

Континуум внезапной сердечной смерти. Сообщение 2

А.Ю. Лазуткина

Отдел организации медицинской помощи

Дальневосточная дирекция здравоохранения — структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения — филиал ОАО «Российские железные дороги»

680022, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49

ФГБОУ ВО «Дальневосточная государственная академия физической культуры» МС РФ

680028, Российская Федерация, Хабаровск, Амурский бульвар, д. 1

✉ Контактная информация: Лазуткина Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, ведущий инспектор-врач отдела организации медицинской помощи ДДЗ; младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биомеханики и функциональных возможностей человека ФГБОУ ВО ДВГАФК МС РФ. Email: lazutkina_au59@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Изучение заболевания, в том числе внезапной сердечной смерти (ВСС), в качестве последовательного патологического процесса даёт возможность открыть механизмы её формирования, прогрессирования, определить способы прогнозирования и профилактики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить риск формирования ВСС в цепи событий кардиоренального континуума (КРК) на примере исходно здоровых 7959 работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На материале 6-летнего наблюдения натуральной группы, состоящей из 7959 мужчин 18–66 лет по 22 позициям были определены предикторы микроальбуминурии (МАУ), креатининемии (КР), сниженной скорости клубочковой фильтрации (сСКФ), ретинопатии (РП), ВСС. В работе применяли таблицу 2×2, многофакторный анализ, оценивали относительный риск факторов риска (ФР) и анализ выживаемости, что позволило из изученных подготовленных симптоматических блоков: МАУ, РП, КР, сСКФ методом синтеза построить континуум хронической болезни почек (ХБП), к которому по этому принципу присоединили блок ВСС. В модели Кокса пропорционального риска выяснили иерархическую значимость предикторов ВСС, ХБП, рост риска событий при присоединении предикторов к континууму ВСС.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование ВСС может происходить от ФР из любой периферической точки континуума ВСС и зависит от набора ФР, близости триггера к исходу, его самостоятельного воздействия и (или) взаимодействия с другими ФР. Наиболее опасным предиктором ВСС является чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА), которое вызывает поражение сердца и (или) почек и замыкает дисфункциональный круг *re-entry* КРК, формирующий кардиоренальный синдром и риск событий в последовательной цепи КРК:

ЧПА → +2677% ВСС → +9367% → +10491% сСКФ → +6660% → +3419% КР → +343% → +304% РП → +793% → +1257% МАУ → +1486% ← ЧПА. Все остальные ФР ВСС и ХБП также усугубляют состояние и приближают ВСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо продолжить исследование континуума внезапной сердечной смерти с целью определения первичности поражения сердца или почки, количественных значений эффектов повреждения факторов риска, нарастания их мощности при длительном воздействии, вероятности и времени наступления внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова:

алкоголь, хроническая болезнь почек, континуум, внезапная сердечная смерть, предикторы, кардиоренальный синдром, факторы риска, ренокардиальный синдром

Ссылка для цитирования

Лазуткина А.Ю. Континуум внезапной сердечной смерти. Сообщение 2. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2025;14(1):23–36. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-23-36>

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АГ — артериальная гипертензия
АСБ — атеросклеротическая бляшка
АТ. АО — атеросклероз аорты
ВСС — внезапная сердечная смерть
ГГ — гипергликемия
ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка
ГУС — гемолитико-уремический синдром
ДИ — доверительный интервал
ДЛП — дислипидемия

ЗабЖД — Забайкальская железная дорога
ИМТ — индекс массы тела
КР — креатининемия
КРК — кардиоренальный континуум
КРС — кардиоренальный синдром
МАУ — микроальбуминурия
МЦР — микроциркуляторное русло
ОЖ I–III — ожирение I–III степени
ОР — относительный риск

ПОМ — поражения органов-мишеней
 РКС — ренокардиальный синдром
 РЛБ — работники локомотивных бригад
 РП I–II — ретинопатия I–II степени
 САР ССЗ — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний
 СД2 — сахарный диабет, тип 2, лёгкая степень
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

сСКФ — сниженная скорость клубочковой фильтрации
 ТИМ — утолщение комплекса интима-медиа
 ФВ — функция выживания
 ФР — фактор риска
 ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя
 ЭД — эндотелиальная дисфункция

АКТУАЛЬНОСТЬ

Риск в эпидемиологии отражает вероятность негативного влияния на заболеваемость отдельных групп населения внешних и (или) внутренних факторов и сочетает в себе вероятность и последствия наступления неблагоприятных событий [1]. Качественная и количественная оценка риска развития заболевания (состояния) выполняется с целью составления прогноза и определения профилактических мер, направленных на снижение негативного влияния факторов риска (ФР) и их последствий [2]. Современные концепции многих клинических состояний строятся в последовательности взаимосвязанных событий (континуума) [3] — непрерывности, представляющей целостный характер объекта, однородность и взаимосвязь его отдельных частей и состояний [4]. Модель континуума внезапной сердечной смерти (ВСС), обогащённая информацией о качественной и количественной оценке риска влияния ФР на вероятность и последствия наступления каждого последовательного этапа формирования и развития ВСС, повысит эффективность прогнозирования и мер профилактики, направленных на предупреждение и развитие ВСС. По данным Chugh S.S., общая смертность от случаев ВСС в год может достигать 5 млн человек [5]. Учёные РФ расчётное ежегодное число потерь в мире от ВСС определяют в 3 млн человек [6], в РФ — в ¼ млн человек, что ставит это заболевание в позицию актуальнейших проблем здравоохранения в России [7] и во всём мире [8]. Поэтому риск-стратификация ВСС представляет важнейшую проблему [9–11]. Современные методы выявления дисфункции сердца ее не решают, так как не имеют должного диагностического уровня [12, 13]. В недавней обзорной статье [10] авторы, исследовав научные публикации, не обнаружили универсальных, подходящих моделей ВСС для всех групп населения (взрослых, детей и лиц, занимающихся активными видами спорта). В данной работе показана такая модель ВСС. Мы стремимся представить ценную информацию по одной из частей исследования этого вопроса — определение влияния предикторов ВСС на риск формирования этого заболевания.

Цель: определить риск формирования дисфункции и патологии сердца и почек в цепи событий кардиоренального континуума (КРК) (континуума ВСС) на примере группы изначально здоровых работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На ЗабЖД с 2008 по 2013 год под наблюдением находились 7959 РЛБ — мужчины 18–66 лет [14–16]. Респонденты, кроме гипертонической болезни 1-й степени I или II стадии, согласно критериям включения [17] не имели сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но в разной степени имели ФР: артериальное давление

не ниже 140/90, психосоциальный стресс, избыточный вес или ожирение I–III степени (ОЖ I–III) — индекс массы тела соответственно (ИМТ)=25,0–29,9 или 30,0–34,9; 35,0–39,9; не менее 40,0, семейный анамнез ранних (САР) ССЗ, чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА) — систематическое потребление алкоголя более 2 стандартных доз алкоголя в сутки для мужчин при 1 стандартной дозе алкоголя 13,7 г — 18 мл этанола, что соответствует 330 мл пива (содержание ≈5 об.% этанола) или 150 мл вина (≈12 об.% этанола) или 45 мл крепких напитков (≈40 об.% этанола) [18], гипергликемию (ГГ), дислипидемию (ДЛП). РЛБ определяли возраст, факт курения, гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), атеросклероз аорты (АТ. АО), микроальбуминурию (МАУ), креатининемию (КР), сниженную скорость клубочковой фильтрации (сСКФ), ретинопатию (РП) I–II степени [17], скорость распространения пульсовой волны более 12 м/с, лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9 и сахарный диабет (СД2) тип 2 лёгкой степени. Подробно эта информация показана в печати [13, 19]. Из наблюдения РЛБ выбывали при увольнении, смерти и несоответствии здоровья критериям приказа. По рекомендациям РМОАГ (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии), ВНОК (Всероссийское научное общество кардиологов) 2008, 2011 гг. [18, 20] с одобрения Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» № 30 от 09.11.2011 г. [16] всех РЛБ во время врачебных комиссий обследовали общепринятыми методами диагностики в указанном объёме. За 6 лет наблюдения в группе РЛБ установили и изучили 15 случаев ВСС. Для определения связи между возможными предикторами (ФР, поражениями органов-мишеней (ПОМ)) и ВСС сравнили две группы респондентов, не имевших и имевших ВСС. Статистическую обработку данных выполняли в пакетах программ *Statistica v.6.0* (StatSoft Inc., США), *KrelRisk v.1.1* (Россия), <https://www.cog-genomics.org/software/stats>. Количественные переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для бинарных переменных использовали таблицу 2×2, критерий χ^2 (при необходимости — с поправкой Йейтса) и точный критерий Фишера. Далее выполнили регрессионный многофакторный пошаговый анализ с включением переменных, оценили относительный риск (ОР) установленных предикторов [21–25]. Для определения триггеров, оказывающих наиболее значимое и независимое влияние на формирование ВСС, выяснения увеличения риска ВСС при добавлении каждого предиктора к латентно протекающему патологическому процессу, применяли регрессионную модель пропорционального риска Кокса [26]. Для оценки значимости модели Кокса используется критерий χ^2 , основанный на сравнении логарифмов правдоподобия: модели с включёнными предикторами (L_1) и базовой модели,

где все предикторы равны нулю (L_0). Если полученное значение χ^2 оказывается статистически значимым, то отвергается нулевая гипотеза об отсутствии влияния предикторов на выживаемость и делается вывод о том, что независимые переменные оказывают существенное влияние на время до наступления события [27]. В нашем исследовании χ^2 моделей каждого исхода (МАУ, РП, КР, сСКФ, ВСС) был рассчитан процедурой итерации после введения в программу *Statistica 6.0.* набора триггеров каждого исхода, предварительно установленных в таблице 2×2, многофакторном пошаговом с включением переменных регрессионном анализе и оценке относительного риска. Эффективность построенных моделей исходов МАУ, РП, КР, сСКФ, ВСС показали в таблице χ^2 и p . Значимость оценённых в модели Кокса триггеров показали t , p и стандартной ошибкой, что объясним ниже [27]. По кривым Каплана–Майера установили вероятность и время формирования ВСС под воздействием всех и каждого её предиктора [27]. Графическая оценка в динамике влияния предикторов на функцию выживания (ФВ — вероятность отсутствия ВСС) и противоположную ей величину число «отказов» (вероятность ВСС) каждого триггера как самостоятельного эффекта и всех вместе позволила установить время формирования ВСС, её вероятность и стадии прогрессирования эндотелиальной дисфункции (ЭД). Анализ по Каплану–Майеру показан за пределами данной публикации [14, 15, 19, 28–30]. Выполненный многомерный анализ выявил, что ВСС предшествовало поражению только одного органа-мишени — сСКФ [14, 15, 18, 20] (таблица, рис. 1, 2). В соответствии с данными многомерного анализа, модуль ВСС методом

синтеза способа «собрать целое из функциональных блоков» присоединили к модели континуума хронической болезни почек (ХБП) [13, 31, 32] (ВСС←ХБП), ранее собранной аналогичным образом из изученных симптоматических блоков ХБП: МАУ, КР, сСКФ и РП [13–15, 19, 22–25, 28–31]. ВСС←сСКФ←КР←РП←МАУ (рис. 1). Символом «↔» обозначили взаимообусловленную связь органов-мишеней в последовательности событий континуума.

