

## НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МАГНИЯ – ДОСТОВЕРНЫЙ ФАКТОР РИСКА КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ КРУПНОМАСШТАБНОГО СКРИНИНГА МАГНИЕВОГО СТАТУСА В РЕГИОНАХ РОССИИ

О.А. Громова<sup>1</sup>, И.Ю. Торшин<sup>2</sup>, К.В. Рудаков<sup>2</sup>, У.Е. Грустливая<sup>3</sup>, А.Г. Калачева<sup>1</sup>, Н.В. Юдина<sup>1</sup>, Е.Ю. Егорова<sup>1</sup>, О.А. Лиманова<sup>1</sup>, Л.Э. Федотова<sup>1</sup>, О.Н. Грачева<sup>4</sup>, Н.В. Никифорова<sup>1</sup>, Т.Е. Сатарина<sup>1</sup>, И.В. Гоголева<sup>1</sup>, Т.П. Гришина<sup>1</sup>, Д.Б. Курамшина<sup>5</sup>, Л.Б. Новикова<sup>5</sup>, Е.Ю. Лисицына<sup>1</sup>, Н.В. Керимкулова<sup>1</sup>, И.С. Владимирова<sup>6</sup>, М.Н. Чекмарева<sup>6</sup>, Е.В. Лялякина<sup>7</sup>, Л.А. Шалаева<sup>7</sup>, С.Ю. Талепоровская<sup>7</sup>, Т.Б. Силинг<sup>7</sup>, В.А. Семенов<sup>8,9</sup>, О.В. Семенова<sup>9</sup>, Н.А. Назарова<sup>9</sup>, А.Н. Галустян<sup>10</sup>, И.С. Сардарян<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Ивановская государственная медицинская академия МЗ РФ

<sup>2</sup> ФУПМ Московского физико-технического института

<sup>3</sup> Костромская областная клиническая больница МЗ РФ

<sup>4</sup> Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ

<sup>5</sup> Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ

<sup>6</sup> Родильный дом № 1 г. Владимира

<sup>7</sup> Ивановская областная клиническая больница

<sup>8</sup> Кемеровская областная клиническая больница

<sup>9</sup> Кемеровская государственная медицинская академия МЗРФ

<sup>10</sup> Клиника Санкт-Петербургской медицинской академии МЗРФ

Поддержание физиологического уровня магния в тканях – фундаментальное условие, определяющее здоровье человека. Огромный массив экспериментальных и клинических исследований указывает на взаимосвязь между недостаточным содержанием магния в организме, риском развития различных заболеваний и патологических состояний. Особый интерес представляет изучение комплексного воздействия недостаточности магния на этиопатогенез коморбидных заболеваний. Изучению такого воздействия было посвящено многоцентровое наблюдательное исследование «Скрининг уровня магния в плазме крови и эритроцитах в условиях многопрофильного стационара». Первичной целью исследования было определение частоты дефицита магния у различных категорий пациентов. В масштабную программу скрининга распространенности дефицита магния включили 2000 пациентов 18–90 лет, для каждого из которых собиралась информация по 187 параметрам. Исследование проходило в четырех центрах с участием пациентов из шести крупных городов: Владимира, Иванова, Кемерово, Костромы, Москвы и Уфы, включая лиц с сердечно-сосудистой, гастроэнтерологической, гематологической, неврологической (150 пациентов), нефрологической, урологической, пульмонологической, дерматологической, гинекологической и эндокринологической патологиями (по 150 пациентов). Также в исследование были включены 500 здоровых добровольцев. Собирались данные анамнеза, диагноз, демографические, антропометрические показатели, данные анализа крови (оценка содержания магния в плазме и эритроцитах) и анализа мочи. В исследование были включены пациенты, поступающие в лечебное учреждение в целях оказания медицинской помощи планово или в экстренном порядке. Низкий уровень магния (< 0,8 ммоль/л в плазме крови) был обнаружен у 956 больных, в то время как высокий уровень (> 1,3 ммоль/л) – только у 70 пациентов, что показывает высокую распространенность дефицита магния. Показано, что недостаточность магния соответствует достоверному повышению риска таких состояний, как E66.3. Избыточный вес, G47.8. Нарушения сна, R56.8. Судороги, H52. Миопия, I63.0. Ишемический инфаркт мозга, I10. Эссенциальная первичная гипертензия, I34.1. Проплап митрального клапана, F43.0. Острая реакция на стресс, I20.0. Нестабильная стенокардия, N94.3. Предменструальный синдром, E11.7 E11.8. Инсулиннезависимый сахарный диабет, I47.9. Пароксизмальная тахикардия неуточненная, и ряда др. Анализ обеспеченности пациентов пиридоксинам по структурированному опроснику показал, что 47 % пациентов не имели его дефицита, а пациенты с глубоким дефицитом составили всего 16 %. При этом большая выраженность дефицита пиридоксина соответствовала более низким уровням магния (коэффициент корреляции –  $r = -0,53$ ). Показано, что оптимальный уровень магния плазмы крови, соответствующий минимальному риску исследованных диагнозов, лежит в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л. Значения уровней магния в плазме ниже 0,80 ммоль/л соответствуют статистически значимому повышению риска вышеперечисленных и ряда других патологий. Результаты исследования выглядят убедительным основанием в пользу применения лекарственных средств, содержащих органические соли магния, для восполнения и предупреждения его дефицита.

**Ключевые слова:** магний, дефицит магния, скрининг, пиридоксин, коморбидные состояния

Maintaining of physiological magnesium levels in the tissues is a fundamental condition determining human health. A numerous of experimental and clinical studies have suggested a relationship between magnesium deficiency and the risk of various diseases and pathological conditions. The combined effect of magnesium deficiency on the etiopathogenesis of comorbid diseases is of particular interest. Multi-center, observational study «Screening of magnesium levels in the blood plasma and red blood cells in a multi-field hospital settings» was focused on the evaluation of this impact. The primary objective of the study was to determine the frequency of magnesium deficiency in various categories of patients. Large-scale screening program for prevalence of magnesium deficiency included 2,000 patients 18-90 years old, for each of which information on 187 parameters was collected. The study was conducted in four centers with participation of patients from 6 cities: Vladimir, Ivanovo, Kemerovo, Kostroma, Moscow and Ufa, including those with cardiovascular, gastrointestinal, hematological, neurological diseases (150 patients), nephrological, urological, pulmonary, dermatological, gynecological and endocrinological abnormalities (150 patients). The study also included 500 healthy volunteers. Data on medical history, diagnosis, demographics, anthropometric parameters, data of blood test (evaluation of magnesium levels in plasma and red blood cells), and urinalysis were registered. The study included patients admitted to the hospital for emergency care or for planned treatment. Low magnesium levels (<0.8 mmol/L in plasma) was detected in 956 patients, while a high levels (> 1.3 mmol/L) - only in 70 patients, which indicates a high prevalence of magnesium deficiency. It is shown that magnesium deficiency corresponds to significantly increased risk of conditions such as E66.3. Overweight, G47.8. Sleep disorders, R56.8. Cramps, H52. Myopia, I63.0. Ischemic cerebral infarction, I10. Essential primary hypertension, I34.1. Mitral valve prolapse, F43.0. Acute stress reaction, I20.0. Unstable angina, N94.3. Premenstrual syndrome, E11.7 E11.8. Insulin-dependent diabetes mellitus, I47.9. Paroxysmal tachycardia, etc. Data of analysis of pyridoxine level using structured questionnaire in patients showed that 47% of patients did not have any deficit, and severe deficit was found only in 16% of patients. Most severe pyridoxine deficiency corresponded to lower magnesium levels (correlation coefficient,  $r = -0,53$ ). It is shown that the optimal serum magnesium level with the minimum risk of diagnoses studied, ranged 0.80 to 0.85 mmol/L. The plasma magnesium levels up to 0.80 mmol/L correspond to a statistically significant increased risk of the above and other pathologies. Results of the study support the use of medicines containing organic magnesium salts for the replenishment and prevention of its deficiency.

**Key words:** magnesium, magnesium deficiency, screening, pyridoxine, comorbid conditions

### Введение

Данные более 80 тыс. клинических, биохимических, клеточно-молекулярных исследований, опубли-

кованные за последние 30 лет, показывают, что поддержание физиологических уровней магния в тканях организма – фундаментальный параметр

здоровья человека. Систематическое истощение магниевого депо способствует развитию хронического эндотелиального воспаления, увеличению

риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а также инсулинорезистентности, глюкозолерантности и сахарного диабета [1]. Диагностическими критериями дефицита магния (ДМ; диагноз “Е61.3. Недостаточность магния по МКБ-10”) являются его клинические признаки; сниженные уровни магния в плазме крови (ПК) и эритроцитах, тромбоцитах и др.; специфические изменения зубцов и интервалов на ЭКГ [2].

Проблема ДМ настолько распространена во всем мире, что многие страны (Франция, Япония, Германия, Швейцария, Финляндия, Канада) проводили долгосрочные правительственные программы по его компенсации, включившие скрининговую клиническую и лабораторную диагностику ДМ с последующим осуществлением компенсаторных мер (информирование населения о необходимости рационального питания, прием препаратов магния). По результатам этих специальных нутриологических программ проведены эпидемиологические исследования [3].

