisher, A. Jones, R. Totty [et al.]. – Springer Science & Business Media, 2012. – 182 p.

147. Freeman, W. M. Future prospects for biomarkers of alcohol consumption and alcohol-induced disorders / W. M. Freeman, K. E. Vrana // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2010. – Vol. 34, № 6. – P. 946-954.

148. Fumeaux, L. Usefulness of liver function tests in postmortem samples / L. Fumeaux, M.P. Scarpelli, C. Tettamanti, C. Palmiere // Journal of Forensic and Legal Medicine. – 2018. – Vol. 56 – P. 51-54.

149. Gill, J. R. Classical mistakes in forensic toxicology made by forensic pathologists / J. R. Gill, M. Stajić // Academic Forensic Pathology. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 228-234.

150. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study / H. Rumgay, K. Shield, H. Charvat [et al.] // The Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 1071-1080.

151. Gonzalo, P. Biomarkers of chronic alcohol misuse / P. Gonzalo, S. Radenne, S. Gonzalo // Current Biomarker Findings. – 2014. – Vol. 4. – P. 9-22.

152. Gross, M. Alcoholics Anonymous: Still Sober after 75 Years / M. Gross // American Journal of Public Health. – 2010. – Vol. 100, № 12. – P. 2361-2363.

153. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology / C. Basso, B. Aguilera, J. Banner [et al.] ; Association for European Cardiovascular Pathology // Virchows Archiv. – 2017. – Vol. 471, № 6. – P. 691-705.

154. Gustafson, A. The Foundation of Death: A Study of the Drink-Question / A. Gustafson. – Boston, USA : Heath, 1884. – 653 p.

155. Hames, G. Alcohol in World History / G. Hames. – London : Routledge, 2012. – 160 p.

156. Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy / X. Li, Y. Nie, H. Lian, S. Hu // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 39. – Art. № e12259.

157. Hominids adapted to metabolize ethanol long before human-directed fermentation / M. A. Carrigan, O. Uryasev, C. B. Frye [et al.] // Proceedings of the

National Academy of Sciences of the United States of America. – 2015. – Vol. 112, № 2. – P. 458-463.

158. How alcohol morbidity and mortality rates are calculated in the UK : Briefing / Institute of Alcohol Studies. – 2020.

159. How does social class shape women's alcohol stockpiling during COVID-19?: A qualitative study in South Australia during the 2020 lockdown / P. R. Ward, K. Foley, S. B. Meyer [et al.] // SSM Qual Res Health. – 2022. – Vol. 2.

160. Huss, M. Chronische Alkoholskrankheit Oder Alcoholismus Chronicus / M. Huss. – Stockholm und Leipzig : C. E. Fritze, 1852. – 597 p.

161. Identifying a Novel Biological Mechanism for Alcohol Addiction Associated with circRNA Networks Acting as Potential miRNA Sponges / E. Vornholt, J. Drake, M. Mamdani, G. McMichael, Z. N. Taylor, S.-A. Bacanu, M. F. Miles, V. I. Vladimirov // Addiction Biology. – 2021. – Vol. 26, № 6. – Art. № e13071.

162. Impact of Alcohol Consumption and Body Mass Index on Mortality from Nonneoplastic Liver Diseases, Upper Aerodigestive Tract Cancers, and Alcohol Use Disorders in Korean Older Middle-Aged Men: Prospective Cohort Study / S. W. Yi, J. S. Hong, J. J. Yi, H. Ohrr // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, № 39. – Art. № e4876.

163. In Vitro Evidence for Chronic Alcohol and High Glucose Mediated Increased Oxidative Stress and Hepatotoxicity / K. Chandrasekaran, K. Swaminathan, S. Mathan Kumar [et al.] // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2012. – Vol. 36, № 6. – P. 1004-1012.

164. In vitro study of bacterial degradation of ethyl glucuronide and ethyl sulphate / S. Baranowski, A. Serr, A. Thierauf [et al.] // International Journal of Legal Medicine. – 2008. – Vol. 122. – P. 389-393.

165. Intake of alcohol and risk of adult-onset asthma / S. Lieberoth, V. Backer, K. O. Kyvik [et al.] // Respiratory Medicine. – 2012. – Vol. 106, № 2. – P. 184-188.