Исходя из данных многомерного анализа, предикторы ХБП, РП, ВСС были классифицированы. Предикторы исходов МАУ, РП, КР, сСКФ, ВСС, показавшие значимый результат во всех статистических моделях, гипотетически оценили как главные предикторы, способные самостоятельно реализоваться в эти исходы без участия других ФР. Предикторы, имевшие статистически значимый результат в 4 моделях, оценили как взаимодействующие ФР — реализующиеся в конечный исход при участии других ФР посредством сложения их эффекта повреждения в совместный эффект. Предикторы, имевшие статистически значимый результат менее чем в 4 использованных моделях, оценили как конфаундеры — вмешивающиеся факторы, влияющие на конечный исход и имеющие связь с основной влияющей переменной [13–15, 19, 22–25, 28–31, 33] (см. таблицу, рис. 1, 2).

Взаимодействие ФР проявляется эффектом модификации в общем влиянии 2 переменных и более. Он может усиливать влияние факторов на конечную точку или ослаблять на нее их влияние [34]. Выделяют типы взаимодействия факторов: аддитивность — сумми-

Таблица

Результаты регрессионной модели Кокса пропорционального риска хронической болезни почек, внезапной сердечной смерти [13–15, 19, 28–30]

Table

Results of the application of the Cox proportional hazard regression model for chronic kidney disease, sudden cardiac death [13–15, 19, 28–30]

Триггеры (n=7959)	v	t-значение	Wald	SE	p	ОР [±95% ДИ]	↑ риска, %
Микроальбуминурия ($\chi^2=28,38, p<0,001$)							
Чрезмерное потребление алкоголя	6	2,02	4,09	1,00	0,04	15,86 [1,98; 127,31]	+1486
Дислипидемия	6	1,94	3,76	1,08	0,05	14,98 [1,84; 121,72]	+1398
Ретинопатия I–II степени	6	1,37	1,88	0,83	0,04	13,57 [3,26; 56,54]	+1257
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	6	1,70	2,68	1,00	0,17	7,78 [1,95; 31,07]	+678
Артериальная гипертензия	6	0,65	0,43	1,00	0,51	4,86 [1,16; 20,31]	+386
Курение	6	0,00	0,00	3565394	0,99	—	—
Креатининемия ($\chi^2=68,23, p<0,001$)							
Сниженная скорость клубочковой фильтрации	11	5,36	28,34	0,63	<0,001	35,19 [15,48; 79,96]	+3419
Индекс массы тела не менее 40,0	11	2,56	6,28	0,74	0,01	5,80 [1,52; 22,14]	+480
Ретинопатия I–II степени	11	4,78	22,86	0,32	<0,001	4,43 [2,74; 7,15]	+343
Индекс массы тела не менее 25,0	11	2,74	4,79	0,23	0,01	2,65 [1,70; 4,11]	+165
Дислипидемия	11	1,74	3,11	0,20	0,08	2,37 [1,65; 3,40]	+137
27–66 лет	11	1,73	2,99	0,01	0,08	2,21 [1,08; 4,52]	+121
Гипергликемия	11	0,91	0,88	0,31	0,36	2,13 [1,21; 3,76]	+113
Индекс массы тела 35,0–39,9	11	1,42	1,76	0,41	0,15	2,11 [0,998; 4,50]	+111
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	11	1,25	1,64	0,24	0,21	2,03 [1,30; 3,17]	+103
Индекс массы тела 30,0–34,9	11	2,13	2,87	0,23	0,03	1,94 [1,28; 2,92]	+94
Гипертрофия миокарда левого желудочка	11	-0,40	0,13	0,33	0,69	1,83 [1,07; 3,13]	+83
Артериальная гипертензия	11	-0,99	0,87	0,27	0,32	1,78 [1,23; 2,58]	+78

Окончание таблицы
End of table

Триггеры (n=7959)	v	t-значение	Wald	SE	p	OR [±95% ДИ]	↑ риска, %
Сниженная скорость клубочковой фильтрации ($\chi^2=20,83$, $p<0,001$)							
Креатининемия	4	4,20	17,65	0,85	<0,001	67,60 [13,79; 331,44]	+6660
Гипергликемия	4	1,76	3,08	0,93	0,08	8,44 [1,55; 45,97]	+744
Атеросклероз аорты	4	0,55	0,30	1,02	0,58	8,19 [1,50; 44,59]	+719
Артериальная гипертензия	4	0,99	0,99	0,99	0,32	5,83 [1,07; 31,80]	+483
Ретинопатия I–II степени ($\chi^2=1080,06$, $p<0,001$)							
Артериальная гипертензия	15	9,08	82,29	0,51	<0,001	242,63 [90,64; 649,43]	+24163
26–66 лет	15	6,89	47,71	0,009	<0,001	73,60 [10,34; 523,62]	+7260
39–66 лет						12,27 [8,25; 18,27]	+1127
Утолщение комплекса интима-медиа/ атеросклеротическая бляшка	15	7,61	57,95	0,28	<0,001	14,33 [10,05; 20,43]	+1333
Гипертрофия миокарда левого желудочка	15	4,52	19,89	0,12	<0,001	10,88 [8,94; 13,25]	+988
Микроальбуминурия	15	1,31	1,66	0,59	0,19	8,93 [3,63; 21,97]	+793
Сахарный диабет, тип 2, легкая степень	15	4,12	16,96	0,28	<0,001	7,62 [4,87; 11,93]	+662
Креатининемия	15	3,12	9,59	0,25	0,002	4,04 [2,64; 6,18]	+304
Индекс массы тела 35,0–39,9	15	2,08	4,06	0,18	0,03	3,83 [2,76; 5,29]	+283
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	15	4,95	24,20	0,12	<0,001	3,72 [2,99; 4,63]	+272
Атеросклероз аорты	15	-2,94	8,67	0,16	0,003	3,26 [2,49; 4,28]	+226
Индекс массы тела 30,0–34,9	15	0,24	0,37	0,13	0,81	3,25 [2,63; 3,99]	+225
Индекс массы тела не менее 40,0	15	-0,10	0,01	0,59	0,91	2,97 [1,02; 8,60]	+197
Дислипидемия	15	1,48	2,17	0,11	0,14	2,48 [2,02; 3,06]	+148
Гипергликемия	15	-1,33	1,80	0,20	0,18	1,59 [1,1; 2,30]	+59
Курение	15	0,94	0,94	0,11	0,35	0,75 [0,61; 0,93]	–
Внезапная сердечная смерть ($\chi^2=19,46$, $p=0,003$)							
Сниженная скорость клубочковой фильтрации	6	2,61	6,87	1,22	0,01	94,67 [14,68; 610,68]	+9367
Чрезмерное потребление алкоголя	6	2,00	4,02	0,84	0,04	27,77 [8,01; 96,29]	+2677
Индекс массы тела не менее 40,0	6	1,75	3,09	1,16	0,07	23,63 [3,23; 172,54]	+2263
34–66 лет	6	2,06	4,25	0,03	0,03	8,33 [1,10; 63,36]	+733
Артериальная гипертензия	6	0,60	0,36	0,66	0,54	5,82 [1,99; 17,03]	+482
Стресс	6	0,87	0,76	0,58	0,38	1,93 [0,66; 5,65]	–

самостоятельный фактор риска (independent risk factor);
взаимодействующий фактор риска (interacting risk factor);
конфаундинг (confounding) [31]

Примечания: Совпадающие предикторы симптомов хронической болезни почек показаны синим цветом. ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск; v – степени свободы; SE – стандартная ошибка коэффициента регрессии [26]; Wald – критерий Вальда; t-значение – отношения оценок параметров к их стандартным отклонениям

Notes: Matched predictors of CKD symptoms are shown in blue. ДИ – confidence interval; ОР – relative risk; v – degrees of freedom; SE – standard error of the regression coefficient [26]; Wald – Wald criterion; t-value – ratios of parameter estimates to their standard deviations

рование эффекта; синергизм – обоюдное усиление; антагонизм – взаимное ослабление влияния [35].

В процессе изучения научной литературы пришли к выводу, что патологическая связь между сердцем и почками была взаимообусловленной, сочетала в себе недостаточность обоих органов и поэтому в цепи событий КРК была показана как кардиоренальный синдром (КРС) [13–15, 36]. ВСС↔сСКФ↔КР↔РП↔МАУ. Далее информативность этиопатогенетической модели КРК [13] повысили внесением результатов, установленных в модели пропорционального риска Кокса (таблица, рис. 1–5).

На первый взгляд построенная модель (таблица, рис. 5) выглядит довольно сложно, что соответствует действительности. В ней показаны последовательность событий КРК и риск их появления в эндотелии сосудов кардиоренального бассейна на протяжении наблюдения популяции РЛБ. Её создание потребовало объединения результата ряда статей [19, 22–25, 28–

31]. Понять, как функционирует модель ВСС, довольно просто, если ее изучать от простого к сложному. Вначале нужно понять, как работает один фактор и, что событие ФР→ПОМ или ФР→ИСХОД невозможно без инициирования патологических процессов ФР, и их негативное влияние нужно свести к минимуму для достижения ремиссии ЭД. Влияние каждого ФР на риск событий в континууме ВСС и качества ФР можно оценить и сравнить в таблице. На следующем этапе необходимо изучить модули абстрактной модели КРК, их строение и поведение в них каждого отдельного ФР и в их разных комбинациях, оценить величину сформированных ими рисков и сравнить ее в различных блоках КРК, определить, какой из триггеров представляет наибольшую опасность. Выяснить, как будет меняться риск повреждения тканей органов по мере нивелирования ФР (см. рис. 1–5, таблицу). На этом этапе планирования лечебно-профилактического вмешательства следует помнить о взаимодействующем