Скрининговые исследования имеют большое значение для понимания той фундаментальной роли, которую дефицит магния играет в патогенезе различных заболеваний [3–9]. Например, эпидемиологическое исследование более 100 тыс. человек показало достоверную корреляцию между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и уровнями магния в питьевой воде (США, 1962) [4]. Европейское эпидемиологическое исследование по кардиоваскулярным заболеваниям определило гипомagneзмию как важный фактор риска смертности от инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Исследование когорты 14 495 мужчин 35–74 лет в Финляндии показало, что при увеличении содержания магния в питьевой воде на каждый 1 мг/л риск острого инфаркта миокарда (ИМ) снижается на 4,9 % [5].

Исследование 1679 пациентов в Швеции показало, что риск смерти от ИМ был ниже в группе с высокими уровнями магния в ПК ( $> 0,83$  ммоль/л), чем в группе с меньшими уровнями ( $< 0,75$  ммоль/л): относи-

тельное снижение риска составило 36 % [6].

Исследование смертности после коронарного шунтирования в когорте 957 пациентов показало, что низкий ( $< 0,8$  ммоль/л) уровень магния в сыворотке связан с повышенным риском смерти или ИМ (двукратное увеличение риска) [7].

Отметим, что разные скрининговые исследования дают несколько различающиеся оценки наиболее приемлемого уровня магния в ПК, который считается нижней границей нормы (0,76–0,83 ммоль/л). Это связано с различным этническим составом изучаемых когорт, географическими факторами, бременем заболеваемости в данной популяции и другими факторами. Поэтому проведение крупномасштабного скрининга россиян имеет принципиальное значение для обоснованного выбора критериев ДМ и определения его должных референсных значений в лабораторно-клинической практике.

В связи с вышесказанным особый интерес представляет изучение комплексного воздействия недостаточности магния на этиопатогенез коморбидных заболеваний. Этому было посвящено многоцентровое наблюдательное исследование “Скрининг уровня магния в плазме крови и эритроцитах в условиях многопрофильного стационара”. Первичной целью исследования было определить частоту ДМ у различных категорий пациентов. Вторичными целями стали изучение влияния ДМ в качестве фактора риска на развитие различных заболеваний и патологических состояний, а также определение распространенности частоты дефицита пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>).

Существенным моментом при проведении подобного рода крупномасштабных исследований является выбор корректной стратегии анализа полученных данных. Результаты медицинских исследований отличаются значительной сложностью, обусловленной массой измеряемых клинических и лабораторных параметров (сотни), сложными взаимосвязями между этими параметрами в контексте биологических систем, разнородностью при-

знаковых описаний параметров, множественными интерпретациями значений параметров, большими выборками пациентов (тысячи, десятки тысяч) и т. д. Поэтому можно ожидать, что закономерности, устанавливаемые на основе анализа медицинских данных, также будут сложными.

Однако, судя по публикациям в области клинической медицины, в анализе данных большинства медицинских исследований преобладает некоторая упрощенность. Из всего массива корреляций, как правило, выделяются одна-две (т. н. первичная точка исследования [англ. – primary outcome] и вторичная точка), “особо интересные” для исследователя, и анализируются их “статистическая значимость” с поправками на “вмешивающиеся факторы”. Остальные корреляции просто игнорируются. Очевидно, что при таком подходе огромный массив ценной медицинской информации, собранной в ходе весьма трудоемких и дорогостоящих исследований, утрачивается.

Приведем пример. В настоящем исследовании была собрана информация о 187 параметрах 2000 пациентов. Очевидно, что в таком массиве данных может существовать до  $187 \times 186 = 34\,782$  значимых парных корреляций параметров, до  $187 \times 186 \times 185 = 6\,434\,670$  тройных взаимодействий и т. д. Ни в одном биомедицинском исследовании, как правило, не проводится детальный анализ таких массивов корреляций.

Одной из существенных причин пренебрежения значительными массивами собранной информации является отсутствие общепринятых математических методов комплексного анализа сложных данных. Отсутствие математического обоснования наряду с использованием статистических эвристик, произвольно выбранных просто из соображений “удобства”, способствует тому, что довольно многие современные исследования по клинической доказательной медицине приводят к результатам, противоречащим не только фундаментальным исследованиям по клеточной биологии, биохимии и молекулярной физиологии, но и просто здравому смыслу. Например, в крупномасштабном исследовании

3681 человека, наблюдаемого в течение 8 лет, было “доказано” отсутствие взаимосвязи между уровнями натрия в крови и риском артериальной гипертензии [10]. Такого рода “выводы” являются прямым следствием прямо-таки безграмотного использования методов математической статистики.

В настоящей работе для анализа данных, собранных в ходе скрининга, были использованы новые математические концепции “метрических сгущений” и “метрических карт”, позволяющие исследовать весь массив корреляций биомедицинского исследования и наглядно представлять все установленные корреляции на достаточно простой диаграмме. Эти методы были разработаны в рамках алгебраического подхода научной школы академика РАН Ю.И. Журавлева, в которой в течение многих лет разрабатываются специализированные и высокоэффективные математические методы анализа биомедицинских данных [11–14]. Анализ метрических сгущений также позволяет исследовать вопросы о множественном тестировании (в плане мультипараметрического анализа и смешения эффектов различных факторов [англ. – confounding]) и однородности выборки.

### Материал и методы

Данное исследование было проведено как крупномасштабный многоцентровой скрининг. Продолжительность исследования составила 9 месяцев. В исследование были включены 2000 пациентов, соответствующих установленным критериям. Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в настоящем исследовании и были информированы о результатах лабораторного тестирования уровня электролитов в крови, получили рекомендации по организации рационального питания и здорового образа жизни.

#### Выборка пациентов

Пациенты, поступившие в лечебные учреждения из следующих отделений: сердечно-сосудистой патологии (n = 150), гастроэнтерологии (n = 150), гематологии (n = 150), неврологии (n = 150), нефрологии (n = 150), урологии

(n = 150), пульмонологии (n = 150), дерматологии (n = 150), гинекологии (n = 150), эндокринологии (n = 150); здоровые добровольцы, проходящие профосмотр (n = 500).

В исследование включены пациенты, соответствовавшие следующим критериям: 1) возраст 18–90 лет; 2) поступившие в государственные лечебные учреждения; 3) подписавшие информированное согласие. Пациенты не включались в скрининг, если был поставлен хотя бы один диагноз из следующих классов заболеваний по МКБ-10: II (новообразования), XIX (травмы, отравления), XX (внешние причины заболеваемости и смертности), XXI (факторы, влияющие на состояние здоровья населения).

#### Лабораторная диагностика

Определение уровней магния и других электролитов осуществлено методом абсорбционной спектрофотометрии на полуавтоматическом фотометре “StatFax 1904+” (США). Концентрации анализируемых элементов установлены по методу внутреннего стандарта. Использовались реагенты магний, калий и т. д. (HUMAN, Германия). Забор крови осуществлен из локтевой вены в количестве 3 мл с 08.00 до 10.00, строго натощак (согласно циркадному ритму магния и калия в ПК, в это время их уровни отражают средние концентрации электролитов за сутки; исключается пищевой подъем уровней магния и калия). Кровь для исследования брали с гепарином из расчета 5 мг (650 ЕД) на 1 мл крови или 1 капля (0,02 мг) на 5–10 мл крови. Уровни магния определены с ксилидиновым синим, уровни калия – в свободной от белка щелочной среде с тетрафенилборонатом натрия.

#### Статистика

Для стандартной статистической обработки результатов исследования использованы методы математической статистики, включившие расчет числовых характеристик случайных величин, проверку статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблю-

даемых частот встречаемости исследуемых признаков проведено с помощью критерия хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Для статистической обработки материала использованы прикладная программа STATISTICA 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

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

#### Установление интервалов информативных значений численных параметров

Диагностические критерии в медицине формируются как совокупности логических правил “если... то...” и др. [15], т. е. врачи-исследователи, как правило, сводят диагностические критерии к некоторой бинарной форме (например, температура выше или равна 37 °С–температура ниже 37 °С; уровни гемоглобина ниже 100 г/л–гемоглобин более 100 г/л) или комбинациям нескольких бинарных признаков (гемоглобин ниже 130 г/л у мужчин, возраст более 70 лет). Поэтому анализ данных требует проведения процедуры разбивки значений численных параметров на интервалы информативных значений (т. н. факторизация). Например, численный параметр может быть факторизован с использованием т. н. процентилей: тертилей (нижняя, средняя и высокая трети значений), квартилей (четверти), квинтилей и т. д.

Очевидно, что каждый параметр может быть факторизован несколькими способами, имеющими свои особенности. Например, использование процентилей – достаточно простой способ, но при его применении учитываются различия в “типичных” значениях параметров. Более приемлемым представляется установление интервалов типичных значений параметров с разбивкой на классы значений в соответствии с этими интервалами –

метод, который и был использован в настоящей работе.