166. Jellinek, E. M. The Disease Concept of Alcoholism / E. M. Jellinek. – New Haven, Conn., USA : Hillhouse, 1960. – 255 p.

167. Jones, A. W. Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations / A. W. Jones // WIREs Forensic Science. – 2019. – Vol. 1. – Art. № e1340. – P. 1-26.

168. Jones, A. W. Measuring Alcohol in Blood and Breath for Forensic Purposes: A Historical Review / A. W. Jones // Forensic Science Review. – 1996. – Vol. 8, № 1. – P. 13–44.

169. Kirpich, I. More alcohol, more liver injury: not always true / I. Kirpich, C. McClain // Alcohol and Alcoholism. – 2017. – Vol. 52, № 6. – P. 627-628.

170. Kuznetsova, P. O. Alcohol mortality in Russia: assessment with representative survey data / P. O. Kuznetsova // Population and Economics. – 2020. – Vol. 4, № 3. – P. 75-95.

171. Macnish, R. The Anatomy of Drunkenness / R. Macnish. – Glasgow : W. R. M'Phun, publisher, Trongate, 1827. – 227 p.

172. Major Anaerobic Bacteria Responsible for the Production of Carcinogenic Acetaldehyde from Ethanol in the Colon and Rectum / A. Tsuruya, A. Kuwahara, Y. Saito [et al.] // Alcohol and Alcoholism. – 2016. – Vol. 51, № 4. – P. 395-401.

173. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy / G. Guzzo-Merello [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 199. – P. 99-105.

174. Martin, S. C. The SAGE Encyclopedia of Alcohol: Social, Cultural, and Historical Perspectives / S. C. Martin. – Thousand Oaks, USA : SAGE Publications, 2014. – 1704 p.

175. McCartney, G. Contribution of smoking-related and alcohol-related deaths to the gender gap in mortality: evidence from 30 European countries / G. McCartney, L. Mahmood, A. H. Leyland [et al.] // Tobacco Control. – 2011. – Vol. 20. – P. 166-168.

176. McGovern, P. E. Charting a Future Course for Organic Residue Analysis in Archaeology / P. E. McGovern, G. R. Hall // Journal of Archaeological Method and Theory. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 592-622.

177. Moderate alcohol consumption and the immune system: a review / J. Romeo, J. Wärnberg, E. Nova [et al.] // British Journal of Nutrition. – 2007. – Vol. 98, № S1. – P. S111-S115.

178. Molecular mechanisms of alcohol-induced colorectal carcinogenesis / C. H. Johnson, J. P. Golla, E. Dioletis [et al.] // Cancers. – 2021. – Vol. 13, № 17. – Art. № 4404.

179. Monoclonal and polyclonal antibodies against acetaldehyde-containing epitopes in acetaldehyde-protein adducts / Y. Israel, E. Hurwitz, O. Niemelä, R. Arnon // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1986. – Vol. 83, № 20. – P. 7923-7927.

180. Mortality among people with substance use disorders: A toolkit for classifying major causes of death / T. Santo Jr., C. Bharat, S. College-Frisby [et al.]. – Sydney : National Drug and Alcohol Research Centre, UNSW, 2022. – 87 p. – (NDARC Technical Report ; №. 301).

181. Nakayama, K. Blood Vessels as a Key Mediator for Ethanol Toxicity: Implication for Neuronal Damage / K. Nakayama, H. Hasegawa // Life. – 2022. – Vol. 12. – Art. № 1882.

182. Neumann, T. Use of biomarkers for alcohol use disorders in clinical practice / T. Neumann, C. Spies // Addiction. – 2003. – Vol. 98, Suppl. 2. – P. 81-91.

183. New biochemical markers of ethyl alcohol abuse — new possibilities in clinical practice / P. Paul, K. Kanclerz, A. Kubanek [et al.] // Medicina Pracy. – 2021. – Vol. 72, № 2. – P. 173-184.

184. Niemelä, O. Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders / O. Niemelä // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2016. – Vol. 13. – Art. № 166.

