

**8D10102 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін ұсынылған «Жаңа психоактивті заттарды асыра пайдаланатын науқастардағы жүрек-қан тамырлары патологиясы» тақырыбындағы Шүкімбаева Айнұр Маратқызының диссертациялық жұмысына  
АННОТАЦИЯ**

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі.** Жаңа психоактивті заттар (ЖПЗ) – бұл «дизайнерлік есірткілер» деп аталатын, халықаралық бақылауды айналып өту үшін өзгертілген белгілі психоактивті қосылыстардың синтетикалық аналогтары болып табылады [UNODC, 2023]. Бұл заттар амфетаминдердің, опиоидтердің, каннабиноидтердің және катинондардың әсерін имитациялайды, алайда айтарлықтай айқын уыттылық пен болжанбайтын фармакодинамикалық қасиеттерге ие [Luethi D., Liechti M.E., 2020]. Олардың әсер етуінің негізгі механизмі тахикардия, гипертензия және қан тамырларының тарылуымен көрінетін, симпатикалық белсенділіктің күшті ынталандыруын тудыратын дофаминергиялық, серотонинергиялық және норадренергиялық жүйелерді белсендіру болып табылады. Сонымен қатар, ЖПЗ туындататын митохондриялық дисфункция және тотығу стрессі миокардтың зақымдалуына, QT аралығының ұзаруына және өлімге әкелетін аритмия қаупіне әкеледі [Kurcevič E. et al., 2020].

Таралуының артуына және клиникалық маңыздылығына қарамастан, ЖПЗ-дың кардиоуытты әсерлері әлі де аз зерттелген. Қолда бар деректер негізінен жедел интоксикацияларға қатысты [Luethi D. et al., 2022], ал абстиненция және абстиненциядан кейінгі кезеңдегі жүрек-қан тамыр жүйесінің жағдайы өте шектеулі қамтылған. Бұл зақымданудың қайтымдылығы мен созылмалылығын түсінуде алшақтық тудырады, ерте диагностикаға және асқынулардың алдын алуға кедергі келтіреді. Осыған байланысты, ЖПЗ - ды асыра пайдаланатын тұлғалардағы жүрек-қан тамырлары бұзылыстарының ерекшеліктерін анықтауға бағытталған кешенді клиникалық-аспаптық зерттеу жүргізу ғылыми және практикалық маңызды болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты**

Жаңа психоактивті заттарды асыра пайдаланумен айналысатын тұлғаларда жүрек-қан тамыр жүйесінің зақымдануының клиникалық-диагностикалық предикторларын анықтау.

**Зерттеу міндеттері**

1. ЖПЗ – ды асыра пайдаланатын науқастардағы жүрек-қан тамырлары бұзылыстарының құрылымын ЖПЗ-ға тәуелділік кезеңі, нашақорлық ұзақтығы және ЖПЗ-ға төзімділік деңгейіне байланысты зерттеу.
2. ЖПЗ және классикалық психоактивтік заттардың (опиоидтардың) нашақолданушылардың жүрек-қан тамыр жүйесінің функционалдық жағдайына интоксикациялық, абстиненттік және постабстиненттік кезеңдердегі әсеріне салыстырмалы талдау жасау.

3. Анықталған клинико-диагностикалық болжамдарға сүйене отырып, ЖПЗ-ды асыра пайдаланатын адамдарда жүрек-қан тамырлық асқынулардың ерте диагностикасы алгоритмін әзірлеу.

**Зерттеу дизайны:** ретро-проспективтік үшорталықты салыстырмалы-сипаттамалық зерттеу.

Қосу критерийлері:

- 18 жастан асқан адамдар
- 2021 жылдың 1 қаңтарынан 2022 жылдың 31 желтоқсанына дейін стационарлық наркологиялық көмекке жүгіну;
- Анамнезінде ЖПЗ-ды пайдалану тәжірибесінің болуы (1 рет немесе одан көп);
- Зерттеуге қатысуға келісім беру.

**Шығару критерийлері:**

- кәмелетке толмаған жас;
- қатысуға шешім қабылдауға кедергі келтіретін жағдайлар (психоз, ақыл-ой дамуының төмендігі, деменция).