Таким образом, после сбора данных исследования каждый пациент характеризуется набором описаний – клиническими симптомами, демографическими, биохимическими и другими параметрами. Пусть  $T$  – исходная таблица данных описаний  $n$  пациентов, в которой каждая строка соответствует массиву данных из  $m$  признаков о состоянии конкретного пациента;  $r_\lambda = (r_{1\lambda}, r_{2\lambda}, \dots, r_{m\lambda})$  –  $\lambda$ -й вектор размерности факторизации,  $\lambda = 1..L$  и  $X_\lambda$  –  $\lambda$ -я факторизованная таблица бинарных описаний. Факторизирующей функцией  $\varphi_\lambda$  назовем отображение  $\varphi(r_\lambda): X_\lambda = \varphi(r_\lambda, T)$ . Определим операцию конкатенации матриц описаний “ $X_1 \cup X_2$ ” как теоретико-множественное объединение столбцов матриц  $X_1$  и  $X_2$ . Тогда  $X = \cup X_\lambda = \{x_{ij}\}$  – таблица элементарных бинарных описаний пациентов над заданным  $\{r_\lambda\}$ , в которой  $x_{ij}$  – значение  $i$ -го элементарного бинарного описания  $j$ -го пациента.

Бинарные признаки в  $X$  соответствуют интервалам информативных значений, а элементы вектора  $r_\lambda$  задают число этих интервалов. При факторизации на основе установления интервалов типичных значений функция  $\varphi(r_\lambda)$  определяется как композиция элементарных факторизирующих функций:

$$r_\lambda(r_\lambda) = \prod_{k=1}^m \varphi_\lambda(r_k),$$

каждая из элементарных функций  $\varphi_\lambda r_k$  построена так, что строит интервалы значений на основе выделения максимумов частоты распределения значений  $k$ -го признака таблицы  $T$  при заданном числе информативных интервалов (т. е.  $r_k$ ). В настоящей работе  $r_k$  вычислялось автоматически как плато максимальной длины на графике распределения числа получаемых интервалов в зависимости от шага разбиения.

### Нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования

Одной из основных проблем анализа биомедицинских данных является адекватное проведение мультипараметрического анализа, что связано

с эффектами т. н. множественного тестирования (термин математической статистики) или смешивания эффектов различных факторов (биостатистика). Например, если найдены статистически достоверные корреляции между ИМ и ДМ, ИМ и возрастом, ИМ и повышенными уровнями триглицеридов и т. д., то какая из корреляций важнее? Насколько независимы вклады, например, ДМ и возраста в увеличение риска ИМ? Методы стандартной математической статистики даже при условии правильного из применения [16, 17] дают достаточно спорные ответы на эти вопросы.

В настоящей работе впервые в мировой практике использован подход, основанный на фундаментальной концепции метрики (в математике метрика – функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника). Точками в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется метрической конфигурацией. Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление метрических сгущений [18] (кластеров близлежащих точек), а затем построение метрических карт (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций биомедицинских параметров. Ниже приведены краткое описание алгоритма поиска метрических сгущений на основе  $p$ -сетей, выбор вершин  $p$ -сети, построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний и процедур поиска собственно метрических сгущений.

**Общее описание алгоритма поиска метрических сгущений.** Пусть  $X$  – таблица элементарных бинарных описаний пациентов, в которой каждый из пациентов описывается набором из  $N$ -признаков. Будем считать каждый из признаков точкой в пространстве соответствующей размерности, тогда  $X = \{X_1, \dots, X_N\}$  – множество, состоящее из  $N$ -точек. Задана метрика  $p(x_i, x_j)$ , определенная на всех парах точек из  $X$ , для которой выполняются условия полуметрики:  $p(x_i, x_j) = 0$ ,  $p(x_i, x_j) =$

$p(x_j, x_i)$ ,  $i, j \in \{1, \dots, N\}$ . Требуется найти множество  $K \subset X$  – подмножество  $X$ , образующее метрическое сгущение. В настоящем исследовании в качестве метрики использовалось нормированное значение стандартного статистического параметра хи-квадрат следующим образом:  $p_{x^2}(x_i, x_j) = x^2(x_i, x_j) / x_{max}^2$ , где  $x_{max}^2$  – максимальное значение  $x^2$  по всему множеству  $X$ .

Метрическим сгущением называется множество близких в смысле заданной метрики точек, образующих компактные области. Метрические сгущения  $K$  находятся посредством следующей итеративной процедуры: 1) из заданного набора  $X$  вычитаем множество точек  $K$ , образующих уже найденное сгущение,  $X^* = X \setminus K$ ; 2) находим сгущение  $K^*$  на полученном наборе  $X^*$ ; 3) повторяем процедуру до нахождения всех сгущений  $\{K\}$ .

Для отыскания множества  $K$  вводится понятие  $p$ -сети как некоторого “опорного” множества, образующего систему координат метрического сгущения. Например,  $p$ -сетью является множество  $X' = \{X_k | k \in I\}$  фиксированной мощности  $n$ , состоящее из объектов множества  $X = \{X_j | j \in J\}$ , которые находятся на максимальном расстоянии друг от друга, т. е.

$$I = \arg \max_{J \subset I} \min_{i \in I, j \in J} p(x_i, x_j), \quad I \cap J = \emptyset$$

Затем строится матрица  $D$  попарных расстояний между точками, принадлежащими  $p$ -сети, и всеми остальными точками множества  $X$ :  $D = \{d_{i,j}\}$ , где  $i \in \{1, \dots, n\} = I$  – индекс объекта  $p$ -сети, а  $j \in \{1, \dots, n\} = J$  – индекс объекта из  $X$ . Точки, входящие в  $p$ -сеть  $X'$ , также принадлежат множеству  $X$ ,  $X' \subset X$ , причем предполагается, что  $N = |X| \gg n = |X'|$ . Множество точек  $p$ -сети отыскивается с помощью следующей процедуры.

**Выбор вершин  $p$ -сети  $X'$ .** Положим, что изначально  $X' = \emptyset$ . Берется произвольный элемент  $y \in X$ , вычисляется

$$x' = \arg \max_{y \in X} p(x, y),$$

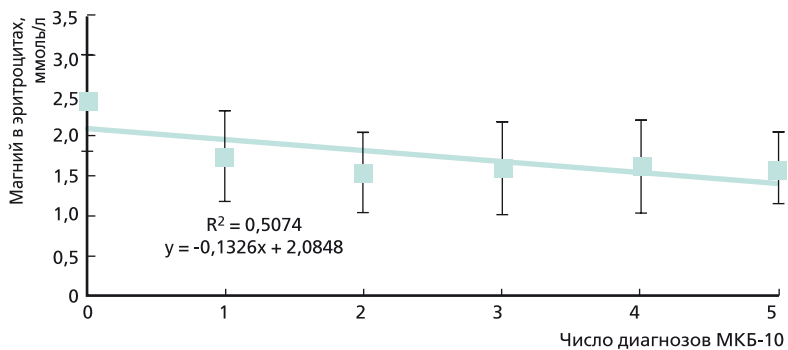
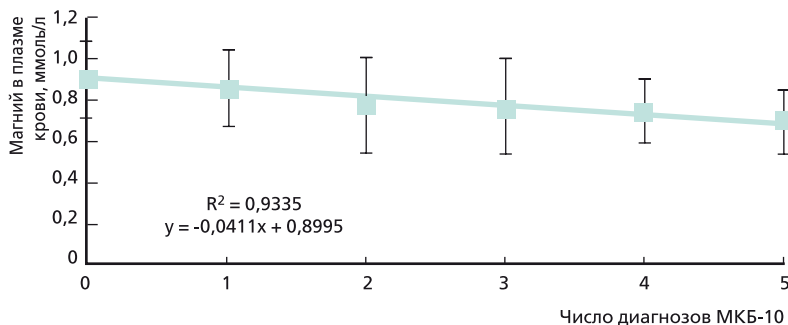
элемент  $x'$  заносится в  $p$ -сеть,  $X' = X' \cup x'$ . Процедура повторяется, пока  $|X'| < n$ .

**Построение и сортировка метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний.** Построим матрицу

Таблица 1. Клинико-демографические параметры исследованной выборки пациентов

Параметр	Значение
Пол, мужской	48 % (n = 962)
Возраст, лет	29 ± 21
Вес, кг	62 ± 14
Рост, см	162 ± 16
<b>Этническая группа</b>	
Русские	1578
Украинцы	224
Белорусы	67
Армяне	21
Азербайджанцы	16
Евреи	32
Другие	62
<b>Характер работы</b>	
Умственная	73 % (n = 1465)
Физическая	27 % (n = 535)
<b>Вредные привычки</b>	
Курение, сигарет в день	15 ± 8
Алкоголь (по выходным дням)	49 % (n = 980)
<b>Магний</b>	
ПК, ммоль/л	0,82 ± 0,21
Эритроциты, ммоль/л	1,65 ± 0,56

Рис. 1. Корреляции между средними уровнями магния в ПК и числом коморбидных состояний у пациента



$D \in R_+^{m \times n}$  парных расстояний между точками  $p$ -сети и остальными точками  $X: D = \{d_{ij}\}, d_{ij} = p(x_i, x_j)$ , где  $i \in I$  — индекс вершины  $p$ -сети, а  $j \in J$  — индекс точки из  $X$ . Иначе говоря, матрица  $D$  содержит расстояния от каждого

объекта  $p$ -сети  $X^2$  до каждого объекта множества  $X \setminus X^2$ .