185. Official Statistics of Finland (OSF): Causes of Death : 2020, 1. Causes of Death in 2020 / Statistics Finland. – Helsinki : Statistics Finland, 2020. – ISSN 1799-5078.

186. Old and New Biomarkers of Alcohol Abuse: Narrative Review / S. Fakhari, N. Waszkiewicz // Journal of Clinical Medicine. – 2023 – Vol. 12, № 6. – P. 2124.

187. Opposing effects of alcohol on the immune system / T. Barr, C. Helms, K. Grant, I. Messaoudi // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2016. – Vol. 65. – P. 242-251.

188. Peterson, K. Biomarkers for alcohol use and abuse — a summary / K. Peterson // Alcohol Research & Health. – 2004. – Vol. 28, № 1. – P. 30-37.

189. Phosphatidylethanol in post-mortem blood: A comparative study of blood matrices and its stability at routine storage conditions / J. Hose, H. Andresen-Streichert, M. Thevis, M.A. Rothschild MA, M.J. Juebner // Forensic Science. – 2025 – Vol. 70, № 5. – P. 1963-1972.

190. Pöschl, G. Alcohol and cancer / G. Pöschl, H. K. Seitz // Alcohol and Alcoholism. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 155-165.

191. Post-Mortem Toxicology in the Diagnosis of Sudden Death in Young and Middle-Aged Victims / T. Ripoll, A. B. García, I. Gomila [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2019. – Vol. 23, № 21. – P. 9135-9149.

192. Postmortem serum levels of amylase and gamma glutamyl transferase (GGT) as markers of systemic tissue damage in forensic autopsy / T. Michiue, T. Ishikawa, O. Kawamoto [et al.] // Legal Medicine. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 79-84.

193. Premature cardiovascular mortality and alcohol consumption before death in Arkhangelsk, Russia: an analysis of a consecutive series of forensic autopsies / O. Sidorenkov, O. Nilssen, E. Nieboer [et al.] // International Journal of Epidemiology. – 2011. – Vol. 40, № 6. – P. 1519-1529.

194. Prevalence of Alcohol-Related Pathologies at Autopsy: Estonian Forensic Study of Alcohol and Premature Death / J. Tuusov, K. Lang, M. Väli [et al.] // Addiction. – 2014. – Vol. 109, № 12. – P. 2018-2026.

195. Prevalence of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Moscow in 2005–2009 / L. Makarov, V. Komoliatova, N. Fedina, Y. Solokhin // Advances in Epidemiology. – 2015. – Vol. 2015. – Art. № 310878.

196. Problems in Social Medicine Related to Alcohol and Deaths: Autopsy Cases in the Southern Part of Osaka City / N. Tani, T. Ikeda, T. Hirokawa [et al.] // Substance Abuse: Research and Treatment. – 2021. – Vol. 12. – P. 89-103.

197. Rachdaoui, N. Effects of alcohol on the endocrine system / N. Rachdaoui, D. K. Sarkar // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 593-615.

198. Rapid Death Due to Alcohol Withdrawal Syndrome: Case Report and Review of Literature / R. M. Band, M. C. Meena, A. Kandpal, S. Mittal // Asia Pacific Journal of Medical Toxicology. – 2015. – Vol. 4. – P. 51-54.

199. Recent Heavy Alcohol Consumption at Death Certified as Ischaemic Heart Disease: Correcting Mortality Data from Kaunas (Lithuania) / R. Radisauskas, R. Prochorskas, V. Grabauskas [et al.] // Alcohol and Alcoholism. – 2011. – Vol. 46, № 5. – P. 614-619.

200. Relationship between alcohol consumption and cardiac structure and function in the elderly: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. Gonçalves, P. S. Jhund, B. Claggett [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 8, № 6. – Art. № e002846.

201. Relationship of Blood and Urine Alcohol Levels in Postmortem Samples and Prevalence of Alcohol Level above Legal Limit in Hospital Kuala Lumpur / S. M. Hilmi, P. S. Lai, L. S. Khoo [et al.] // SM Journal of Forensic Research & Criminology. – 2017. – Vol. 1, № 3. – Art. № 1012.