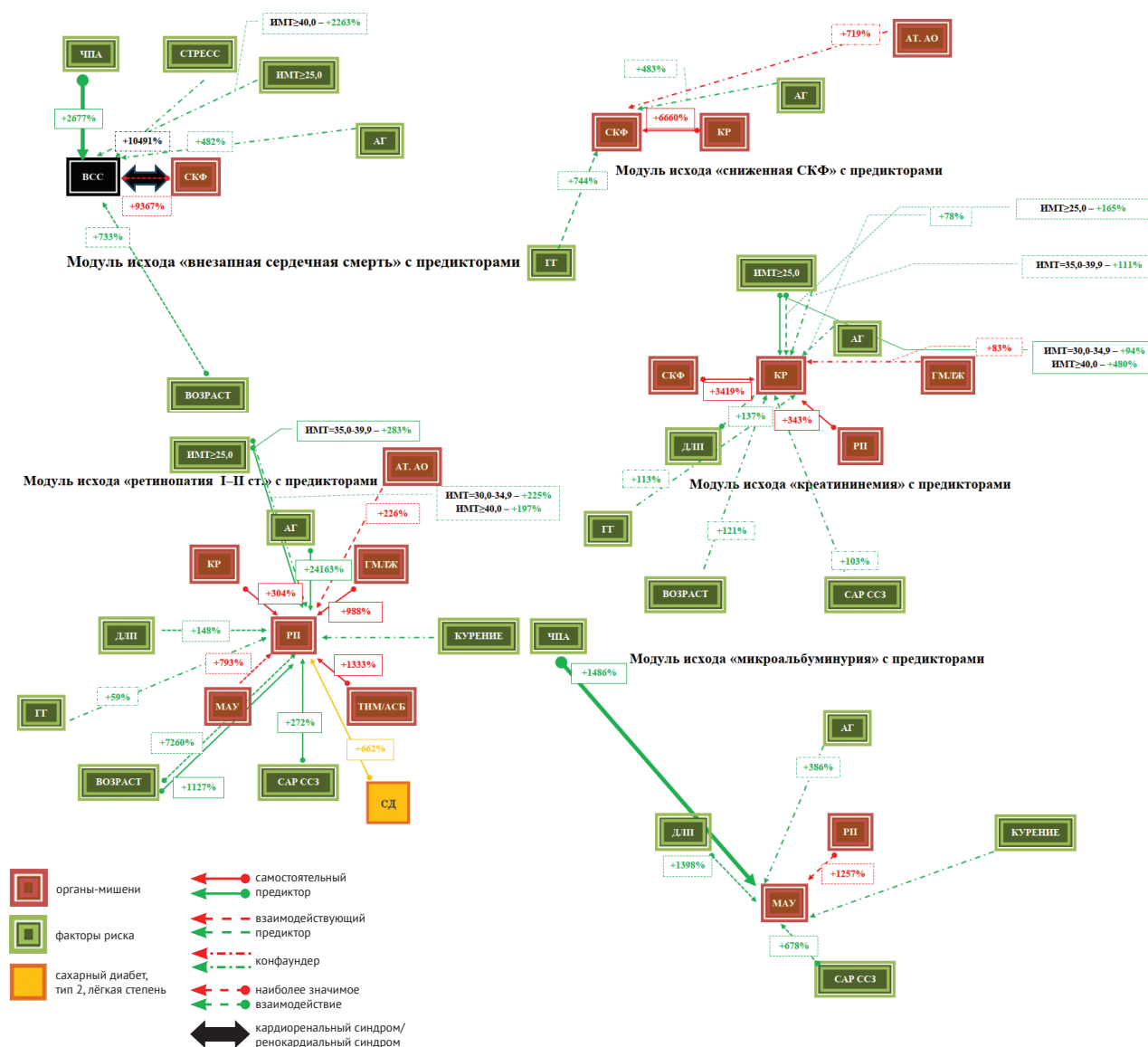


Рис. 1. Синтез модулей внезапной сердечной смерти, хронической болезни почек. Влияние факторов на рост риска формирования этих исходов
Примечания: АГ — артериальная гипертензия; АСБ — атеросклеротическая бляшка; АТ. АО — атеросклероз аорты; БСС — внезапная сердечная смерть; ГТ — гипергликемия; ГМЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка; ДЛП — дислипидемия; ИМТ — индекс массы тела; КР — креатининемия; МАУ — микроальбуминурия; САР ССЗ — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний; СД — сахарный диабет, тип 2, лёгкая степень; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; РП — ретинопатия; ТИМ — утолщение комплекса интима-медиа; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя. Стрелками показано направление воздействия предиктора и его субклинические характеристики: самостоятельное воздействие или взаимодействие предиктора/конфаундера

Fig. 1. Synthesis of modules of sudden cardiac death, chronic kidney disease. The influence of factors on the growth of the risk of formation of these outcomes

Notes: АГ — arterial hypertension; АСБ — atherosclerotic plaque; АТ. АО — atherosclerosis of the aorta; БСС — sudden cardiac death; ГТ — hyperglycemia; ГМЖ — left ventricular myocardial hypertrophy; ДЛП — dyslipidemia; ИМТ — body mass index; КР — creatinemia; МАУ — microalbuminuria; САР ССЗ — family history of early cardiovascular disease; СД — diabetes mellitus, type 2, mild; СКФ — glomerular filtration rate; РП — retinopathy; ТИМ — intima-media thickening; ЧПА — excessive alcohol consumption. The arrows show the direction of the predictor effect and its subclinical characteristics: independent effect or predictor/confounder interaction

щих качествах ФР, так как устранение одних из взаимодействующих триггеров может ослабить влияние других или их нивелировать. Следует помнить и о влиянии протективных факторов, о которых мы мало что знаем, но они вероятно в общем влиянии факторов присутствуют (см. рис. 2). На третьем этапе изучения приступим к освоению собственно модели КРК. В ней нужно понять последовательность ПОМ и как меняется риск при их вовлечении в патологические процессы КРК и как на эти события могут влиять разные ФР (см. рис. 1–5). При стратификации у пациента исходов КРК нужно определить его местоположение в данной моде-

ли с целью выяснения близости к исходу, представляющему интерес, мест формирования возможных других патологий и направлений их прогрессирования в КРК, также риска последовательных вероятных событий и лечебно-профилактической стратегии, направленной на достижение ремиссии ЭД в период нулевого риска. Эти лечебно-профилактические тактические размышления и в помощь им манипуляции для удобства и исключения ошибочных действий можно выполнять в медицинской документации на заранее заготовленных шаблонах.

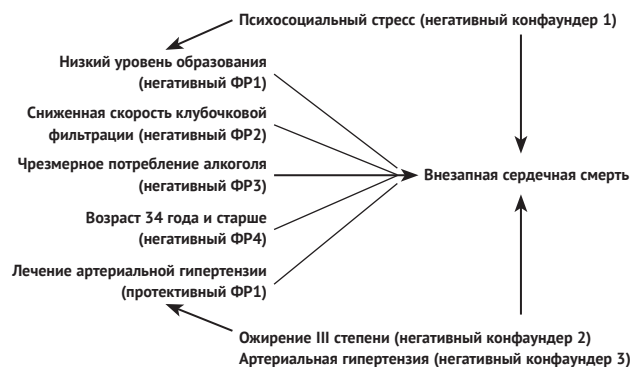


Рис. 2. Пример влияние факторов внезапной сердечной смерти на конечную точку, взаимодействие факторов

Примечание: ФР — фактор риска

Fig. 2. Example of the influence of sudden cardiac death factors on the end point, interaction of factors

Note: ФР — risk factor

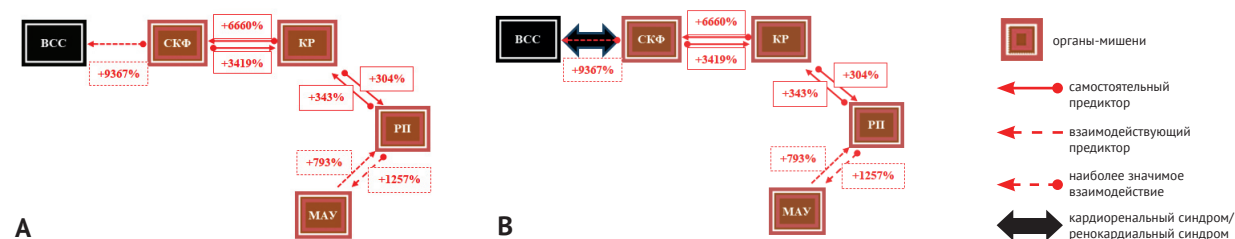


Рис. 3. Ренокардиальный континуум (А) и кардиоренальный синдром (В), динамика сердечно-сосудистого риска

Примечания: ВСС — внезапная сердечная смерть; КР — креатининемия; МАУ — микроальбуминурия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; РП — ретинопатия. Стрелками показано направление воздействия предиктора и его субклинические характеристики: самостоятельное воздействие или взаимодействие предиктора

Fig. 3. Renocardial continuum (A) and cardiorenal syndrome (B), dynamics of cardiovascular risk

Notes: BCC — sudden cardiac death; КР — creatininemia; МАУ — microalbuminuria; СКФ — glomerular filtration rate; РП — retinopathy. The arrows show the direction of the predictor effect and its subclinical characteristics: independent effect or predictor interaction

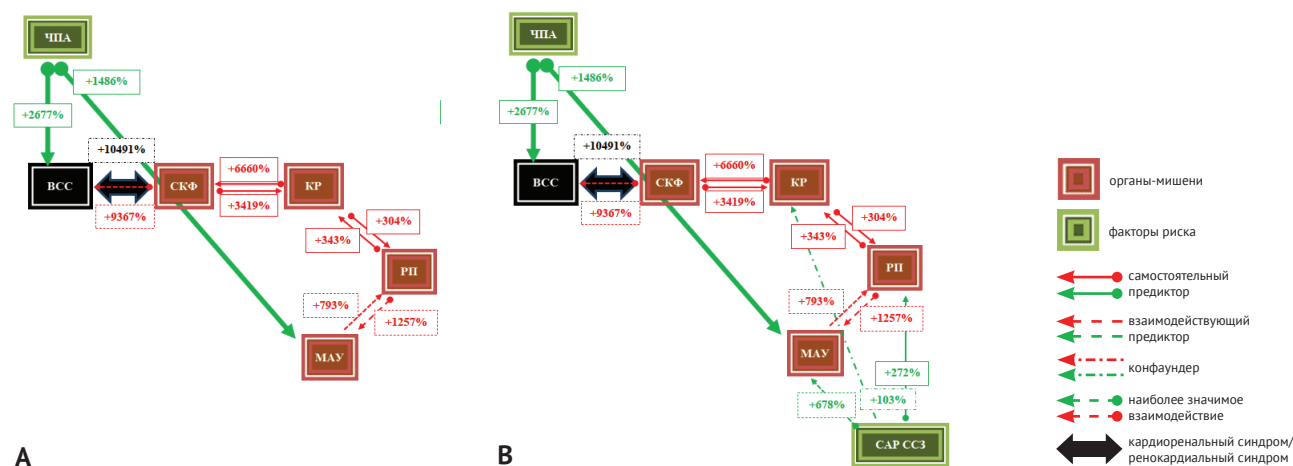


Рис. 4. Континуум внезапной сердечной смерти, последовательность событий, рост риска, фактор риска чрезмерное потребление алкоголя и семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых заболеваний

Примечания: ВСС — внезапная сердечная смерть; КР — креатининемия; МАУ — микроальбуминурия; CAP CC3 — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; РП — ретинопатия; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя. Стрелками показано направление воздействия предиктора и его субклинические характеристики: самостоятельное воздействие или взаимодействие предиктора/конфаундера

Fig. 4. SCD continuum, sequence of events, risk progression, risk factors for excessive alcohol consumption and family history of early cardiovascular disease

Notes: BCC — sudden cardiac death; КР — creatininemia; МАУ — microalbuminuria; CAP CC3 — family history of early cardiovascular disease; СКФ — glomerular filtration rate; РП — retinopathy; ЧПА — excessive alcohol consumption. The arrows show the direction of the predictor effect and its subclinical characteristics: independent effect or predictor/confounder interaction