Каждой строке  $i$  матрицы  $D$  ставится в соответствие строка индексов точек, отсортированных по возрастанию расстояний от  $i$ -й точки

$p$ -сети до остальных точек множества  $X, \{\check{n}_{ij} | j \in J\}$  а  $\{sort(\check{n}_{ik} | k \in J)\}$ . Затем строится матрица  $R = \{r_{ij} | r_{ij} = \varphi_i^{-1}(j)\}$ , содержащая в строках индексы  $r_{ij} \in N$  отсортированных значений расстояний, и матрица  $R' = \{r'_{ik} | r'_{ik} = \varphi_i^{-1}(k)\}$ , содержащая индексы  $r'_{ij} \in N$  “обратных” сортировке значений.

**Поиск метрического сгущения.** На строках матрицы  $R'$  задается “окно” заданной ширины, включающее  $dN = \lfloor \frac{1}{2} KD \times N \rfloor$  элементов строки, где  $KD$  — задаваемый параметр, описывающий желаемую выраженность сгущения. Значение параметра  $KD$  алгоритм находит автоматически, принимая во внимание, что искомое сгущения является разрезом максимального веса. За центр “окна” примем  $k$ -й столбец матрицы  $R'$ , индекс  $K \in \{dN + 1, \dots, N - dN - 1\}$ .

Найдем кластер  $K$  с наибольшим количеством элементов,  $|K| \rightarrow \max$ . Для этого для каждого номера точки  $j \in J$  в каждой строке с номером  $i$  матрицы  $R'$  найдем окрестность  $K_i \subset J$  соседние элементы  $j$ -го столбца мощностью  $2dN + 1$ . Кластером  $K$  будет являться пересечение множеств ближайших соседей  $K_i$  по всем  $i$ ,

$$K = \bigcap_{i=1}^n K_i$$

Иначе говоря, метрическое сгущение определяется как

$$K = \bigcap_{i=1}^n \bigcup_{j \in J} \{r'_{is} : s \in \{r_{ij} - DN, \dots, r_{is} + DN\}\},$$

причем при  $r_{ij} - DN < 0 \ s \in \{1, \dots, 2dN + 1\}$ , а при  $r_{ij} + DN < N \ s \in \{N - 2dN, \dots, N\}$ .

**Построение метрических карт.** Как было указано выше, карта метрической конфигурации, или метрическая карта, является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигурации на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы  $D$  расстояний точек  $p$ -сети до остальных точек  $X$ . Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация  $(X, \rho)$ , описанная матрицей  $D$ , проецируется в декартово пространство  $R^n$  размерности  $n$ . Подпространство  $R^3 \subseteq R^n$ , построенное на двух главных вершинах  $p$ -сети, содержит искомое

проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

### Результаты

В результате проведения скрининга была собрана информация о 2000 пациентах, поступивших в 4 медицинских учреждения из 6 регионов России:

1. Москва и Московская область,
  2. Иваново и Ивановская область,
  3. Кострома и Костромская область,
  4. Владимир и Владимирская область,
  5. Кемерово и Кемеровская область,
  6. Уфа и Уфимская область.
- Основной массив данных о пациенте составила информация об анамнезе (диагноз по

МКБ-10, всего 142 диагноза), данные по клинической симптоматике ДМ (18 параметров), уровни основных электролитов (магния, калия, натрия, кальция) в крови. Также были собраны данные о диете пациентов (7 параметров). Клинико-демографические параметры пациентов приведены в *табл. 1*.

В скрининг была включена информация о 142 диагнозах по МКБ-10. Отметим, что в исследованной выборке пациентов большинство диагнозов (более 100) встречалось достаточно редко. Например, 108 диагнозов по МКБ-10 (таких как А08.0. Ротавирусный энтерит, А09. Диарея и

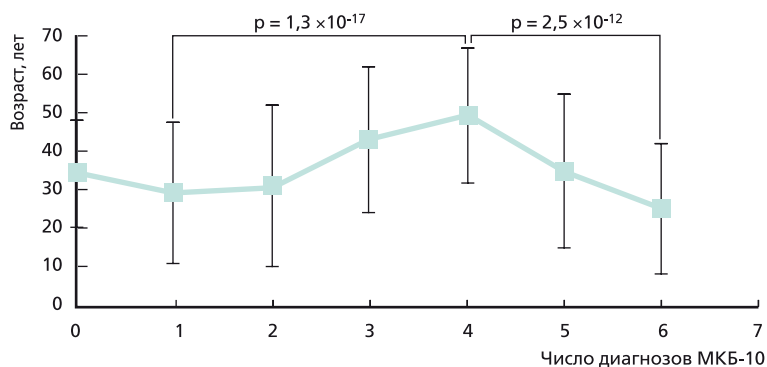
гастроэнтерит, А39. Менингококковая инфекция, G04.8. Другой энцефалит, миелит и энцефаломиелит, G09 Последствия воспалительных болезней ЦНС и т. д.) встречались в выборке менее, чем у 10. Наиболее часто встречающиеся диагнозы, установленные в исследованной выборке пациентов, приведены в *табл. 2*.

В соответствии с данными по 2000 пациентам в исследованной когорте отмечена значительная встречаемость коморбидных состояний. В среднем на пациента приходилось  $1,9 \pm 1,3$  диагноза (95 % доверительный интервал [ДИ] – 1–6); пациенты, имевшие 2 и

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся в выборке диагнозы (n > 10)

Диагноз и код по МКБ-10	n
E61.2. Недостаточность магния	601
J06.9. Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная	310
E66.3. Избыточный вес	309
G47.8. Другие нарушения сна	304
R56.8. Другие и неуточненные судороги	253
H52. Миопия	251
I63.0. Ишемический инфаркт мозга	185
R53. Астеня	179
I10. Эссенциальная первичная гипертония	161
D50.8. Другие железодефицитные анемии (ЖДА)	159
K29.7. Гастрит неуточненный	139
I34.1. Протрузия митрального клапана	118
J10.0. Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован	103
F43.0. Острая реакция на стресс	99
I20.0. Нестабильная стенокардия	95
I20.9. Стенокардия неуточненная	91
G04 Энцефалит, миелит и энцефаломиелит	73
N94.3 Предменструальный синдром	72
F 43.8 Другие реакции на тяжелый стресс	65
R03.1 Неспецифическое низкое давление	63
P20.9 Внутриутробная гипоксия неуточненная	61
E11.7 Инсулиннезависимый сахарный диабет: с множественными осложнениями	53
E11.8 Инсулиннезависимый сахарный диабет: с неуточненными осложнениями	52
I47.9. Пароксизмальная тахикардия неуточненная	48
R51. Головная боль	43
I67.2. Церебральный атеросклероз	42
I67.9. Цереброваскулярная болезнь неуточненная	42
I11.0. Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца (эссенциальная первичная)	36
M51.2. Межпозвоночная грыжа	36
G93.8. Другие уточненные поражения головного мозга	29
J18.9. Пневмония неуточненная	29
G40.1. Локализованная симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками	27
I21.4. Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда	24
I20.8. Другие формы стенокардии	23
N18.9. Хроническая почечная недостаточность неуточненная	23
E66. Ожирение	21
G47.9. Нарушение сна неуточненное	20
M35.7. Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности	18
G62.9. Полиневропатия неуточненная	17
P07.3. Другие случаи недоношенности	17
K70.0. Алкогольная жировая дистрофия печени	16
I64.0. Геморрагический инфаркт мозга	11

Рис. 2. Взаимосвязь между числом диагнозов у одного пациента и возрастом



более диагнозов (табл. 3), составили большинство – 1251 (62,55 %).

Важно отметить, что число диагнозов по МКБ-10, отражающее степень проявления коморбидности, продемонстрировало достоверную корреляцию с уровнями магния в ПК и эритроцитах (рис. 1). В группе здоровых лиц, проходивших диспансеризацию, средний уровень магния в ПК составил  $0,92 \pm 0,07$  ммоль/л (95 % ДИ – 0,82–0,96), в эритроцитах –  $2,45 \pm 0,66$  ммоль/л (95% ДИ – 1,71–3,56). В то же время даже при наличии одного диагноза уровни магния были значительно снижены (ПК –  $0,86 \pm 0,19$ , эритроциты –  $1,74 \pm 0,57$  ммоль/л). При

наличии двух и более диагнозов средние уровни магния в ПК были ниже  $0,8$  ммоль/л, причем нижние границы достоверных интервалов прогрессивно снижались (табл. 3). Всего же низкие уровни концентрации магния в сыворотке крови были установлены для 956 (47,8 %) пациентов из 2000. В то же время высокий уровень магния отмечен только у 70 (3,5 %) пациентов.