202. Rhabdomyolysis and acute renal failure after strenuous exercise and alcohol abuse: case report and literature review / E. F. Daher, G. B. Silva Júnior, D. M. Brunetta [et al.] // São Paulo Medical Journal. – 2005. – Vol. 123, № 1. – P. 33-37.

203. Ries, R. K. Principles of Addiction Medicine / R. K. Ries, S. C. Miller, D. A. Fiellin. – 4th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 1570 p.

204. Rush, B. An Inquiry Into the Effects of Ardent Spirits Upon the Human Body and Mind: With an Account of the Means of Preventing, and of the Remedies for Curing Them / B. Rush. – Boston : James Loring, 1823. – 36 p.

205. Sarkar, D. Alcohol and the immune system / D. Sarkar, M. K. Jung, H. J. Wang // Alcohol Research. – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 153-155.

206. Saunders, J. B. Enhancing the ICD System in Recording Alcohol's Involvement in Disease and Injury / J. B. Saunders, R. Room // Alcohol and Alcoholism. – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 216-218.

207. Shield, K. D. Chronic Diseases and Conditions Related to Alcohol Use / K. D. Shield, C. Parry, J. Rehm // Alcohol Research. – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 155-173.

208. Sharpe, P.C. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence / P.C. Sharpe // Annals of clinical biochemistry. – 2001. – Vol. 38 № 6. – P. 652-64.

209. Simon, L. Alcoholic myopathy: pathophysiologic mechanisms and clinical implications / L. Simon, S. E. Jolley, P. E. Molina // Alcohol Research. – 2017. – Vol. 38, № 2. – P. 207-217.

210. Smadar, A. Identifying wine markers in ceramics and plasters using gas chromatography-mass spectrometry. Experimental and archaeological materials / A. Smadar, B. Cohen, C. Levi // Journal of Archaeological Science. – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 109-115.

211. Stability of ethyl glucuronide in urine, post-mortem tissue and blood samples / H. Schloegl, S. Dresen, K. Spaczynski [et al.] // International Journal of Legal Medicine. – 2006. – Vol. 120. – P. 83-88.

212. Stephy, S. Dysautonomia in heavy drinkers for more than 5 years of alcoholic consumption with intact liver function / S. Stephy, N. Puranik // National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. – 2018. – Vol. 8, № 8. – P. 1115-1119.

213. Sudden Unexpected Death in Alcohol Misuse — An Unrecognized Public Health Issue? / A. H. Templeton, K. L. T. Carter, N. Sheron [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2009. – Vol. 6. – P. 3070-3081.

214. Sutton, T. Tracts on Delirium Tremens, on Peritonitis, and on Some Other Internal Inflammatory Affections, and on the Gout / T. Sutton. – London : Printed by J. Moyes, for T. Underwood, 1813. – 294 p.

215. Sweetser, W. A Dissertation on Intemperance / W. Sweetser. – Boston : Hilliard, Gray, 1829. – 95 p.

216. Szabo, G. Consequences of alcohol consumption on host defence / G. Szabo // Alcohol and Alcoholism. – 1999. – Vol. 34, № 6. – P. 830-841.

217. The intersection between alcohol-related liver disease and nonalcoholic fatty liver disease / L. A. Díaz, J. P. Arab, A. Louvet [et al.] // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2023. – Vol. 20, № 12. – P. 764-783.

218. The prognostic factors of alcoholic cardiomyopathy: a single-center cohort study / W. Fang, R. Luo, Y. Tang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 31. – Art. № e11744.

219. The role of toxic substances in sudden cardiac death / B. Morentin, L. F. Callado, S. García-Hernández [et al.] // Spanish Journal of Legal Medicine. – 2018. – Vol. 44, № 1. – P. 13-21.

220. The Whole Spectrum of Alcohol-Related Changes in the CNS: Practical MR and CT Imaging Guidelines for Daily Clinical Use / V. C. Keil, S. Greschus, C. Schneider [et al.] // RöFo (Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren). – 2015. – Vol. 187, № 12. – P. 1073-1083.

221. Torrente, M. P. Protein biomarkers of alcohol abuse / M. P. Torrente, W. M. Freeman, K. E. Vrana // Expert Review of Proteomics. – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 425-436.