**Соңғы нүктелер:** барлық себептер бойынша өлім.

**Зерттеу материалдары мен әдістері**

Бірінші тапсырманы жүзеге асыру үшін Павлодар қаласындағы Республикалық ғылыми-практикалық психикалық денсаулық орталығының филиалында (ПФ РФПЦ) архивтен 2015 жылдан 2020 жылға дейінгі кезеңдегі 566 ауру тарихы таңдап алынды. Зерттеуге опиоидтік тәуелділікпен қатар ЖПЗ және тропикамидке тәуелділікпен ауру тарихтары енгізілді. Параметрлерді EXCEL зерттеу картасына көшіру жүргізілді, оның ішінде жас, жыныс, есірткі заттарының атаулары (бастапқы, екінші), дозасы, есірткі пайдалану тәжірибесі, соңғы қолдану, жүрек-қан тамыр ауруларының қауіп факторлары, зертханалық көрсеткіштер, электрокардиография, қосымша аурулары туралы деректер болды.

Екінші тапсырманы жүзеге асыру үшін интоксикация кезеңінде жүрек-қан тамырлары жүйесін зерттеу Астана қаласының көп профилді №1 қалалық ауруханасында өткізілді, оған 21 науқас ЖПЗ мен улануымен және 11 науқас опиоидпен уланумен қатысты. Ауруханаға түскенде барлық науқастарға мефедрон мен  $\alpha$ -PVP анықтау үшін экспресс-тест (The NarcoCheck®) және сондай-ақ MOR, THC, TRA, EDDP, BZO, MDPV, СК анықтау үшін иммуноферменттік экспресс-тест жүргізілді. Зерттеудің жүрекке тән маркерлерді талдау (тропонин тесті (Тропонин-I, ЖШС «HAN MEDTEST»), де Ритис индексі – АСТ нің АЛТ -ға қатынасы), электрокардиография және эхокардиография сияқты клиникалық-диагностикалық әдістер қолданылды.

НПВ-ны асыра пайдаланатын науқастарда абстиненттік және постабстиненттік кезеңде жүрек – қан тамыр жүйесін зерттеу ПФ РФПЦ ПД және Астана қаласындағы Қалалық психикалық денсаулық орталығында жүргізілді. Абстиненттік және постабстиненттік кезеңдердегі 341 науқас тексерілді. Зерттеуде абстиненттік кезең деп психоактивті затты соңғы рет

қолданғаннан кейін 1-ден 10 күнге дейінгі уақыт аралығындағы науқастарда болдырмау синдромының айқын вегетативтік, психоэмоциялық және соматикалық көріністері байқалатын кезең түсінілді. Постабстиненттік кезеңге қолдануды тоқтатқаннан кейін 11 күннен 6 айға дейінгі аралықтағы пациенттер кірді, ол уланудың өткір симптомдарының регрессімен және соматикалық жағдайдың тұрақтануымен сипатталды. ЖПЗ қолданудың ерекшеліктеріне – «марафон» кезеңінің ұзақтығына (нашақорлар бірнеше күннен бір айға дейін үздіксіз ЖПЗ қолданған кезде) назар аударылды.

Бастапқы тексеруден екі жылдан кейін пациенттердің өмір сүру жағдайын диспансерлік науқастардың электрондық тіркеу деректерімен салыстыру арқылы бағалау жүргізілді. Жалпы өлім-жітім фактісінің расталуы ресми медициналық құжаттар мен тіркеу деректері негізінде жүргізілді.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу IBM SPSS Statistics 27 бағдарламасын пайдалану арқылы жүргізілді. Алдымен сандық айнымалылардың таралуының қалыпты екені Шапиро–Уилк критерийін қолдану арқылы бағаланды. Деректер қалыпты таралған жағдайда тәуелсіз таңдаулар үшін Стюденттің t-критерийін қолдану арқылы топтар арасындағы айырмашылықтар бағаланды. Қалыпты емес таралу жағдайларында Манна–Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды. Үш немесе одан көп таңдамаларды салыстыру үшін Краскел–Уоллис критерийі қолданылды. Сапалық әдістер үшін Пирсонның  $\chi^2$  критерийі қолданылды. Екілік айнымалылар үшін қосымша превалентті ықтималдық қатынасы және оның 95% сенімді интервалдары есептелді.