Некоторое незначимое возрастание уровней магния у пациентов с 6 и более диагнозами объясняется значительным сокращением соответствующих подгрупп пациентов (6 диагнозов – 51, 7 диагнозов – 12, 8 диагнозов –

1 человек), возможно, приемом витаминно-минеральных комплексов и препаратов магния, не отраженным в медицинских картах.

Следует также подчеркнуть, что именно уровни магния показали достоверные прогностические корреляции с числом коморбидных состояний. В отношении, например, антропометрических показателей наблюдалась более сложная картина: увеличение возраста, веса, индекса массы тела (ИМТ) пациентов до определенного числа коморбидных состояний, затем сменяющееся падением (табл. 4).

Наиболее показательна взаимосвязь между коморбидностью (т. е. числом диагнозов у одного пациента) и возрастом (рис. 2). Хотя более пожилой хронологический (т. н. паспортный) возраст традиционно рассматривается как фактор риска развития патологий, наши результаты показывают несколько более сложную картину, указывающую на необходимость различать хронологический и т. н. физиологический (биологический) возраст, соответствующий определенному состоянию организма. Установленное взаимодействие между паспортным возрастом и коморбидностью демонстрирует достоверное возрастание числа коморбидных

Таблица 3. Встречаемость коморбидных состояний и магниевый статус в исследованной когорте

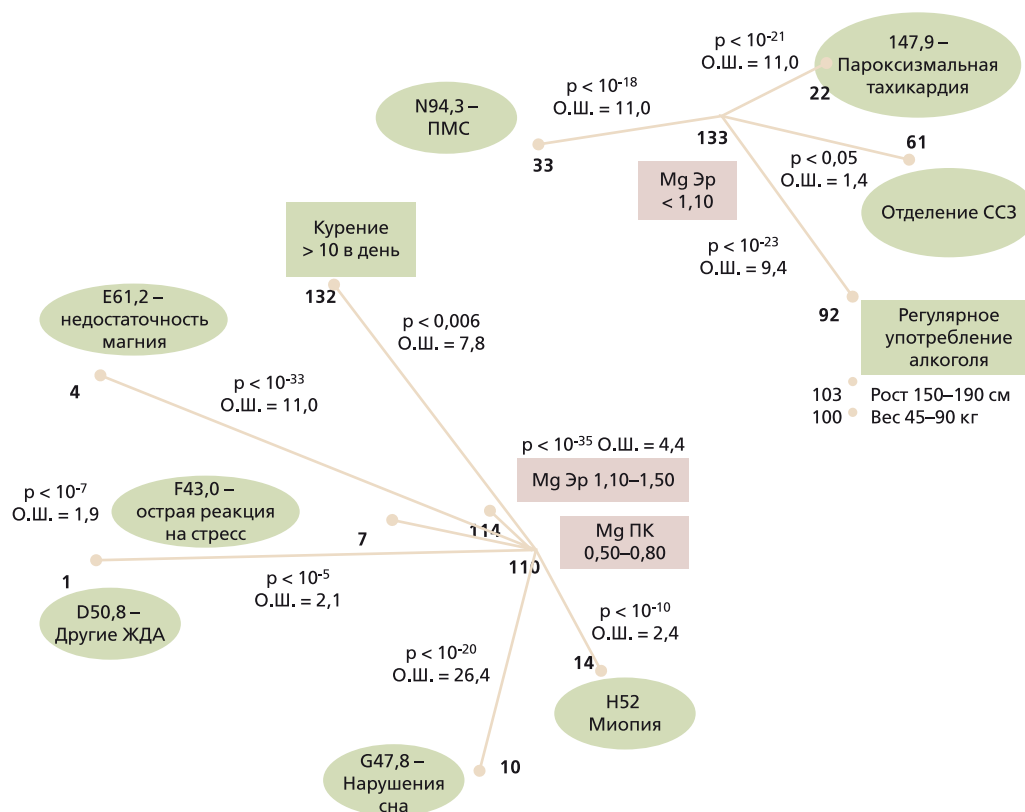
Число диагнозов по МКБ-10	n	%	ПК (норма 0,7–1,2 ммоль/л)	95 % ДИ	Эритроциты (норма 1,65–2,65 ммоль/л)	95 % ДИ
0 *	42	1,66	$0,92 \pm 0,07$	0,82–0,96	$2,45 \pm 0,66$	1,71–3,56
1	1140	47	$0,86 \pm 0,19$	0,53–1,24	$1,74 \pm 0,57$	1,00–2,72
2	713	29	$0,78 \pm 0,23$	0,41–1,47	$1,53 \pm 0,51$	0,52–2,82
3	292	12	$0,77 \pm 0,23$	0,40–1,40	$1,61 \pm 0,56$	0,50–2,80
4	93	4	$0,75 \pm 0,15$	0,31–0,94	$1,60 \pm 0,61$	0,30–2,70
5	89	4	$0,73 \pm 0,16$	0,30–0,91	$1,59 \pm 0,45$	0,25–2,50
6	51	2	$0,78 \pm 0,10$	0,57–0,89	$1,64 \pm 0,27$	1,20–1,92
7	12	0,3	$0,79 \pm 0,05$	0,70–0,83	$1,61 \pm 0,11$	1,40–1,78
8	1	0,04	0,80	–	1,63	–
Итого	2000	100	p (тренд) = 0,001; коэфф. коррел. (r = 0,94)		P (тренд) = 0,01; коэфф. коррел. (r = 0,71)	

\*Группа пациентов, проходивших диспансеризацию, которым не был поставлен ни один диагноз.

Таблица 4. Число коморбидных состояний и антропометрические показатели пациентов

Коморбидность	Пол, мужской, %	Возраст, лет	Вес, кг	ИМТ
0	40	$34 \pm 14$	$67 \pm 6$	$25 \pm 0,5$
1	48	$29 \pm 18$	$58 \pm 14$	$22 \pm 3$
2	44	$31 \pm 21$	$63 \pm 12$	$24 \pm 2,5$
3	49	$43 \pm 19$	$67 \pm 12$	$25 \pm 3$
4	40	$49 \pm 17$	$70 \pm 11$	$26 \pm 3$
5	47	$35 \pm 20$	$65 \pm 14$	$24 \pm 5$
6	40	$25 \pm 17$	$66 \pm 11$	$24 \pm 3$
7	52	$29 \pm 18$	$58 \pm 14$	$22 \pm 3$

Рис. 3. Анализ статистически значимых корреляций в сгущении параметров "Mg ПК 0,5...0,8 ммоль/л". Показаны значения p и О.Ш., отражающие степень достоверности корреляции



состояний с возрастом – но только до определенного предела. Если у пациента установлено 5 и более коморбидных состояний, наблюдается статистически значимая обратная зависимость (рис. 2).

**Интервалы информативных значений уровней магния и других численных переменных**

Поскольку использование диагностических критериев в медицине практически неразрывно связано с применением некоторых граничных значений численных параметров (температура выше или равна 37 °С, гемоглобин ниже 100 г/л и т. д.), анализ биомедицинских данных включает разбивку значений численных параметров на интервалы информативных значений (факторизация). В частности, процедура факторизации необходима для проведения анализа метрических сгущений, результаты которого представлены ниже. При установлении интервалов типичных значений параметров (см. Методы) информативные

Таблица 5. Информативные интервалы численных значений параметров в настоящем исследовании ( $r_k$  – оптимальное число интервалов информативных значений)

Численный параметр	$r_k$	Вычисленные интервалы информативных значений
Возраст, лет	5	< 15, ≥ 15–30, ≥ 30–40, ≥ 40–70, ≥ 70
Вес, кг	4	< 10, ≥ 10–45, ≥ 45–90, ≥ 90
Рост, см	3	< 150, ≥ 150–190, ≥ 190
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	4	< 18, ≥ 18–25, ≥ 25–30, ≥ 30
Mg ПК, ммоль/л	4	< 0,5, ≥ 0,5...0,8, ≥ 0,8...1,3, ≥ 1,3
Mg Эр, ммоль/л	4	< 1,1, ≥ 1,1.. 1,5, ≥ 1,5...2,2, ≥ 2,2
К ПК, ммоль/л	3	< 4, ≥ 4.. 6, ≥ 6
К Эр, ммоль/л	4	< 45, ≥ 45...50, ≥ 50.. 55, ≥ 55
Са ПК, ммоль/л	2	< 2,0, ≥ 2,0
Na ПК, ммоль/л	2	< 140, ≥ 140
Балл дефицита В <sub>6</sub>	3	< 16, ≥ 16.. 30, ≥ 30
Сигарет/сут, шт.	2	< 10, ≥ 10

интервалы строятся как максимумы частоты распределения значений соответствующей численной переменной. Таким образом, были вычислены интервалы информативных значений для изученных численных переменных (табл. 5). Полученные интервалы информативных значений были использованы при последующем анализе данных скрининга.