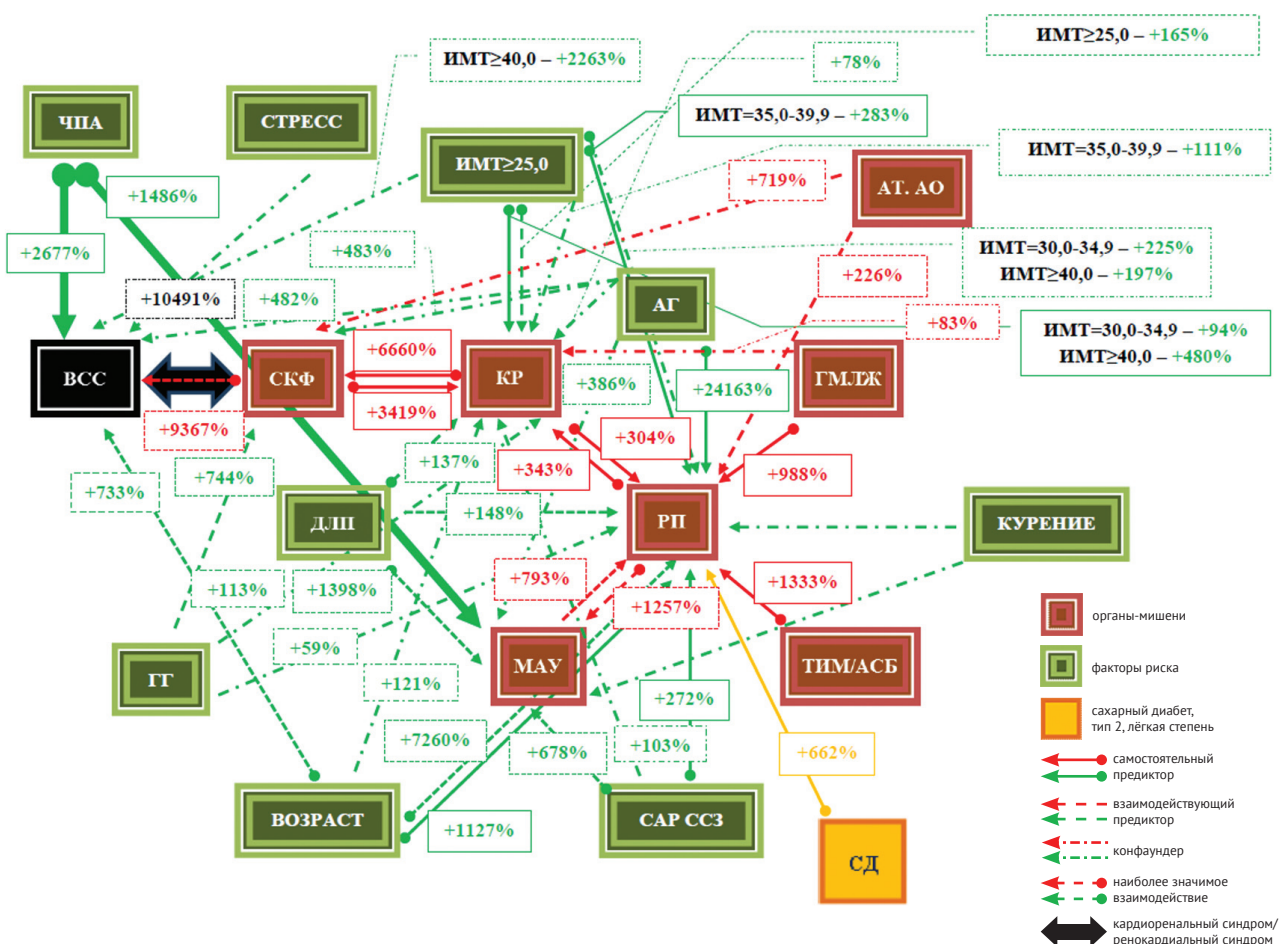


Рис. 5. Динамика риска в последовательности событий континуума внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек, все факторы риска

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; АТ. АО — атеросклероз аорты; ВСС — внезапная сердечная смерть; ГГ — гипергликемия; ГЛМЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка; ДЛП — дислипидемия; ИМТ — индекс массы тела; КР — креатининемия; МАУ — микроальбуминурия; САР ССЗ — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний; СД — сахарный диабет, тип 2, лёгкая степень; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; РП — ретинопатия; ТИМ — утолщение комплекса интима-медиа; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя. Стрелками показано направление воздействия предиктора и его субклинические характеристики: самостоятельное воздействие или взаимодействие предиктора/конфаундера

Fig. 5. Dynamics of risk in the sequence of events of the continuum of SCD and CKD, all risk factors

Notes: АГ — arterial hypertension; АТ. АО — atherosclerosis of the aorta; ВСС — sudden cardiac death; ГГ — hyperglycemia; ГЛМЖ — left ventricular myocardial hypertrophy; ДЛП — dyslipidemia; ИМТ — body mass index; КР — creatininemia; МАУ — microalbuminuria; САР ССЗ — family history of early cardiovascular disease; СД — diabetes mellitus, type 2, mild; СКФ — glomerular filtration rate; РП — retinopathy; ТИМ — intima-media thickening; ЧПА — excessive alcohol consumption. The arrows show the direction of the predictor effect and its subclinical characteristics: independent effect or predictor/confounder interaction

Морфологам и биохимикам, изучающим ЭД на уровне ультраструктурных и биохимических превращений, происходящих в эндотелиальной клетке в разных органах КРК под влиянием ФР, после выбора точки КРК, представляющей интерес, используя информацию, которая из нее происходит, стратегические размышления в помощь будущим научным исследованиям можно имитировать с помощью других схем, моделирующих ЭД и показанных в других работах [29, 30].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Модель Кокса имеет вид: $\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp\{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k\}$, где $\lambda_i(t)$ — риск субъекта i во время t , $\lambda_0(t)$ — базовый риск субъекта, $X_1, \dots, X_k$ — исследуемые ФР, $\beta_1, \dots, \beta_k$ — коэффициенты. Обозначим через $b_1, \dots, b_k$ — оценки $\beta_1, \dots, \beta_k$, полученные с использованием разновидности максимального правдоподобия. Экспонента этих значений ($\exp\{b_j\} = eb_j$) — это оценка ОР или отношения рисков исходов ВСС, МАУ, РП, КР, СКФ.

Для конкретного значения ФР (X_j) ОР повышает или снижает опасность достижения этих исходов, который имеет связь с единичным увеличением до (X_j+1) , с учётом других ФР. ОР более 1,0 означает повышенный риск, менее 1,0 — пониженный риск, при 1,0 риск отсутствует [21]. Исходя из этого положения, мы считали значение 1,0 ОР как базовый (исходный) риск, равный 100%. Для определения конкретного значения ОР повышения или снижения ФР (X_j) опасности достижения конкретного исхода, от полученного результата его ОР вычитали базовый риск 1,0=100%. Разницу этого действия показали в процентах (см. табл.). В модели Кокса значимый результат в исходе ВСС имели предикторы ЧПА, сСКФ, возраст. В исходе МАУ — ЧПА. В исходе КР: сСКФ, ИМТ не менее 25,0, ОЖ I, III, РП. В исходе сСКФ — только предиктор КР. В исходе РП I–II: АГ, возраст, утолщение интима-медиа/атеросклеротическая бляшка, ГЛМЖ, СД2, КР, ОЖ II, САР ССЗ, АТ. АО. Влияние фактора возраст на приближение КРС посредством формирования патологии МЦР (РП I–II)

показали отдельно [37]. Остальные предикторы не выдержали оценки отношения величины параметра к его стандартной ошибке (t -значение), и (или) применения критерия Вальда, так как условие: $t > 2,0$ при вычисленном согласно критерию Вальда $p < 0,05$, выполнено не было [27, 38]. Модель также содержит критерий Вальда для каждого коэффициента и p [27]. В модели пропорциональных рисков Кокса применяется для проверки предположения об отсутствии связи между предиктором и зависимой переменной критерий Вальда, что эквивалентно проверке равенства нулю коэффициента регрессии. Если он статистически значимо отличается от нуля, это говорит о том, что независимая переменная оказывает существенное влияние на прогнозную силу модели [26]. Данные таблицы внесли в модель КРК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие наук требует поиска перспективных направлений, улучшения методологии. Их совершенствование обеспечивается анализом и синтезом знаний [39, 40]. Анализ — способ разложения объекта на части, свойства. Синтез — изучение от простого к сложному, способ соединения разрозненных вещей (понятий) в целое из предварительно подготовленных модулей с определением их местоположения и создания несуществующей абстрактной модели для дальнейшего её изучения [39]. В сложных системах синтезу предшествует анализ. Вместе с анализом синтез даёт возможность получить представления о связях между составляющими предмета изучения [41]. С этой целью методом синтеза абстрактные модули ВСС и ХБП объединили в КРК — ВСС ↔ ХБП (см. рис. 1, 3). ВСС ↔ сСКФ ↔ КР ↔ РП ↔ МАУ. Синтез обозначенных модулей ХБП, ВСС показан за пределами данной публикации [13–15, 19, 28–31]. Взаимоотношения нарушенного сердца, ХБП через КРС и (или) ренокардиальный синдром (РКС), действуя в обоих направлениях, придают всей кардиоренальной системе устойчивость и замыкают патологический круг КРК по типу механизма *re-entry* [13, 42, 43]. Наиболее раннее поражение почек проявляется МАУ [44]. Поскольку ФР ЧПА у РЛБ ЗабЖД предшествовал МАУ и поражению сердца, был главным самостоятельным предиктором в этих исходах, ВСС могла формироваться в 2 вариантах последовательных событий. Не исключается и их формирование одновременно. Каждый этап событий КРК сопровождался ростом риска, который определялся способностью ФР преобразовывать функцию в дисфункцию, в патологию и обеспечить наступление следующего события КРК по мере продвижения к ВСС (см. табл.). Так как установлена возможность корреляции суммарной интенсивности ФР и выраженности ЭД, которая сохраняется в дальнейших клинических стадиях и участвует в формировании проявлений исходной хронической травмы эндотелия и «ответа на повреждение» её более поздних вариантов [45, 46] (см. рис. 3–5). Поражённый орган-мишень превращается в ФР. 1-я версия — первичное поражение почек и формирование РКС: ЧПА → МАУ^{+1486%} ↔ РП^{+793%} ↔ КР^{+343%} ↔ сСКФ^{+6660%} ↔ ВСС (см. рис. 4А). Алкогольный латентный хронический гломерулонефрит проявляется МАУ, АГ и микрогематурией. Его обострения связаны с эксцессами ЧПА, нарастанием клиники и снижением СКФ [47]. Риск ССЗ возрастает вместе с увеличением МАУ, проявляется ЭД [23, 29, 44, 48] и переходом на следующую

этап развития событий континуума ХБП: МАУ ↔ РП. Изменения носят взаимообусловленный характер, уровень МАУ коррелирует с толщиной сосудистой оболочки и сетчатки глаза [19, 23, 25, 29, 49]. Их проявления считают признаками системного повреждения микроциркуляторного русла (МЦР) и патологического процесса в почках. МЦР почек и глаза сходны анатомически и одинаково реагируют осложнениями в этих органах [50]. Прогрессирование ХБП сопровождается ростом уровня КР сыворотки крови, сСКФ и патологии МЦР глаза [51]. МАУ^{+1257%} ↔ РП^{+304%} ↔ КР^{+3419%} ↔ сСКФ^{+6660%}. Полагается, что повышенный уровень КР в сыворотке крови формирует сСКФ через ренальную гиперфильтрацию [22, 24]. Напротив, при сСКФ компенсаторно усиливается канальцевая секреция КР и рост его концентрации в крови [52, 53]. КР^{+3419%} ↔ сСКФ^{+6660%}. ФР САР ССЗ может предшествовать МАУ (САР ССЗ → МАУ^{+678%}) [23, 29], КР (САР ССЗ → КР^{+103%}) и РП (САР ССЗ → РП^{+272%}) [14, 15, 19, 22, 25, 30] и предрасполагать к формированию ХБП у пациентов с врождённым малым числом нефронов [54] (см. рис. 4В). Это может быть у лиц с низкой массой при рождении [54, 55] или врождённой микроангиопатией, проявляющейся нарастанием МАУ, КР и сСКФ [56]. Такое бывает также у недоношенных детей [57] и (или) у лиц с генетическим дефектом МЦР [58].

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) у детей является основной причиной острого повреждения почек [59] и может быть причиной ВСС. У детей с ГУС в 100% случаев выявляется полиморфизм генов системы свёртывания крови: MTHFR C677T, FVLeiden G1691A, PTGG20210A, FGBG(455)A, ITGB3 (гликопротеина IIIa) C176T (L33P), PAI-1 4G(675)5G [60].

Тромботическая микроангиопатия представляет особый тип поражения мелких внутриорганов сосудов, преимущественно почечных. Генетическая тромбофилия влияет на тяжесть повреждения почек, активирует свёртывание крови внутри клубочков [61] и прогрессирует тромботическую микроангиопатию [60]. Описаны 5 атипичных случаев ГУС у новорожденных, обусловленных абсолютным дефицитом vWF-протеазы, связанной с наследственным дефектом этого фермента [62, 63] и, вероятно, с причиной ВСС у младенцев.