222. Trends in Alcohol-Induced Deaths in the United States, 2000–2016 / S. Spillane, M. S. Shiels, A. F. Best [et al.] // JAMA Network Open. – 2020. – Vol. 3, № 2. – Art. № e1921451.

223. Trends in alcohol-related emergency department visits in the United States: results from the nationwide emergency department sample, 2006 to 2014 / A. M. White, M. E. Slater, G. Ng [et al.] // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2018. – Vol. 42, № 2. – P. 352-359.

224. Trends in Mortality From Drug Poisonings, Suicide, and Alcohol-Induced Deaths in the United States From 2000 to 2017 / M. S. Shiels, Z. Tatalovich, Y. Chen [et al.] // JAMA Network Open. – 2020. – Vol. 3, № 9. – Art. № e2016217.

225. Trias-Llimós, S. Comparison of different approaches for estimating age-specific alcohol-attributable mortality: The cases of France and Finland / S. Trias-Llimós, P. Martikainen, P. Mäkelä, F. Janssen // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13, № 3. – Art. № e0194478.

226. Trotter, T. An Essay, Medical, Philosophical, and Chemical, on Drunkenness, and Its Effects on the Human Body / T. Trotter. – London : Longman, Hurst, Rees, and Orme, 1804. – 203 p.

227. Tsai, J. Past and current alcohol consumption patterns and elevations in serum hepatic enzymes among US adults / J. Tsai, E.S. Ford, C. Li, G. Zhao // Addictive behaviors. – 2012. – Vol. 37 № 1 – P. 78-84.

228. Wakabayashi, I. Influences of gender and age on relationships between alcohol drinking and atherosclerotic risk factors / I. Wakabayashi, Y. Araki // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2010. – Vol. 34, № 1. – P. S54-S60.

229. Weathermon, R. Alcohol and Medication Interactions / R. Weathermon, D. W. Crabb // Alcohol Research & Health. – 1999. – Vol. 23, № 1. – P. 40-54.

230. Wilson, W. Alcoholics Anonymous: The Story of How Many Thousands of Men and Women Have Recovered from Alcoholism / W. Wilson. – New York, USA : Works Publishing Company, 1939. – 400 p.

231. Wine markers in archaeological potteries: detection by GC-MS at ultratrace levels / L. Blanco-Zubiaguirre, M. Olivares, K. Castro [et al.] // Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2019. – P. 1-12.

232. Wolthers, H. Vapour Fractometry (Gas Chromatography); Separation of Primary, Aliphatic Alcohols (C_1–C_5) in Dilute, Aqueous Solutions; Description of a Simple Experimental Apparatus / H. Wolthers // Acta Medica Legalis et Socialis (Liege). – 1956. – Vol. 9. – P. 325-333.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. «Сетка LeGo» [86]

Карта физических признаков хронической алкогольной интоксикации «Сетка LeGo»

Признаки	Наличие
Ожирение	
Дефицит массы тела	
Транзиторная артериальная гипертония	
Тремор	
Полинейропатия	
Мышечная атрофия	
Гипергидроз	
Гинекомастия	
Увеличение околоушных желез	
Обложенный язык	
Гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров	
Наличие татуировки	
Контрактура Дюпюитрена	
Венозное полнокровие коньюктивы	
Гепатомегалия	
Телеангиоэктазии	
Пальмарная эритема	
Следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений	

Наличие у пациента нескольких внешних признаков (семь и более) свидетельствует о регулярном употреблении алкоголя, и тест считается положительным на состояние ХАИ.

Следует учитывать, наибольшая специфичность и объективность физических маркеров ХАИ ограничивается возрастным «коридором» 30-65 лет.