**Анализ метрических сгущений в пространстве параметров проведенного скрининга**

В ходе настоящего скрининга для каждого из 2000 пациентов были собраны данные по 187 клинико-лабораторным параметрам. Наглядное визуальное представление всех возможных взаимодействий между изученными параметрами невозможно



Рис. 4. Анализ статистически значимых корреляций в сгущении параметров "Mg ПК < 0,5 ммоль/л"

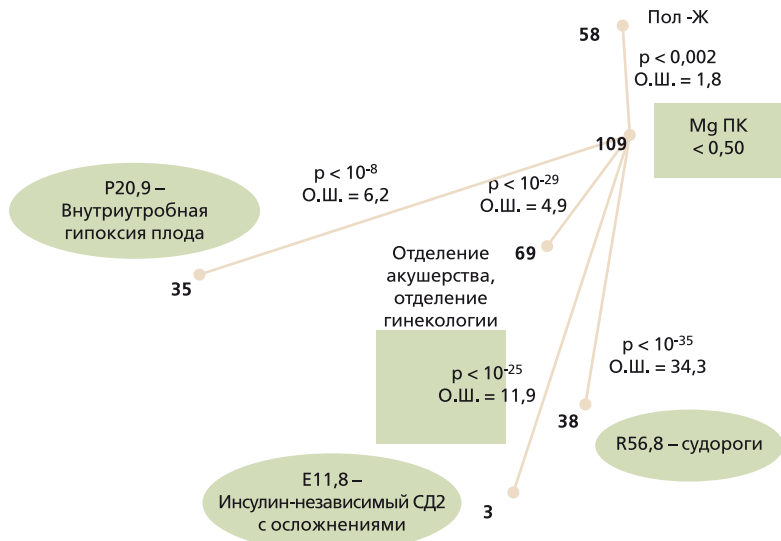


Рис. 5. Анализ статистически значимых корреляций в кластере "Mg ПК > 1,3 ммоль/л"

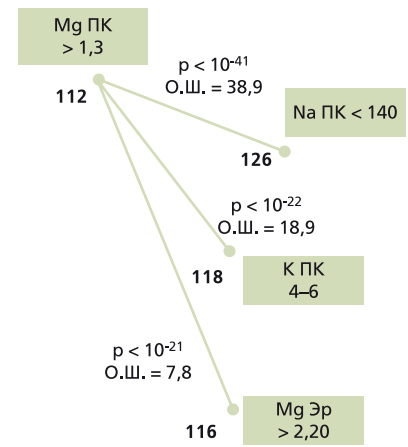


Таблица 6. Состояния, коморбидные с диагнозом "Е61.2. Недостаточность магния" (клиническая симптоматика дефицита магния). Статистическая значимость взаимодействия оценена отношением шансов и значением  $p$  ( $\chi^2$ )

ОШ	$p$	Парные взаимодействия диагнозов
4,42	$2,5 \cdot 10^{-8}$	"Е61.2" – "I47.9 Пароксизмальная тахикардия неуточненная"
4,62	$3,4 \cdot 10^{-19}$	"Е61.2" – "Mg Эр < 1,10 ммоль/л"
339,29	$< 10^{-35}$	"Е61.2" – "Mg ПК < 0,50 ммоль/л"
29,59	$< 10^{-35}$	"Е61.2" – "I34.1 – Пролапс митрального клапана"
3,36	$5,8 \cdot 10^{-22}$	"Е61.2" – "H52 – Миопия"
2,51	$1,3 \cdot 10^{-15}$	"Е61.2" – "F43.0. Острая реакция на стресс"
18,16	$< 10^{-35}$	"Е61.2" – "R56.8. Неуточненные судороги"
9,05	$< 10^{-35}$	"Е61.2" – "G47.8. Другие нарушения сна"
4,55	$< 10^{-35}$	"Е61.2" – "Mg Эр 1,10–1,50 ммоль/л"
10,77	$< 10^{-35}$	"Е61.2" – "Mg ПК 0,50–0,80 ммоль/л"

при использовании стандартных статистических подходов. Использованный в настоящей работе метод метрических сгущений и метрических карт позволяет наглядно представить весь массив корреляций на одной диаграмме.

Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими параметрами. Соответственно, кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между параметрами.

Прежде всего следует отметить чрезвычайно важный факт, отчетливо

наблюдаемый при изучении метрической карты скрининга: параметры, соответствующие снижению концентрации магния в плазме крови (Mg ПК < 0,5 ммоль/л; Mg ПК 0,5... 0,8 ммоль/л) располагаются в центре метрической карты, что соответствует более сильным и достоверным ассоциациям с остальными параметрами исследования. В то же время параметры, соответствующие концентрации магния в плазме более 0,8 ммоль/л (Mg ПК 0,8... 1,3 ммоль/л; Mg ПК > 1,3 ммоль/л), расположены на границе метрической карты, что соответствует менее статистически значимым ассоциациям.

Отметим, что большинство точек на карте (т. е. параметров исследования)

представляет собой диагнозы заболеваний по МКБ-10. Последнее означает, что концентрация магния в сыворотке крови менее 0,8 ммоль/л соответствует повышенному риску заболеваний, в то время как достаточная обеспеченность магнием является защитным фактором. Таким образом, метрическая карта настоящего скрининга – наглядное подтверждение известного принципа "ДМ является патофизиологическим ядром" многочисленных патологий [2]. Рассмотрим вышеупомянутые сгущения параметров подробно (рис. 3).

Как следует из рис. 3, низкие концентрации магния в плазме крови (менее 0,8 ммоль/л) и в эритроцитах (менее 1,5 ммоль/л) достоверно коррелировали с наличием вредных привычек (курение более 10 сигарет в сутки, регулярное употребление алкоголя) и, вероятно, со значительными нарушениями питания (например, диагноз D50.8 ЖДА). Многие из ассоциаций на рис. 4 соответствуют дисбалансу между симпатической и парасимпатической системами. Патогенез по крайней мере трех заболеваний на рис. 4 непосредственно связан с избытком катехоламинов (F43.0. Острая реакция на стресс, I47.9. Пароксизмальная тахикардия, G47.8. Нарушения сна). Такие общепринятые факторы риска, как алкоголь и курение, также способствуют нарушениям обмена кате-

холаминов. Известно, что магний активирует фермент катехоламин-О-метилтрансферазу (КОМТ), который разрушает избыток катехоламинов, в то время как ДМ снижает активность КОМТ [2].

Интересно отметить, что экстремально низкие значения концентрации магния в плазме крови (Mg ПК < 0,5 ммоль/л) сформировали кластер статистически значимых ассоциаций, связанных преимущественно с состоянием беременности (рис. 6). Именно пациентки, поступавшие на отделение патологии беременности, отличались самыми низкими уровнями магния в ПК. Экстремально низкие уровни магния были достоверно ассоциированы с внутриутробной гипоксией плода (P20.9) и такой типичной для второй половины беременности патологии, как судороги (R56.8). Ассоциации экстремально низкого уровня магния в плазме с инсулиннезависимым диабетом (E11.8) и судорогами были статистически значимыми не только для женщин, но и для детей.

В отличие от рассмотренных ранее статистически значимых ассоциаций пониженных уровней магния в плазме крови с другими параметрами исследования высокие уровни магния в ПК (> 1,3 ммоль/л) были ассоциированы не с патологиями, а с показателями баланса других электролитов (рис. 5). Они, в частности, были связаны с повышенными уровнями магния в эритроцитах (> 2,2 ммоль/л), уровнями калия в плазме в диапазоне нормы (4–6 ммоль/л) и отсутствием гипернатриемии (Na ПК менее 140 ммоль/л). Известно, что магний способствует поддержанию физиологического уровня калия в плазме крови и предотвращает потери калия при использовании калий-выводящих диуретиков [19].