Миокардтың электрофизиологиялық белсенділігінің бұзылуын және систолалық дисфункциясын қалыптастырудағы әртүрлі клиникалық-лабораториялық көрсеткіштер мен әлеуметтік-демографиялық сипаттамалардың үлесін бағалау үшін сызықтық регрессиялық талдау жүргізілді.

«Өлім-жітім» бинарлы айнымалысының сандық және сапалық факторлардың жиынтығына тәуелділігін бағалау үшін бинарлы логистикалық регрессия моделі құрылды. Фактор мен нәтиже арасындағы байланысқа конфаундингтің әсерін жою үшін таңдаманы жалған кездейсоқтандыру қолданылды.

### **Қорғанысқа ұсынылатын негізгі ережелер:**

1. ЖПЗ асыра пайдаланатын науқастарда наркотикалық заттарды қолданудың барлық кезеңдерінде гипертензиялық, аритмогендік, кардиотоксикалық сипаттағы жүрек-қантамыр жүйесінің зақымдану белгілері байқалады, олардың ауырлығы наркотикалық заттарды қолдану ұзақтығына, төзімділік деңгейіне және «марафондық» қолдануға байланысты анықталады

2. ЖПЗ-ды асыра қолданатын пациенттерге өткір электрофизиологиялық өзгерістер, опиоидтар – созылмалы құрылымдық-функционалдық бұзылыстар тән. Опиоидке тәуелділікпен салыстырғанда ЖПЗ-ды қолдану неғұрлым жоғары өлім-жітіммен байланысты екені анықталған.

3. Алгоритм ЖПЗ тобында қолайсыз кардиалды асқынуларды ерте диагностикалық іздеуді жүргізуге, сондай-ақ жүрек-қан тамырлары асқынуларының негізгі предикторлары негізінде кардиоуыттылықтың бастапқы көріністерін анықтауға мүмкіндік береді.

#### **Ғылыми жаңалығы**

1. Қазақстанда алғаш рет ЖПЗ тұтынушыларында нашақорлықтың әртүрлі кезеңдерінде жүрек-қан тамырлары бұзылыстарының құрылымы бойынша деректер алынды.

2. Алғаш рет НПВ тұтынушылар мен опиоидке тәуелді пациенттер арасындағы жүрек-қан тамырлары бұзылыстарының құрылымы мен жиілігі бойынша айырмашылықтар анықталды.

3. Алғаш рет экспресс-тест жүйелерін қолданып, тән клиникалық, зертханалық және жүрек-қан тамырлары өзгерістері енгізілген ЖПЗ-ды асыра тұтынатын пациенттің клиникалық «портреті» жасалды,

4. Алғаш рет ЖПЗ мен опиоидтардың кардиотоксикалық әсерімен байланысты жалпы өлім-жітім қаупіне кешенді бағалау жүргізіліп, олардың тәуекелдік айырмашылықтары анықталды.

5. Алғаш рет ЖПЗ тұтынатын тұлғалардағы жүрек-қан тамырлары асқынуларын ерте диагностикалау алгоритмі әзірленіп, сынақтан өткізілді, бұл кардиотоксикалық әсердің ерте белгілерін уақтылы анықтауға мүмкіндік береді.

#### **Практикалық маңызы**

1. Кардиолог дәрігерлердің, психиатр-наркологтардың, токсикологтардың және шұғыл көмек мамандарының клиникалық тәжірибесінде кардиотоксикалық асқынуларды ерте анықтаудың тиімділігін арттыратын, ЖПЗ-ды асыра пайдаланатын адамдардағы жүрек-қан тамырлары бұзылуларының сипаты туралы деректер алынды (енгізу актісі).

2. Жүрек-қан тамырлары бұзылыстарының құрылымында ЖПЗ тұтынушылары мен опиоидке тәуелді науқастар арасында айырмашылықтар анықталды, бұл нашақорларды диагностикалау, бақылау және қолайсыз нәтижелер қаупін бағалау кезінде дифференциалды тәсілді қолдануға мүмкіндік береді (авторлық куәлік №38655).