Приложение 2. Исследование причин недооценки анамнестических сведений об алкоголизации (13 пациентов)

Активность ГГТ (посмертно, Ед/л)	**Причина смерти (МКБ-10)**	**Обстоятельства госпитализации, связанные с алкоголизацией**	**Особенности**	**Пол, возраст, срок госпитализации**
33,50 (↑)	S09.7	Пациентка переведена из другого стационара, где находилась в течение 51 дня …Злоупотребляет алкоголем, неоднократно лечилась в психиатрической больнице…	Основное заболевание - травма (тяжкий вред здоровью). Хроническая экзогенная интоксикация указана в сопутствующих заболеваниях.	Женщина, 56 лет, 6 койко-дней
62,90 (↑)	B34.2	…около 5-ти дней назад падение с высоты 2,5 м. Изо рта посторонний запах…	Основное заболевание – COVID-19 и язва желудка с прободением. Установлена травма (тяжкий вред). Кардиомиопатия, хронический гепатит указаны в сопутствующих заболеваниях.	Женщина, 54 года, 1 сутки
71,40 (↑)	I22.8	…Сегодня со слов врача СМП во время распития алкогольных напитков состояние ухудшилось…	Основное заболевание – повторный инфаркт миокарда. Хроническая	Женщина, 38 лет, менее суток

			алкогольная интоксикация указана в сопутствующих заболеваниях.	
97 (↑↑)	J01.3	…Сегодня на фоне алкогольного опьянения употребил «соль» назально. Был осмотрен дома дежурным психиатром…	Основное заболевание – гнойный сфеноидит. Хроническая экзогенная интоксикация указана в сопутствующих заболеваниях.	Мужчина, 37 лет, менее суток
54,50 (↑)	T40.3	…Со слов сотрудников СМП известно, что …в такси стало плохо, была рвота…накануне - употреблял алкоголь с другом…	Основное заболевание – отравление метадоном. Кардиомиопатия, фиброз печени и липоматоз поджелудочной железы указаны в сопутствующих заболеваниях.	Мужчина, 23 года, менее суток
124,80 (↑↑)	I25.8	…пациент употреблял крепкие спиртные напитки…Во время транспортировки…внезапная остановка сердечной деятельности…	Основное заболевание – крупноочаговый кардиосклероз и артериальная гипертензия. Жировая дистрофия печени и липоматоз поджелудочной железы указаны в сопутствующих заболеваниях.	Мужчина, 53 года, менее суток

61,70 (↑)	S11.8	…Диагноз врача бригады скорой помощи: резаная рана шеи справа. Употребление алкоголя…	Основное заболевание – травма и кардиомиопатия. Жировая дистрофия печени и липоматоз поджелудочной железы указаны в сопутствующих заболеваниях.	Мужчина, 51 год, менее суток
73,80 (↑)	T40.3	…Со слов брата – пациент найден дома в бессознательном состоянии…вызвана бригада СМП, фиксирована клиническая смерть…Изо рта запах алкоголя…	Основное заболевание – отравление метадоном. Хроническая экзогенная интоксикация указана в сопутствующих заболеваниях.	Мужчина, 29 лет, менее суток
57,90 (↑)	F19.1	…БОМЖ…Злоупотребляет алкоголем. Из выписки: Хроническая алкогольная интоксикация с поливисцеральными проявлениями...	Основное заболевание – хроническая экзогенная интоксикация.	Мужчина, 66 лет, 1 сутки
431 (↑↑↑)	B34.2	…Вчера сбежал с больницы. Перенесенные заболевания: Инфаркт миокарда…употребление алкоголя, наркотиков в течение 5 лет…	Основное заболевание – COVID-19, хроническая экзогенная интоксикация и сахарный диабет.	Мужчина, 45 лет, 4 койко-дня
40 (N)	T40.3	…жалоб не предъявляет по тяжести состояния, алкогольного	Основное заболевание – отравление	Мужчина, 35 лет, менее суток

		опьянения. Со слов СМП обстоятельства травмы неизвестны…	метадоном. Хроническая экзогенная интоксикация указана в сопутствующих заболеваниях.	
9,80 (↓)	A19.0	…найден на улице… Основное заболевание. Хроническая алкогольная интоксикация…	Основное заболевание – туберкулез и хроническая обструктивная болезнь легких. Хроническая экзогенная интоксикация указана в сопутствующих заболеваниях.	Мужчина, 40 лет, менее суток
97 (↑↑)	S55.1	…Травма…известная нанесла ножевое ранение...Запах алкоголя изо рта…	Основное заболевание – травма. В сопутствующих заболеваниях указана ишемическая болезнь сердца, арахнофиброз, фиброз и липоматоз поджелудочной железы.	Мужчина, 59 лет, менее суток