**Метрические сгущения (кластеры) и коморбидные состояния**

Как было показано выше, в ходе скрининга было установлено преобладание у пациентов коморбидных состояний. Метрические карты представляют собой чрезвычайно удобный инструмент для иллюстрации коморбидности – ведь соответствующим

Рис. 6. Коморбидные взаимодействия между ЖДА и показателями недостаточности магния

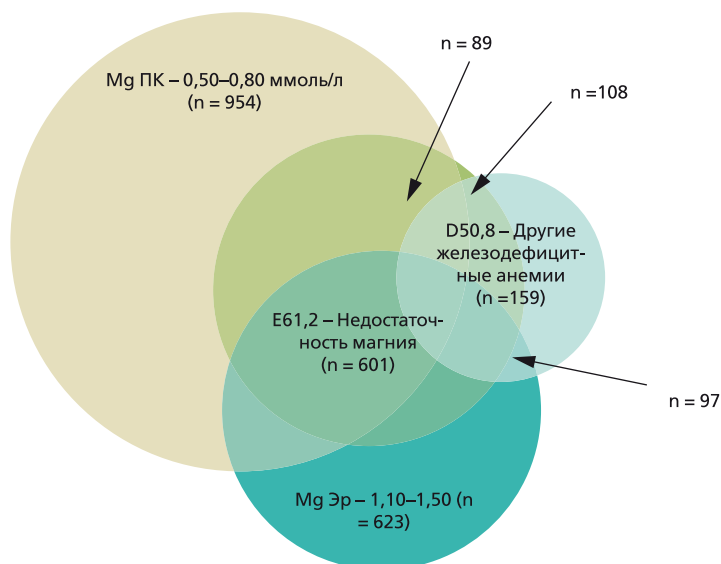


Таблица 7. Состояния, коморбидные с диагнозами “E11.7. Инсулиннезависимый сахарный диабет: с множественными осложнениями” и “E11.8. Инсулиннезависимый сахарный диабет: с неуточненными осложнениями”

ОШ	p	Парные взаимодействия диагнозов
6,27	5.9·10 <sup>-9</sup>	“E11.7” – “I20.0. Нестабильная стенокардия”
6,59	1.8·10 <sup>-9</sup>	“E11.7” – “I20.9. Стенокардия неуточненная”
3,89	2,3·10 <sup>-5</sup>	“E11.7” – “I10. Эссенциальная первичная гипертензия”
2,53	2,5·10 <sup>-3</sup>	“E11.7” – “E66.3. Избыточный вес”
5,65	1.2·10 <sup>-10</sup>	“E11.7” – “I63. Ишемический инфаркт мозга”
2,79	4,6·10 <sup>-4</sup>	“E11.8” – “F43.0. Острая реакция на стресс”
32,60	< 10 <sup>-35</sup>	“E11.8” – “I47.9. Пароксизмальная тахикардия неуточненная”
4,41	5,5·10 <sup>-8</sup>	“E11.8” – “R56.8. Другие неуточненные судороги”
11,94	1,3·10 <sup>-25</sup>	“E11.8” – “Mg Эп < 1,10 ммоль/л”
3,14	1,5·10 <sup>-5</sup>	“E11.8” – “E61.2. Недостаточность магния”
10,26	1,1·10 <sup>-24</sup>	“E11.8” – “E66.3. Избыточный вес”

щие диагнозам близлежащие точки и отражают степень взаимодействия соответствующих патологий. Анализ метрических сгущений позволил установить наиболее частые сочетания диагнозов. Всего было установлено более 150 таких статистически достоверных сочетаний. Ниже приведен краткий обзор наиболее достоверных и, с нашей точки зрения, наиболее интересных примеров коморбидных состояний, имеющих непосредственное отношение к ДМ.

Прежде всего следует отметить, что диагноз “E61.2. Недостаточность магния” (установленный на основании характерной клинической симптоматики ДМ) показал высокую степень

коморбидности как с т. н. быстрыми проявлениями ДМ магния (тахикардия, судороги, нарушения сна), так и с долговременными его проявлениями (пролапс митрального клапана, миопия, см. табл. 6).

Анализ позволил подтвердить хорошо известную из фундаментальных, экспериментальных и клинических исследований связь между ДМ, инсулинрезистентностью, компонентами метаболического синдрома и развитием соответствующих осложнений диабета (табл. 7, 8). Отметим, что диагнозы “E11.7. Инсулиннезависимый сахарный диабет: с множественными осложнениями” и “E11.8. Инсулиннезависимый сахарный диа-

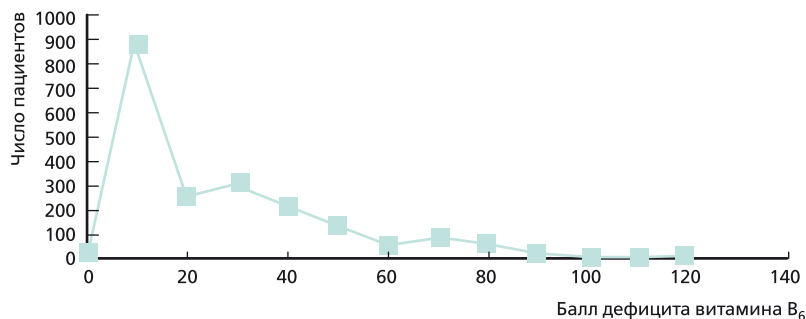
Таблица 8. Состояния, коморбидные с диагнозом “Е66.3. Избыточный вес”

ОШ	р	Парные взаимодействия диагнозов
3,17	$3,2 \cdot 10^{-4}$	“Е66.3” – “I67.2. Церебральный атеросклероз”
3,55	$4,4 \cdot 10^{-5}$	“Е66.3” – “I67.9. Цереброваскулярная болезнь неуточненная”
4,53	$1,4 \cdot 10^{-6}$	“Е66.3” – “M51.2. Межпозвоноковая грыжа”
3,23	$8,6 \cdot 10^{-5}$	“Е66.3” – “I47.9. Пароксизмальная тахикардия неуточненная”
2,91	$2,6 \cdot 10^{-6}$	“Е66.3” – “I20.9. Стенокардия неуточненная”
1,78	$4,8 \cdot 10^{-3}$	“Е66.3” – “I10. Эссенциальная первичная гипертония”
2,66	$8,6 \cdot 10^{-9}$	“Е66.3” – “I63. Ишемический инфаркт мозга”
1,43	$3,1 \cdot 10^{-3}$	“Е66.3” – “Mg ПК – 0,50–0,80”

Таблица 9. ЖДА, коморбидная с магни-дефицитным статусом пациентов (“D50.8. Другие ЖДА”)

ОШ	р	Парные взаимодействия диагнозов
2,07	$5,8 \cdot 10^{-6}$	“D50.8” – “Mg ПК – 0,50–0,80”
5,19	$2,8 \cdot 10^{-28}$	“D50.8” – “Mg Эр – 1,10–1,50”
7,64	$1,3 \cdot 10^{-42}$	“D50.8” – “E61.2. Недостаточность магния”

Рис. 7. Встречаемость различных степеней дефицита пиридоксина



бет: с неуточненными осложнениями” сами по себе предполагают коморбидность как обязательный компонент диагноза. Действительно у многих пациентов с этими тяжелыми диагнозами были многочисленные сопутствующие заболевания.

Избыточный вес – один из существенных компонентов метаболического синдрома, который является фактором риска многочисленных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Избыточная масса тела также создает излишнюю

нагрузку на позвоночник, провоцируя патологические смещения позвонков и формирование межпозвоноковых грыж. В настоящем исследовании сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания, дорсопатия и избыточный вес были ассоциированы с пониженными уровнями магния в плазме крови (0,5–0,8 ммоль/л).

Интересно отметить существование статистически сильного взаимодействия между ЖДА и ДМ (табл. 9, рис. 8). Наличие клинических признаков ДМ соответствовало 7-кратному повышению риска ЖДА. Взаимосвязь между ЖДА и ДМ обусловлена скорее всего алиментарным фактором. Например, низкое потребление зеленых растений характерно как для ДМ, так и для дефицита фолатов, необходимых для осуществления биологических функций железа. Низкое потребление зеленых растений также соответствует дефицитам витамина С и биофлавоноидов (витамин Р), необходимых для усвоения железа из ЖКТ [20].

Другие примеры коморбидных состояний, в которых недостаточность магния играет центральную роль, приведены в табл. 10. Эти патологии соответствуют преимущественно долговременным последствиям ДМ, приводящим к нарушениям катехоламинового баланса (острое переживание стресса, нарушения сна), развитию атеросклероза и нарушениям структуры соединительной

Таблица 10. Примеры коморбидных взаимодействий между диагнозами, связанными с магни-дефицитными состояниями

ОШ	р	Парные взаимодействия диагнозов
3,12	$7,6 \cdot 10^{-18}$	“F43.0. Острая реакция на стресс” – “G47.8. Другие нарушения сна”
27,56	$< 10^{-35}$	“F43.0. Острая реакция на стресс” – “I34.1. Проллапс митрального клапана”
2,00	$3,8 \cdot 10^{-9}$	“F43.0. Острая реакция на стресс” – “Mg Эр – 1,10–1,50”
1,87	$3,1 \cdot 10^{-8}$	“F43.0. Острая реакция на стресс” – “Mg ПК – 0,50–0,80”
331,23	$< 10^{-35}$	“F43.0. Острая реакция на стресс” – “H52. Миопия”
4,74	$3,7 \cdot 10^{-31}$	“G47.8. Другие нарушения сна” – “R56.8. Другие и неуточненные судороги”
53,58	$< 10^{-35}$	“G47.8. Другие нарушения сна” – “I34.1. Проллапс митрального клапана”
7,00	$< 10^{-35}$	“G47.8. Другие нарушения сна” – “H52. Миопия”
26,40	$< 10^{-35}$	“G47.8. Другие нарушения сна” – “Mg ПК – 0,50–0,80”
2,00	$8,3 \cdot 10^{-5}$	“H52. Миопия” – “R56.8. Другие и неуточненные судороги”
74,08	$< 10^{-35}$	“H52. Миопия” – “I34.1. Проллапс митрального клапана”
5,76	$1,3 \cdot 10^{-15}$	“I10. Эссенциальная первичная гипертония” – “I20.9. Стенокардия неуточненная”
1,50	$1,4 \cdot 10^{-2}$	“I10. Эссенциальная первичная гипертония” – “Mg ПК – 0,50–0,80”
162,32	$< 10^{-35}$	“I11. Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца (эссенциальная первичная)” – “I63. Ишемический инфаркт мозга”
1,86	$6,5 \cdot 10^{-5}$	“I63. Ишемический инфаркт мозга” – “Mg Эр – 1,10–1,50”
23,02	$5,9 \cdot 10^{-31}$	“I67.2. Церебральный атеросклероз” – “I67.9. Цереброваскулярная болезнь неуточненная”
62,65	$< 10^{-35}$	“I67.2. Церебральный атеросклероз” – “M51.2. Межпозвоноковая грыжа”

ткани (пролапс митрального клапана, миопия, снижение эластичности сосудов).