В целом организме специализированные функциональные системы тесно взаимосвязаны. При отклонении результата деятельности одной из функциональных систем незамедлительно происходит реорганизация деятельности других связанных функциональных систем организма. Нарушение иерархической и мультипараметрической гармонии информационных взаимоотношений функциональных систем организма ведёт к дисфункциям, а затем к патологии [64]. Так как РЛБ ЗабЖД исходно не имели заболеваний сердца, 2-й путь формирования ВСС возможен как острый РКС, проявляющийся внезапным ухудшением деятельности сердца и приводящий к острому повреждению почек, что может быть при остром коронарном синдроме [65], обусловленном латентным ЧПА [14–16, 66]. Или хроническое первичное поражение почек может привести к нарушению функционального состояния сердца [67]. С целью выяснения патологического влияния нарушенного сердца на почку ВСС → сСКФ в КРС исследовали повторно сСКФ как конечный исход и в набор переменных, определяющих этот исход, включили данные ВСС (нарушенное сердце). Эта пере-

менная показала статистически значимый результат в многофакторном анализе и при оценке ОР — 105,91 [13,15; 853,22]. Полученный результат показали в модели ВСС.

ЧПА → +2677% ВСС +9367% ↔ +10491% ССКФ +6660% ↔ +3419% КР +343% ↔ +304% РП +793% ↔ +1257% МАУ +1486% ← ЧПА (см. рис. 1, 3–5). Разовое потребление большой дозы алкоголя в любом виде напитка является статистически значимым ФР ВСС [65]. Однако установлено, что у пациентов с алкогольной зависимостью на 3–5-й день после алкогольной детоксикации выявлялась высокая концентрация всех провоспалительных цитокинов, из которых наиболее выделялись фракции интерферона γ и интерлейкина-17. Остальные цитокины превышали концентрации контроля в 2–6 раз. Через 2 недели стандартной антиалкогольной терапии концентрация цитокинового профиля не изменялась и оставалась по-прежнему высокой [68], что указывает на длительный окислительный стресс, воспаление, ЭД, их персистенцию у пациентов регулярно прибегающим к ЧПА в опасной дозе [18, 66]. При острой и хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) поступление этанола в организм инициирует образование активных форм кислорода, снижает продукцию релаксирующих эндотелийзависимых факторов, повышает концентрации вазоконстрикторных факторов и развитие ЭД [69]. При систематическом ЧПА ЭД приобретает постоянный характер со всеми вытекающими последствиями, поскольку ЭД вовлечена в патогенез и клиническое течение всех ССЗ и связана с риском последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [70], в том числе с ВСС. ФР ЧПА, обладая качеством «риска» — способностью нарушать стабильность нормы, преобразовать функцию в дисфункцию, патологию и обеспечивать движение к следующему событию КРК, имея его существенные количественные значения, замыкает патологический круг КРС, и делая его непрерывным, способен привести к дисфункции и недостаточности изначально здоровых почек и сердца. Все остальные ФР ВСС и ХБП также усугубляют состояние и приближают время ВСС (см. рис. 5). Вместе с тем скрининг-исследование [71] причин и паттерна потребления алкогольных напитков у спортсменов-профессионалов мужского пола показало наличие существенной их алкоголизации, отсутствие абсолютных абстинентов и предпочтение употреблять крепкие алкогольные напитки в объёме 401,7±271,2 мл абсолютного этанола в месяц. Около трети спортсменов — ЧПА, 2–3 раза в неделю и больше 5 стандартных порций в день. Около 93% спортсменов-респондентов испытывали негативные последствия ЧПА. *B.F. Grant et al.* считают алкоголь наиболее часто потребляемым веществом в целом и среди подростков [72]. В исследовании *Marshall et al.* школьники и студенты США (средний возраст 15,8 лет) в 79% потребляли алкоголь хотя бы раз за последние 12 месяцев, 57% — хотя бы раз за последний месяц [73]. *Martinsen et al.* отмечают, что до 36,5% высококлассных подростковых спортсменов в Норвегии прибегают к употреблению алкоголя. В контрольной группе, состоящей из не занимающихся спортом подростков, этот показатель был 63% [74]. Е.Д. Королевой и соавт. [75] показано распространённое потребление алкоголя среди элитных футболистов в возрасте 11–21 год с негативным влиянием на сон. Респонденты употребляли алкоголь с 17 лет, наиболее часто в возрасте 19–21 год. Эти данные и исследование РЛБ ЗабЖД определили группы

риска, в которых вероятность благоприятных последствий от профилактических мер, направленных на диагностику ХАИ и коррекцию связанных с ЧПА проблем и профилактику ВСС, будет особенно успешна [66, 76]. ВСС спортсменов вызывает значительный общественный отклик, поскольку такие трагедии происходят с явно здоровыми людьми, которые являются наиболее физически подготовленной частью населения. Каждый человек инстинктивно задаётся вопросом о том, что могло бы предотвратить данное явление [9].

По данным А.Б. Пальчик и соавт. [77], в России употребляют алкоголь 20,3% беременных, пьянствуют — 2,7%, что может привести к рождению ребёнка с разной степенью проявлений ХАИ [78, 79]. Поэтому при выяснении главной причины ВСС в любом возрасте в первую очередь следует исключить ХАИ всеми способами, в том числе и с исследованием алкоголь окисляющих ферментных систем в тканях печени, почек и миокарда передней стенки левого желудочка [80, 81], так как ежегодно множество ВСС у лиц моложе 35 лет остаются не выясненными. На аутопсии регистрируется аутопсия-отрицательная смерть при отсутствии каких-либо специфических структурных изменений в сердце [82].

Выявление сроков наступления периода риска и периода времени отсутствия риска имеет важное прогностическое значение. При сопоставлении интервалов времени риска и нулевого риска можно существенно продвинуться в персонифицированном и популяционном прогнозировании и профилактике ВСС, ХБП и исходов иной природы, принимать корректные эффективные лечебно-профилактические меры, направленные на противодействие ФР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы диагностики дисфункции сердца несовершенны, и поэтому в профилактической стратегии внезапной сердечной смерти приоритетной должна быть диагностика дисфункциональной почки, времени наступления риска возникновения её симптоматики при выявлении факторов риска и времени отсутствия риска при их ликвидации. Особенно наиболее опасного предиктора внезапной сердечной смерти — чрезмерного потребления алкоголя. При этом каждый индивидуум должен быть информирован о безопасной и опасной дозе этого фактора.

В этой связи необходимо продолжить исследование модели континуума внезапной сердечной смерти с целью выяснения, что возникает раньше — недостаточность сердца или почки, определения силы эффекта повреждения триггеров, нарастание их мощности в органах-мишенях при продолжительном воздействии и присоединении каждого предиктора к континууму внезапной сердечной смерти, а также времени наступления обратимых и необратимых изменений.

ВЫВОДЫ

1. Формирование внезапной сердечной смерти может определяться воздействием традиционных факторов риска из любой периферической точки континуума внезапной сердечной смерти (от факторов риска) и взаимообусловленным возвратным эффектом повреждения, исходящими от поражённых органов-мишеней (глаз, сердца, крупных артерий и из самой дисфункциональной почки), нарушающих функцию отдельного органа или органов-мишеней, связанных друг с другом.

Повышая риск событий, взаимообусловленное поражение органов-мишеней, вероятно, происходит посредством механизма типа *re-entry*. Согласно статистически значимой многофакторной регрессии ($p < 0,05$), сравнений в таблице сопряженности 2×2 и отношений рисков факторов, относительный риск дисфункции сердца возрастает (в 94,67 раза). Взаимообусловлено (в 105,91 раза) возрастает риск снижения скорости клубочковой фильтрации. Также согласно статистически значимой многофакторной регрессии ($p < 0,05$), сравнений в таблице сопряженности 2×2 и отношений рисков факторов, риск снижения фильтрационной почечной функции повышается (в 67,60 раза) с ростом уровня креатининемии, показателя которой с ростом риска (в 35,19 раза) взаимообусловлено одновременно возрастают со снижением скорости клубочковой фильтрации. Вместе с тем рост уровня креатининемии при увеличении риска (в 4,43 раза) стимулируется патологией микроциркуляторного русла. В то же время повышенный уровень креатинина повышает риск (в 4,04 раза) изменений микроциркуляторного русла. Одновременно прогрессирование изменений микроциркуляторного русла стимулируется микроальбуминурией, повышая риск капиллярных нарушений (в 8,93 раза), а изменения микроциркуляторного русла, повышая риск (в 13,57 раза), инициируют появление микроальбуминурии. Континуум хронической болезни почек является составляющей частью континуума внезапной сердечной смерти и включает в себя поражение микроциркуляторного русла. Согласно статистически значимой многофакторной регрессии ($p < 0,05$), сравнений в таблице 2×2 и отношений рисков факторов, при поражении эндотелия крупных артерий, аорты, гипертрофии левого желудочка риск изменений микроциркуляторного русла возрастает (в 14,33, 3,26 и 10,88 раза соответственно), а атерогенные изменения в аорте повышают (в 8,19 раза) риск снижения фильтрационной почечной функции.

2. Формирование внезапной сердечной смерти зависит от конкретного набора триггерных факторов в каждом случае и определяется близостью предиктора к конечной точке. Его самостоятельным воздействием или взаимодействием с другими факторами риска или конфаундинг-эффектом. Также от обладания качеством «риска» в количественном измерении — спо-

собностью триггера преобразовать функцию в дисфункцию, в патологию и обеспечивать наступление следующего события кардиоренального континуума по мере продвижения к внезапной сердечной смерти. Наиболее опасным предиктором внезапной сердечной смерти является чрезмерное потребление алкоголя. Этот фактор, нарушая функциональное равновесие эндотелия, способен вызывать поражение сердца и (или) почек, образуя дисфункциональный патологический круг кардиоренального синдрома, сделать его непрерывным посредством механизма типа *re-entry*. Согласно статистически значимой многофакторной регрессии ($p < 0,05$), сравнений в таблице 2×2 и отношений рисков факторов, чрезмерное потребление алкоголя, увеличивая риск событий (в 27,77 раза), нарушая функцию сердца, запускает череду событий кардиоренального континуума. При первичном поражении почек чрезмерное потребление алкоголя нарушает их функцию посредством формирования симптома микроальбуминурии, повышая риск её появления (в 15,86 раза), и запускает череду событий ренокардиального континуума. Все остальные негативные факторы при наличии их у индивидуума также прогрессируют патологию кардиоренального и (или) ренокардиального континуума.

3. В рамках популяции наиболее подвержены риску внезапной сердечной смерти лица с исходно низким числом нефронов и (или) врожденным дефектом микроциркуляторного русла и (или) генетическим дефектом микроциркуляторного русла и изначально имеющие невыгодную стартовую позицию в кардиоренальном континууме. Согласно статистической значимой многофакторной регрессии ($p < 0,05$), сравнений в таблице 2×2 и отношений рисков факторов, повышаются риск изначально дефекта микроциркуляторного русла (в 3,72 раза), появление уровня креатининемии выше нормы (в 2,03 раза) и микроальбуминурии (в 7,78 раза). Этим лицам необходимо пожизненное диспансерное наблюдение.

4. Взаимообусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек в определенной непрерывной последовательности событий кардиоренального континуума приводит к кардиоренальному или ренокардиальному синдрому и внезапной сердечной смерти.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;97(6):73–78. <http://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-73-78>
2. *Глобальные факторы риска для здоровья*. Женева: ВОЗ; 2015. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789244563878_rus.pdf [Дата обращения 27.02.25]
3. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850–2870. PMID: 17179034 <http://doi.org/10.1161/circulationaha.106.655688>
4. Степин В.С. (ред.) *Новая философская энциклопедия в 4-х томах*. Москва: Мысль; 2010. Т. 3. С. 73–76.
5. Clough SS. Sudden cardiac death in 2017: spotlight on prediction and prevention. *Int J Cardiol*. 2017;237:2–5. PMID: 28365183 <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.086>
6. Бойцов С.А., Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова И.В. Эпидемиология внезапной сердечной смерти: что мы знаем сегодня? *Клиническая практика*. 2014;4(20):13–19. <http://doi.org/10.17816/clinpract5413-19>
7. Ардашев А.В., Арутюнов Г.П., Желяков Е.Г., Беленков Ю.Н. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины. *Клиническая практика*. 2014;4(20):3–12. <https://doi.org/10.17816/clinpract543-12>
8. Liew R. Sudden Cardiac Death Risk Stratification – An Update. *Eur. Cardiol*. 2015;10(2):118–122. PMID: 30310436 <http://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.2.118>
9. Кэмм А.Д., Люшер Т.Ф., Серруис П.В. (ред.) *Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
10. Авдеева Д.К., Еньшин С.И., Иванов М.Л., Корниенко А.И., Турушев Н.В., Ожаков М.М. и др. Стратифицирующие модели предсказания внезапной сердечной смерти: поиск повышения эффективности прогноза продолжается. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;121(7–2):18–24. <http://doi.org/10.23670/IRJ.2022.121.7.040>
11. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Внезапная сердечная смерть: проблема стратификации риска и выбора лекарственного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(2):212–218. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-212-218>
12. Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р., Николаева Е.В., Нечепуренко А.А. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3959. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>

13. Лазуткина А.Ю. Континуум внезапной сердечной смерти. Сообщение 1. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2024;13(4):578–589. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-578-589>
14. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ; 2017.
15. Лазуткина А.Ю. Кардиореноцереброваскулярный континуум (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей & Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек). Хабаровск: ДВГМУ; 2019.
16. Лазуткина А.Ю. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги (Результаты 6-летнего проспективного наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2017 URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30443563> [Дата обращения 27.02.25]
17. Приказ Минздрава России от 19.12.2005 г. (с изм. от 27.04.2017) «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». URL: <https://www.consultant.ru/> [Дата обращения 27.02.25]
18. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6S2):2–64.
19. Лазуткина А.Ю. Происхождение и формирование ранних изменений сетчатки глаза под воздействием факторов атеросклероза. Атеросклероз. 2023;19(4):385–403. <http://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403>
20. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6S2):1–32.
21. Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
22. Лазуткина А.Ю. Предикторы креатининемии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. Терапия. 2024;10(3):52–60. <http://doi.org/10.18565/therapy.2024.3.52-60>
23. Лазуткина А.Ю. Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. CardioSomatika. 2023;14(1):27–36. <http://doi.org/10.17816/CS321275>
24. Лазуткина А.Ю. Предикторы сниженной скорости клубочковой фильтрации. Патогенез. 2023;21(2):55–61. <http://doi.org/10.25557/2310-0435.2023.02.55-61>
25. Лазуткина А.Ю. Происхождение ретинопатии I-II степени. Аспирантский вестник Поволжья. 2023;23(4):38–43. <http://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43>
26. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. Наука и Здравоохранение. 2017;6:5–27.
27. Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных. В кн.: StatSoft: Statistica. Официальное руководство: в 5 томах. StatSoft; 1995. Т. 3, Гл. 10. с. 3473–3534.
28. Лазуткина А.Ю. Патогенетические механизмы сниженной скорости клубочковой фильтрации. Патогенез. 2023;21(3):19–27. <http://doi.org/10.25557/2310-0435.2023.03.19-27>
29. Лазуткина А.Ю. Формирование и прогрессирование микроальбуминурии. Артериальная гипертензия. 2024;30(6):562–576. <http://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2418>
30. Лазуткина А.Ю. Происхождение и прогрессирование креатининемии у мужчин трудоспособного возраста, работников локомотивных бригад. Терапия. 2024;10(9):88–101. <http://doi.org/10.18565/therapy.2024.9.88-101>
31. Лазуткина А.Ю. Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума. Медицина. 2024;12(2):25–47. <http://doi.org/10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47>
32. Ожерельева Т.А. Уравнения структурного моделирования. Перспективы науки и образования. 2017;26(2):63–67.
33. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. Проблемы эндокринологии. 2009;55(6):48–56. <http://doi.org/10.14341/probl200955648-56>
34. Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. 2-е изд., испр. и доп. Тверь: ТГМ; 2009.
35. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2016;18(5–2):290–294.
36. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (Часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). Архивъ внутренней медицины. 2019;9(1):5–22. <http://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22>
37. Лазуткина А.Ю. Старение сетчатки глаза. Сообщение 1. Национальный журнал глаукома. 2025;24(1):15–23. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-1-15-23>
38. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. Москва: РКИПК; 2012.
39. Бабайлов В.К. Анализ и синтез. Бизнес Информ. 2012;(4):16–19.
40. Бабайлов В.К. Теория метода. Харьков: ХНАДУ; 2011.
41. Синтез. URL: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/74900> [Дата обращения 27.02.25]
42. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: Патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология. 2005;9(3):7–15.
43. Шутов А.М., Серов В.А. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? Клиническая нефрология. 2010;(1):44–48.
44. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром. Русский медицинский журнал. Кардиология. 2003;11(12):699–702.
45. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., Джалилова Г.В., Деев А.Д., Панченко Е.П. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). Кардиология. 2012;(1):4–14.
46. Филиппов А.Е., Ханджян А.М., Солодихин К.А., Никифоров В.С., Бобкова О.А. Дисфункция эндотелия и факторы риска при ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2006;84(2):28–32.
47. Мухин Н.А. (ред.) Нефрология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
48. Сигитова О.Н., Бикмухамметова Э.И., Надеева Р.А. Микроальбуминурия – диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2009;15(6):627–632.
49. Kasumovic A, Matoc I, Rebic D, Avdagic N, Halimic T. Assessment of Retinal Microangiopathy in Chronic Kidney Disease Patients. Med. Arch. 2020;74(3):191–194. PMID: 28365183 <http://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.191-194>
50. Balmforth C, van Bragt JJ, Ruijs T, Cameron JR, Kimmitt R, Moorhouse R, et al. Choroid thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction. JCI Insight. 2016;1(20):e89173. PMID: 27942587 <http://doi.org/10.1172/jci.insight.89173>
51. Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Чубарь Н.В., Никулич И.Ф. и др. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике микроваскулярных изменений сетчатки при хронической болезни почек (клинические наблюдения). Вестник офтальмологии. 2021;137(3):97–104. <http://doi.org/10.17116/oftalma202113703197>
52. Кутырина И.М. Лечение артериальной гипертензии при хронических заболеваниях почек. РМЖ. 1997;5(23):7.
53. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. Clin Chem. 1991;37(5):695–700. PMID: 2032322
54. Коротаева Н.В., Насташева Т.Л., Ипполитова Л.И. Функциональное состояние почек в неонатальном периоде у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Нефрология. 2022;26(4):89–96. <http://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-89-96>
55. Янин В.Л., Углева Т.Н., Петухова С.Н., Биктимиров Т.Р., Алексеев Л.А., Хадиева Е.Д. Функциональная и морфологическая характеристика почек новорожденных с экстремально низкой массой тела. FORCIPE. 2020;3(3):5–12.
56. Родригес Д.Э., Боброва Л.А., Козловская Н.Л., Столярев Е.С. Тромботическая микроангиопатия у пациента с генетической формой тромбофилии как фактор риска прогрессирования IgA-нефропатии. Клиническая нефрология. 2017;(4):66–71.
57. Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В. Флюоресцентная иридоангиография в диагностике активной ретинопатии недоношенных. Офтальмохирургия. 2020;(4):67–72. <http://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-67-72>
58. Рогозина Л.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Фатенков О.В., Гиматинова Г.Р., Хайретдинов Р.К. Атипичный гемолитико-уремический синдром в клинической практике. Ульяновский медицинский журнал. 2023;(1):6–13. <http://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-6-13>
59. Байко С.В., Сукало А.В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей. Нефрология и диализ. 2016;18(4):404–414.
60. Попа А.В. Роль тромбофилии в развитии тромботической микроангиопатии при гемолитико-уремическом синдроме у детей: автореферат дис. ... к.м.н. Москва; 2014. URL: <https://viewer.rsl.ru/ru/rs101005552004?page=1&rotate=0&theme=white> [Дата обращения 27.02.25]
61. Боброва Л.А., Козловская Н.Л., Шкарупо В.В. и др. Влияние генетической формы тромбофилии на клинко-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита. Нефрология и диализ. 2010;(1):25–33.
62. Loirat C. Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects. Arch Pediatr. 2001;4:776s–784s. PMID: 11582927 [http://doi.org/10.1016/s0929-693x\(01\)80196-2](http://doi.org/10.1016/s0929-693x(01)80196-2)
63. Raife T, Montgomery R. New aspects in the pathogenesis and treatment of Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic

- syndrome. *Rev Clin Exp Hematol*. 2001;5(3):236–261. PMID: 11703817 <http://doi.org/10.1046/j.1468-0734.2001.00044.x>
64. Макарова И.Н. Функциональные взаимосвязи и взаимоотношения различных систем в организме как основа реабилитации. *Физиотерапия, Бальнеология и Реабилитация*. 2008;(2):36–46.
 65. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М., Ипатов П.В., Егоров В.А., Иванова Е.С. и др. *Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения*. Методические рекомендации. 2-е изд. Москва: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2020.
 66. Лазуткина А.Ю. Метод определения экспозиции латентного чрезмерного потребления алкоголя в коллективах операторских профессий, влияние этого фактора на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. *Медицина*. 2024;12(3):25–44. <http://doi.org/10.29234/2308-9113-2024-12-3-25-44>
 67. Мельник А.А. Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение. *Почки*. 2017;6(10):2–14. <http://doi.org/10.22141/2307-1257.6.1.2017.93777>
 68. Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Епимахова Е.В., Мандель А.И., Бойко А.С. Провоспалительные цитокины, окисленные белки и липиды при алкогольной зависимости. *Патогенез*. 2022;20(3):73–74. <http://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.03.73-74>
 69. Чернов И.А., Кириллов Ю.А., Арешидзе Д.А., Козлова М.А., Макацева Л.А., Штемплеская Е.В. Влияние этанола на развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. *Медицинская наука и образование Урала*. 2020;3(103):143–149. <http://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-3-143-149>
 70. Schachinger V, Britten MB, Zeiger AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899–1906. PMID: 10779454 <http://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1899>
 71. Медведев С.А., Зверев Ю.П. Распространенность употребления алкоголя и его негативных последствий среди спортсменов игровых видов спорта. *Клиническая практика*. 2011;3(7):24–28.
 72. Grant BF, Chou SP, Saha TD, Pickering RP, Kerridge BT, Ruan WJ, et al. Prevalence of 12-Month Alcohol Use, High-Risk Drinking, and DSM-IV Alcohol Use Disorder in the United States, 2001–2002 to 2012–2013: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(9):911–923. PMID: 28793133 <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2161>
 73. Marshall EJ. Adolescent alcohol use: risks and consequences. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(2):160–164. PMID: 24402246 <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt180>
 74. Martinsen M, Sundgot-Borgen J. Adolescent elite athletes' cigarette smoking, use of snus, and alcohol. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24(2):439–446. PMID: 22830488 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2012.01505.x>
 75. Королева Е.Д., Бутовский М.С., Малякин Г.И., Лазарев А.М., Телышев Д.В., Вахидов Т.М. Распространенность употребления алкоголя и предтренировочного кофеина и их влияние на травматизм и нарушения сна среди элитных молодых футболистов. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2023;13(2):5–12. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2023.2.4>
 76. Лазуткина А.Ю. Оценка качества скрининг-теста предикторов внезапной сердечной смерти. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;(3):149–165. <http://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-3-149-165>
 77. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. *Токсические энцефалопатии новорожденных*. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013.
 78. Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Васина А.И. Токсическое действие хронической никотиновой и алкогольной интоксикации на новорожденного ребенка. *Практическая медицина*. 2023;(5):86–90. <http://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-5-86-90>
 79. Патент № 2051384 Российская Федерация МПК G01N 33/48 Боженов Ю.А., Ерохова З.Н. Способ диагностики внутриутробной алкогольной интоксикации у детей раннего возраста: 5047637/14; заявл. 13.04.1992; опубл. 27.12.1995 URL: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002051384_19951227_C1_RU/ [Дата обращения 27.02.25]
 80. Породенко В.А., Быстрова Е.И., Ильина А.В. Активность алкоголькисляющих ферментных систем миокарда при хронической интоксикации этанолом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2008;3–4(102–103):137–140.
 81. Породенко В.А., Корхмазов В.Т., Травенко Е.Н. Активность алкоголькисляющих ферментных систем сердца, печени и почки при остром отравлении этанолом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;3–4(117–118):160–162.
 82. Халиков А.А., Кузнецов К.О., Искужина Л.Р., Халикова Л.В. Судебно-медицинские аспекты внезапной аутопсия-отрицательной сердечной смерти. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2021;64(3):59–63. <https://doi.org/10.17116/sudmed20216403159>
 83. Shugaeva SN, Savilov ED. Risk in Epidemiology: Terminology, main Definitions and Systematization of Concepts. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(6):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-73-78>
 84. *Global'nye faktory riska dlya zdorov'ya. Zheneva: VOZ; 2015*. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789244563878_rus.pdf (In Russ.) [Accessed Feb 27, 2025]
 85. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850–2870. PMID: 17179034 <http://doi.org/10.1161/circulationaha.106.655688>
 86. Stepin VS. (ed.). *Novaya filosofskaya entsiklopediya v 4-kh tomakh*. Vol. 3. Moscow: Mysl' Publ.; 2010:73–76. (In Russ.)
 87. Chugh SS. Sudden cardiac death in 2017: spotlight on prediction and prevention. *Int J Cardiol*. 2017;237:2–5. PMID: 28365183 <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.086>
 88. Boitsov SA, Linchak RM, Nedbaikin AM, Sementsova EV, Yusova IA, Strukova IV. The Epidemiology of Sudden Cardiac Death. *Journal of Clinical Practice*. 2014;4(20):13–19. (In Russ.) <http://doi.org/10.17816/clinpract5413-19>
 89. Ardashev AV, Arutyunov GP, Zhelyakov EG, Belenkov YuN. The Mechanisms and Causes of Sudden Cardiac Death. Factors and Risk Stratification in Clinical Practice. Definitions and Terms. *Journal of Clinical Practice*. 2014;4(20):3–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract543-12>
 90. Liew R. Sudden Cardiac Death Risk Stratification – An Update. *Eur Cardiol*. 2015;10(2):118–122. PMID: 30310436 <http://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.2.118>
 91. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW (eds.). *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. OUP Oxford, 2009. (Russ. Ed.: Kemm AD, Lyusher TF, Serruis PV (eds.) *Bolezni serdtsa i sosudov. Rukovodstvo Evropeyskogo obshchestva kardiologov*. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2011.)
 92. Avdeeva DK, Yenshin SI, Ivanov ML, Kornienko AI, Turushev NV, Yuzhakov MM, et al. Stratification models for predicting sudden cardiac death: the search for improving the effectiveness of the prognosis continues. *International Research Journal*. 2022;7–2:18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.121.7.040>
 93. Filippov EV, Yakushin SS. Sudden Cardiac Death: Problem of Risk Stratification and Choice of Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(2):212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-212-218>
 94. Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, Nikolaeva EV, Nepochurenko AA. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3959. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>
 95. Lazutkina AYU. The Sudden Cardiac Death Continuum. Message 1. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2024;13(4):578–589. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-578-589>
 96. Lazutkina AYU, Gorbunov VV. *Kontinuum vnezapnoy serdechnoy smerti*. Khabarovsk: DVGMU Publ.; 2017. (In Russ.)
 97. Lazutkina AYU. *Kardioresoterebrovaskulyarnyy kontinuum (Kontinuum khronicheskikh obliteriruyushchikh zabolevaniy arteriy nizhnikh konechnostey & Vozvrashchenie k vnezapnoy serdechnoy smerti i khronicheskoy bolezni pochetki)*. Khabarovsk: DVGMU Publ.; 2019. (In Russ.)
 98. Lazutkina AYU. *Prognostirovaniye serdechno-sosudistikh zabolevaniy i ikh iskhodov u rabotnikov lokomotivnykh brigad Zabaykal'skoy zheleznoy dorogi (Rezulyaty 6-letnego prospektivnogo nablyudeniya)*: Cand. Med. Sci. Diss. Synopsis. Chita, 2017. (In Russ.) URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30443563> [Дата обращения 27.02.25]
 99. Prikaz Minzdravotsrazvitiya RF No 796 ot 19.12.2005 g. (s izm. ot 27.04.2017) "Ob utverzhenii perechnyya meditsinskikh protivopokazaniy k rabotam, neposredstvenno svyazannym s dvizheniem poezdov i manevrovoy raboty". Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58500/f0ca5541a658851d6c5a04944682c9122fd037f4/ [Accessed Feb 27, 2025]
 100. Nationalnye rekomendatsii po kardiovaskulyarnoy profilaktike. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6S2):2–64. (In Russ.)
 101. Lazutkina AYU. Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors. *Atherosclerosis*. 2023;19(4):385–403. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403>
 102. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii. Rossiyskie rekomendatsii (tretiyaperesmotr). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6S2):1–32. (In Russ.)
 103. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2005. (Russ. ed.: Petri A, Sebin K. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika*. 2nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR Media Publ., 2010.)
 104. Lazutkina AYU. Predictors of creatinemia in locomotive crew workers: Prospective observational study. *Therapy*. 2024;10(3):52–60. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/therapy.2024.3.52-60>