3. ЖПЗ асыра пайдаланатын пациенттің клиникалық профилі қалыптастырылып, денсаулық сақтау жүйесінде практикалық қолдануға арналған әдістемелік ұсынымдар түрінде енгізілді (авторское свидетельство №72187).

4. ЖПЗ-ды асыра пайдаланатын пациенттерде жүрек-қан тамырлары бұзылуын ерте анықтауға арналған әдістемелік ұсыныстар мен алгоритмдер әзірленді (авторлық куәлік №63199).

#### **Қорытындылар:**

1. ЖПЗ-ды асыра пайдаланатын адамдарда жүрек-қан тамырларының бұзылыстары аритмогендік, гипертензиялық және кардиотоксикалық сипатта болып, есірткі қолданудың барлық кезеңдерінде байқалады. Патологиялық

өзгерістердің ауырлығы қолдану ұзақтығына, төзімділік деңгейіне (күніне 0,5(1,5) г дозада медиана 3 (3,5) жыл) және «марафондық» эпизодтардың жиілігіне байланысты.

2. Зерттелетін топтардың салыстырмалы талдауы келесі айырмашылықтарды анықтады:

- ЖПЗ тобында электрофизиологиялық (QTc ұзақтығы 8,1%), гемодинамикалық (артериялық қысым 130(5) мм сын.бағ.), және кардиотоксикалық (де Ритис индексінің өсуі 1,7 (0,5)) бұзылулар тән;

- Опоидтік есірткі тұтынушыларында созылмалы құрылымдық-функционалдық өзгерістер басым: миокардтың жиырылу қабілетінің төмендеуі (СҚ ЛФ 49(9)%), жүрек қуыстарының дилатациясы, өкпе гипертензиясы 33(12,2) мм сын.бағ.

- Өмірге қауіп деңгейі ЖПЗ тобында опоидтер тобына қарағанда нақты түрде жоғары болды (31,3% және 8,9%, сәйкесінше,  $p < 0,01$ ).

3. Өмірге қауіпті жағдайлардың анықталған болжамдық көрсеткіштеріне (QTc  $\geq$  415 мс, «марафондық» пайдалануы 7 күннен артық) негізделе отырып, ЖПЗ-ды асыра пайдаланатын адамдарда жүрек-қан тамырлары асқынуларын ерте анықтаудың алгоритмі әзірленді, бұл өлімге әкелетін аритмиялардың қаупін уақтылы анықтауға мүмкіндік береді.

#### **Жұмыстың апробациясы**

Диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері мына жерлерде ұсынылып, талқыланды: XV халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Экология. Радиация. Денсаулық», Семей қаласындағы Семей ядролық сынақ алаңын жабудың 30 жылдығына арналған, тамыз 2021 ж.; VIII International Conference on Novel Psychoactive Substances, Вашингтон, қараша 2021 ж.; II халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Қазіргі фармация: білім берудегі жаңа тәсілдер және өзекті зерттеулер», Фармация факультетінің 20 жылдығына орай, Нұр-Сұлтан қаласы, мамыр 2022 ж.; IX International Conference on Novel Psychoactive Substances (NPS), Панама, қазан 2022 ж.; VI Ғылыми-практикалық конференция, Свердлов облысының жедел улануды емдеу бойынша қызметінің 50 жылдық мерейтойына арналған, қараша 2023 ж.

#### **Жарияланымдар**

Диссертация тақырыбы бойынша 7 жұмыс жарияланған, оның ішінде 1 әдістемелік ұсынымдар, олардың ішіне – 4 мақала (3 мақала Білім және ғылым саласын бақылау комитеті ұсынған журналдарда, 1 мақала Medical Journal of Malaysia журналында, ол халықаралық Scopus және Web of Science Q3 деректер базаларында индекстеледі), 3 тезис – олардың ішінде Вашингтондағы VIII Халықаралық жаңа психоактивты заттар конференциясында постерлік баяндамасы бар, Панамадағы IX Халықаралық жаңа психоактивты заттар (NPS) конференциясында онлайн қатысу және Свердловск облысындағы улануларды емдеу қызметінің 50 жылдық мерейтойына арналған ҚҚО VI Ғылыми-практикалық конференциясы. Алынған: 3 Авторлық куәлік No38655, No63199 және No72187.