**Взаимосвязь обеспеченности пациентов магнием и пиридоксином**

Была проведена оценка обеспеченности пиридоксином всех пациентов с использованием патентованного структурированного опросника (рационализаторское предложение РФ № 2461 от 17.11.08) [21]. Опросник состоит из 40 пунктов, включающих различные клинические симптомы и состояния; интенсивность выраженности каждого проявления оценивалась 0–3 баллами. Максимальное значение баллов по опроснику составляло 120, сумма в 15–30 баллов соответствовала маргинальному гиповитаминозу В<sub>6</sub>, 31–50 – выраженному гиповитаминозу В<sub>6</sub>, 51 и более – глубокому гиповитаминозу В<sub>6</sub>.

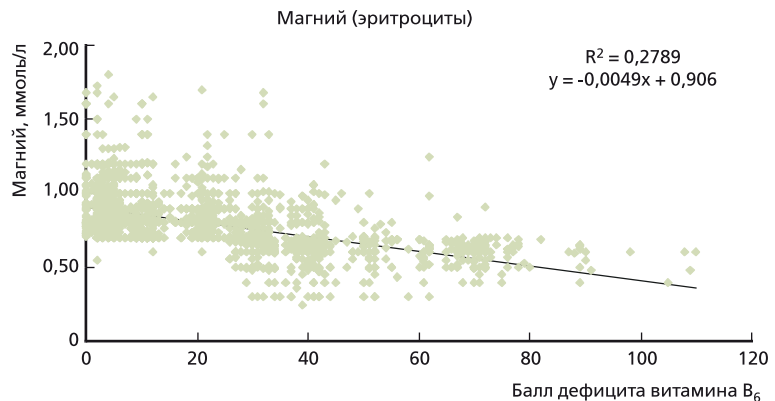
Среднее значение баллов гиповитаминоза в исследованной когорте составило  $20 \pm 19$ . Встречаемость различных степеней дефицита существенно различалась (рис. 7). Значительная часть пациентов ( $n = 940$ , 47%) не имели дефицита (сумма баллов менее 15), пациенты с глубоким дефицитом (более 50 баллов) составили всего 16 % от всей выборки ( $n = 320$ ).

Сопоставление данных по балльной оценке дефицита витамина В<sub>6</sub> с уровнями магния в крови показало достоверную обратную корреляцию: более высокая степень дефицита пиридоксина соответствовала более низким уровням магния (рис. 8). При этом корреляция наблюдалась с уровнями как магния в ПК ( $r = -0,33$ ), так и магния в эритроцитах ( $r = -0,53$ ). Одной из функций пиридоксина является улучшение всасываемости магния в кишечнике, перенос магния в тканях организма, поэтому дефицит пиридоксина может действительно приводить к усилению потерь магния организмом и, следовательно, снижению уровней магния в крови и других биосубстратах.

**Заключение**

В настоящем исследовании был проведен скрининг 2000 пациентов,

Рис. 8. Корреляции между оценкой дефицита пиридоксина и уровнями магния в эритроцитах



поступивших в медицинские учреждения из 6 регионов России. В ходе скрининга была использована новая информационная технология интеллектуального анализа данных – метод метрических карт, что позволило изучить весь комплекс взаимодействий между уровнями магния в ПК и эритроцитах с остальными 187 параметрами пациентов (анамнестические, антропометрические, демографические, диетологические и другие данные). ДМ широко распространен в популяции: низкие концентрации магния в ПК были установлены у 47,8 % пациентов, обратившихся в многопрофильные лечебные учреждения. Показано, что в качестве нижней допустимой границы уровня магния в К целесообразно использовать значения в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л, т. к. значения ниже 0,80 ммоль/л ассоциированы со статистически значимым повышением риска многочисленных патологий. И наоборот, значения Mg ПК  $> 0,8$  ммоль/л соответствовали достоверному снижению у пациента частоты коморбидных состояний. Данные уровни магния в ПК должны использоваться в качестве референсных значений сетевыми клинично-диагностическими медицинскими лабораториями при рутинной оценке ДМ у различных категорий населения России. Среднее значение уровня магния в ПК у здоровых пациентов без каких-либо диагнозов составило  $0,92 \pm 0,07$  ммоль/л (95 % ДИ – 0,82–0,96), в эритроцитах – 2,45

$\pm 0,66$  ммоль/л (95 % ДИ 1,71–3,56), а при наличии даже одного диагноза по МКБ-10 уровни магния были значительно снижены (ПК –  $0,86 \pm 0,19$  ммоль/л, эритроциты –  $1,74 \pm 0,57$  ммоль/л). Важно отметить, что высокие уровни магния в ПК ( $> 1,3$  ммоль/л) не были связаны с какими либо патологиями, а соответствовали нормализации электролитного баланса (уровни К в пределах нормы, отсутствие гипернатриемии). Более низкие уровни магния соответствовали более высокой степени дефицита пиридоксина по опроснику ( $r = -0,53$ ), что косвенно подтверждает роль пиридоксина как синергиста магния. Убедительно подтвержденная в ходе исследования широкая распространенность ДМ (а также сопутствующего дефицита пиридоксина – витамина В<sub>6</sub>), ассоциированная с множеством серьезных заболеваний и патологических состояний, с позиций доказательной медицины диктует необходимость применения лекарственных средств, содержащих органические соли магния (пидолат, цитрат) вместе с витамином В<sub>6</sub> для устранения и предупреждения ДМ. Дополнительные наблюдательные и интервенционные контролируемые исследования необходимы с целью пополнения объема данных о влиянии терапии органическими солями магния на контроль и профилактику различных заболеваний, способствующие повышению качества жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging, *Magnesium Research* 2009;22(4):235–46.
2. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М., 2006. 230 с.
3. Geleijnse JM, Grobbee DE, Kok FJ. Impact of dietary and lifestyle factors on the prevalence of hypertension in Western populations. *J Hum Hypertens* 2005;19(Suppl 3):S1–S4.
4. Seelig MS, Rosanoff A. *The magnesium factor*. New York: Penguin Group Inc., 2003:376.
5. Kousa A, Havulinna AS, Moltchanova E, et al. Calcium: magnesium ratio in local groundwater and incidence of acute myocardial infarction among males in rural Finland. *Environ Health Perspect* 2006;114(5):730–34.
6. Rubenowitz E, Molin I, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology* 2000;11(4):416–21.
7. Booth JV, Phillips-Bute B, McCants CB, et al. Low serum magnesium level predicts major adverse cardiac events after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2003;145(6):1108–13.
8. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Evans JC, Larson MG, Levy D. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1994;74(3):232–25.
9. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magn Res* 2001;14:283–90.
10. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 2011;305(17):1777–85.
11. Журавлев Ю.И. Избранные научные труды. М.: Магистр, 1998, 416 с.
12. Березина В.В., Рудаков К.В. О моделях алгоритмов распознавания для решения одной задачи медицинского прогнозирования // *Кибернетика* 1983. № 4. С. 116–119.
13. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей // *Труды МФТИ* 2011. Т. 3. № 4. С. 67–76.
14. Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В., Клейменова Е.Б. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий // *Кардиология* 2011. № 2. С. 19–25.
15. Lawson AE, Daniel ES. Inferences of clinical diagnostic reasoning and diagnostic error. *J Biomed Informatics* 2011;44(3):402–12.
16. Bender R, Grouven U. Logistic regression models used in medical research are poorly presented. *BMJ* 1996;313(7057):628.
17. Bagley SC, White H, Golomb BA. Logistic regression in the medical literature: standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J Clin Epidemiol* 2001;54(10):979–85.
18. Рудаков К.В. О проблемах классификации значений признаков в задачах распознавания / Международная конференция “Интеллектуализация обработки информации” (ИОИ-8), Кипр, г. Пафос, 17–23 октября 2010 г.
19. Odvina CV, Mason RP, Pak CY. Prevention of thiazide-induced hypokalemia without magnesium depletion by potassium-magnesium-citrate. *Am J Ther* 2006;13(2):101–08.
20. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М., 2008. 947 с.
21. Громова О.А., Сатарина Т.Е., Калачева А.Г., Лиманова О.А. Структурированный вопросник по оценке дефицита витаминов. Рационализаторское предложение № 2461 от 17 ноября 2008 г.