23. Lazutkina AY. Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study. *Cardiosomatics*. 2023;14(1):27–36. (In Russ.) <http://doi.org/10.17816/CS321275>
24. Lazutkina AY. Predictors of reduced glomerular filtration rate. *Pathogenesis*. 2023;21(2):55–61. (In Russ.) <http://doi.org/10.25557/2310-0435.2023.02.55-61>
25. Lazutkina AY. Origin of stage I–II retinopathy. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(4):38–43. (In Russ.) <http://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43>
26. Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbato MA, Gribovski AM. Cox Regression in Health Sciences Using SPSS Software. *Science & Healthcare*. 2017;(6):5–27. (In Russ.)
27. Analiz vyzhivaemosti i regressiya dlya tsenzurirovannykh dannykh. In: StatSoft: Statistica. *Ofitsial'noe rukovodstvo*. In 5 vol. Vol. 3. Statistiki. StatSoft Publ., 1995. Ch. 10. pp. 3473–3534. (In Russ.)
28. Lazutkina AY. Pathogenetic mechanisms of reduced glomerular filtration rate. *Pathogenesis*. 2023;21(3):19–27. (In Russ.) <http://doi.org/10.25557/2310-0435.2023.03.19-27>
29. Lazutkina AY. Formation and progression of microalbuminuria. *Arterial Hypertension*. 2024;30(6):562–576. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2418>
30. Lazutkina AY. Origin and progression of creatininemia in working-age male patients, locomotive crew workers. *Therapy*. 2024;10(9):88–101. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/therapy.2024.9.88-101>
31. Lazutkina AY. Four Types of Destructive Influence of Confounding Effects of the Cardiorenal Continuum. *Medicina*. 2024;12(2):25–47. (In Russ.) <http://doi.org/10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47>
32. Ozhereleva T. Structural Equation Modeling. *Perspectives of Science And Education*. 2017;(2):63–67. (In Russ.)
33. Rummyantsev PO, Saenko VA, Rummyantseva UV, Chekin SYu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl200955648-56>
34. Kornysheva EA, Platonov DYU, Rodionov AA, Shabashov AE. *Epidemiologiya i statistika kak instrumenty dokazatel'noy meditsiny*. 2nd ed., rev. and add. Tver': TGM Publ.; 2009. (In Russ.)
35. Zabolotskikh VV, Vasilyev AV, Tereshchenko YuP. Synergetic Effects During Combined Impact of Physical and Chemical Factors. *Izvestia RAS SamSC*. 2016;18(5–2):290–294. (In Russ.)
36. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal Syndrome in Patients With Chronic Heart Failure as a Stage of the Cardiorenal Continuum (Part I): Definition, Classification, Pathogenesis, Diagnosis, Epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5–22. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22>
37. Lazutkina A.Yu. Aging of the retina. Report 1. *National Journal glaucoma*. 2025;24(1):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-1-15-23>
38. Kochetov AG, Lyang OV, Masenko VP, Zhiron IV, Nakonechnikov SN, Tereshchenko SN. *Metody statisticheskoy obrabotki meditsinskikh dannykh: metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatov i aspirantov meditsinskikh uchebnykh zavedeniy, nauchnykh rabotnikov*. Moscow: RKNPK Publ.; 2012. (In Russ.)
39. Babailov VK. Analysis and Synthesis. *Business Inform*. 2012;(4):16–19. (In Russ.)
40. Babaylov VK. *Teoriya metoda*. Kharkiv: KhNADU Publ.; 2011. (In Russ.)
41. Sintez. (In Russ.). Available at: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/74900> [Accessed Feb 27, 2025]
42. Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal Continuum, Pathogenetical Grounds of Preventive Nephrology. *Nephrology (Saint Petersburg)*. 2005;9(3):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>
43. Shutov AM, Serov VA. Cardiorenal continuum or cardiorenal syndrome? *Clinical Nephrology*. 2010;(1):44–48. (In Russ.)
44. Kobalava ZhD, Dmitrova TB. Kardiorenal'nyy sindrom. *RMJ*. 2003;11(12):699–702. (In Russ.)
45. Komarov AL, Shakhmatova OO, Ilyushchenko TA, Dzhailova GV, Deev AD, Panchenko EP. Factors Determining Prognosis of Patients With Stable Ischemic Heart Disease (Results of a Five Years Prospective Study). *Kardiologiya*. 2012;(1):4–14. (In Russ.)
46. Filippov AYe, Khandzhyan AM, Solodukhin KA, Nikiforov VS, Bobkova OA. Endotelial Dysfunction and Risk Factors in Coronary Heart Disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2006;84(2):28–32. (In Russ.)
47. Mukhin NA (ed.). *Nefrologiya*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009. (In Russ.)
48. Sigitova ON, Bikmuhametova EI, Nadeeva RA. Microalbuminuria – diagnostic and prognostic sign-ificance in arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2009;15(6):627–632. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2009-15-6-627-632>
49. Kasumovic A, Matoc I, Rebic D, Advagic N, Halimic T. Assessment of Retinal Microangiopathy in Chronic Kidney Disease Patients. *Med. Arch*. 2020;74(3):191–194. PMID: 28365183 <http://doi.org/10.5455/medarch.2020.74.191-194>
50. Balmforth C, van Bragt JJ, Ruijs T, Cameron JR, Kimmitt R, Moorhouse R, et al. Choriorretinal thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction. *JCI Insight*. 2016;1(20):e89173. PMID: 27942587 <http://doi.org/10.1172/jci.insight.89173>
51. Fursova AZh, Vasilyeva MA, Derbeneva AS, Tarasov MS, Chubar NV, Nikulich IF, et al. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of retinal microvascular changes in chronic kidney disease (clinical observations). *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(3):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/oftalma202113703197>
52. Kutyrina IM. Lechenie arterial'noy gipertonii pri khronicheskikh zabolevaniya pochech. *RMJ*. 1997;5(23):7. (In Russ.)
53. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem*. 1991;37(5):695–700. PMID: 2032322
54. Korotaeva NV, Nastaushcheva TL, Ippolitova LI. Functional state of the kidneys in the neonatal period in children with very low and extremely low body weight. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2022;26(4):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-89-96>
55. Yanin VL, Ugleva TN, Petukhova SN, Biktimirov TR, Alexeenko LA, Khadieva ED. Functional and Morphological Characteristics of the Kidneys of Newborns With Extremely Low Birth Weight. *Forcipe*. 2020;3(5):5–12. (In Russ.)
56. Rodrigues DE, Bobrova LA, Kozlovskaya NL, Stolyarevich ES. Thrombotic microangiopathy in a patient with a genetic form of thrombophilia as a factor of the risk of progression of IgA-nephropathy. *Clinical nephrology*. 2017;(4):66–71. (In Russ.)
57. Trifanenkova IG, Tereshchenko AV. Iris fluorescein angiography in the diagnostics of active retinopathy of prematurity. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2020;(4):67–72. (In Russ.) <http://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-67-72>
58. Rogozina LA, Davydkin IL, Danilova OE, Fatenkov OV, Gimadidinova GR, Khayretidinov RK. Atypical hemolytic uremic syndrome: A case study. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023;(1):6–13. (In Russ.) <http://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-6-13>
59. Baikov SV, Sukalo AV. Risk factors for poor outcome of hemolytic uremic syndrome in children. *Nephrology and Dialysis*. 2016;18(4):404–415. (In Russ.)
60. Popa AV. Rol' trombofilii v razvitiy tromboticheskoy mikroangiopatii pri gemolitiko-uremicheskom sindrome u detey: cand. med. sci. diss. synopsis. Moscow; 2014. (In Russ.) Available at: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01005552004?page=1&rotate=0&theme=white> [Accessed Feb 27, 2025]
61. Bobrova LA, Kozlovskaya NL, Shkarup VV, Varshavsky VA, Stoliarevich ES. Influence of hereditary thrombophilia (HT) on clinical features and pathology finding in chronic glomerulonephritis (CGN) patients. *Nephrology and Dialysis*. 2010;12(1):025–033. (In Russ.)
62. Loirat C. Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects. *Arch Pediatr*. 2001;4:776s–784s. PMID: 11582927 [http://doi.org/10.1016/s0929-693x\(01\)80196-2](http://doi.org/10.1016/s0929-693x(01)80196-2)
63. Raife T, Montgomery R. New aspects in the pathogenesis and treatment of Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Rev Clin Exp Hematol*. 2001;5(3):236–261. PMID: 11703817 <http://doi.org/10.1046/j.1468-0734.2001.00044.x>
64. Makarova IN. Functional Interconnections and Interrelations of Various Systems in Organism as a Basis of Rehabilitation (Sequei). *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2008;(2):36–46. (In Russ.)
65. Drapkina OM, Drozdova LYU, Kalinina AM, Ipatov PV, Egorov VA, Ivanova ES, et al. Organizatsiya provedeniya profilakticheskogo meditsinskogo osmotra i dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya. 2nd ed. Moscow: FGBU «NMTs TPM» Minzdrava Rossii Publ.; 2020. (In Russ.)
66. Lazutkina AY. Method for Determining the Exposure to Latent Excessive Alcohol Consumption in Groups of Operator Professions, the Impact of the Factor on Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Medicina*. 2024;12(3):25–44. (In Russ.) <http://doi.org/10.29234/2308-9113-2024-12-3-25-44>
67. Melnyk OO. Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Pochki*. 2017;6(10):2–14. (In Russ.) <http://doi.org/10.22141/2307-1257.6.1.2017.93777>
68. Vetlugina TP, Prokopieva VD, Epimakhova EV, Mandel AI, Boyko AS. Pro-inflammatory cytokines, oxidized proteins, and lipids in alcohol dependence. *Pathogenesis*. 2022;20(3):73–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.03.73-74>
69. Chernov IA, Kirillov YuA, Areshidze DA, Kozlova MA, Makartseva LA, Shtemplevskaya EV. The effect of ethanol on the development of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Medical Science and Education of Ural*. 2020;21(3):143–149. (In Russ.) <http://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-3-143-149>
70. Schachinger V, Britten MB, Zeiger AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899–1906. PMID: 10779454 <http://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1899>
71. Medvedev SA, Zverev YP. Prevalence of Problem Drinking and Alcohol Related Problems Among Team Sports Players. *Journal of Clinical Practice*. 2011;(3):24–28. (In Russ.)
72. Grant BF, Chou SP, Saha TD, Pickering RP, Kerridge BT, Ruan WJ, et al. Prevalence of 12-Month Alcohol Use, High-Risk Drinking, and DSM-IV Alcohol Use Disorder in the United States, 2001–2002 to 2012–2013: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol

- and Related Conditions. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(9):911–923. PMID: 28793133 <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2161>
73. Marshall EJ. Adolescent alcohol use: risks and consequences. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(2):160–164. PMID: 24402246 <https://doi.org/10.1093/alc/agt180>
74. Martinsen M, Sundgot-Borgen J. Adolescent elite athletes' cigarette smoking, use of snus, and alcohol. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24(2):439–446. PMID: 22830488 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2012.01505.x>
75. Koroleva ED, Butovskiy MS, Malyakin GI, Lazarev AM, Telyshev DV, Vakhidov TM. The prevalence of alcohol and pre-workout caffeine consumption and their effect on injuries and sleep disorders in young elite soccer players. *Sports Medicine: Research and Practice*. 2023;13(2):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2023.2.4>
76. Lazutkina AY. Quality Assessment of the Screening Test for Sudden Cardiac Death Predictors. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2023;3(3):149–165. (In Russ.) <http://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-3-149-165>
77. Pal'chik AB, Shabalov NP. *Toksicheskie entsefalopatii novorozhdennykh*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform Publ.; 2013. (In Russ.)
78. Gabitova NK, Cherezova IN, Vasina AI. Toxic effects of chronic nicotine and alcohol intoxication on a newborn child. *Practical medicine*. 2023;5(5):86–90. <http://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-5-86-90>
79. Bozhenov YuA, Erokhova ZN. *Sposob diagnostiki vnutritrobnoy alkogol'noy intoksikatsii u detey rannego vozrasta*. Patent No 2051384 RF IPC G01N 33/48 5047637/14; decl. 13.04.1992; publ. 27.12.1995 Available at: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002051384_19951227_C1_RU/ [Accessed Feb 27, 2025]
80. Porodenko VA, Bystrova EI, Ilina AV. Activity Alcoholoxidizing Ferments Systems of the Myocardium from Chronic Alcohol Intoxication. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2008;3–4(102–103):137–140. (In Russ.)
81. Porodenko VA, Korkhmazov VT, Travenko EN. Activity Alcoholoxidizing Ferment Systems of the Heart, Liver and Kidney at the Sharp Poisoning With Ethanol. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;3–4(117–118):160–162. (In Russ.)
82. Khalikov AA, Kuznetsov KO, Iskuzhina LR, Khalikova LV. Forensic aspects of sudden autopsy-negative cardiac death. *Forensic Medical Expertise*. 2021;64(3):59–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/sudmed20216403159>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Лазуткина Анна Юрьевна

кандидат медицинских наук, ведущий инспектор-врач отдела организации медицинской помощи – ДДЗ; младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биомеханики и функциональных возможностей человека ФГБОУ ВО ДВГАФК МС РФ;
<https://orcid.org/0000-0003-3024-8632>, lazutkina_au59@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

The Sudden Cardiac Death Continuum. Message 2

A.Yu. Lazutkina

Department of Organization of Medical Care

Far Eastern Health Directorate is a structural subdivision of the Central Health Directorate, a branch of Russian Railways

Voronezhskaya Str. 49, Khabarovsk, Russian Federation 680022

Far Eastern State Academy of Physical Culture

Amursky Boulevard Str. 1, Khabarovsk, Russian Federation 680028

✉ **Contacts:** Anna Yu. Lazutkina, Candidate of Medical Sciences, Leading Inspector-physician, Department of Organization of Medical Care, Far Eastern Health Directorate – Structural Subdivision of the Central Health Directorate – branch of JSC Russian Railways; Junior Researcher, Research Laboratory of Biomechanics and Human Functional Capabilities, Far Eastern State Academy of Physical Culture. Email: lazutkina_au59@mail.ru

INTRODUCTION The study of the disease, including sudden cardiac death (SCD), as a consistent pathological process makes it possible to discover its mechanisms of formation, progression, and determine methods of prediction and prevention.

AIM OF THE STUDY To determine the risk of developing SCD in the chain of events of the cardiorenal continuum (CRC) using the example of 7,959 initially healthy workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway.

MATERIAL AND METHODS Based on the material of a 6-year observation of a natural group of 7,959 men aged 18–66 years, predictors of microalbuminuria (MAU), creatininemia (CR), reduced glomerular filtration rate (rGFR), retinopathy (RP), and SCD were determined for 22 positions. A 2×2 table and multivariate analysis were used, the relative risk of risk factors (RF) was estimated, and survival analysis was performed, which made it possible to construct a chronic kidney disease (CKD) continuum from the studied prepared symptomatic blocks: MAU, RP, CR, rGFR using the synthesis method, to which the SCD block was added according to this principle. In the Cox proportional hazard model, the hierarchical significance of predictors of SCD, CKD, and the increase in risk when predictors are added to the SCD continuum were determined.

RESULTS The formation of SCD can occur from a risk factor from any peripheral point of the SCD continuum and depends on the set of risk factors, the proximity of the trigger to the outcome, its independent effect and (or) interaction with other risk factors. The most dangerous predictor of SCD is excessive alcohol consumption (EAC), causing damage to the heart and (or) kidneys, closing the dysfunctional circle of re-entry CRC, forming cardiorenal syndrome and the risk of events in the sequential chain of CRC:

$EAC \rightarrow +267\% BCC \rightarrow +936\% \rightarrow +10491\% rGFR \rightarrow +6660\% \rightarrow +3419\% CR \rightarrow +343\% \rightarrow +304\% RP \rightarrow +793\% \rightarrow +1257\% MAU \rightarrow +1486\% \leftarrow EAC$. All other risk factors for SCD and CKD also worsen the condition and bring SCD closer.

CONCLUSION Further research is needed into the continuum of sudden cardiac death to determine the primary nature of cardiac or renal involvement, the quantitative effects of risk factor damage, their increasing power with prolonged exposure, and the likelihood and timing of sudden cardiac death.

Keywords: alcohol, chronic kidney disease, continuum, sudden cardiac death, predictors, cardiorenal syndrome, risk factors, renocardial syndrome

For citation Lazutkina AY. The Sudden Cardiac Death Continuum. Message 2. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(1):23–36. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-23-36> (in Russ.)

Conflict of interest Author declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Anna Yu. Lazutkina

Candidate of Medical Sciences, Leading Inspector-Physician of the Department of Organization of Medical Care – Far Eastern Health Directorate – Structural Subdivision of the Central Health Directorate – branch of JSC Russian Railways; Junior Researcher, Research Laboratory of Biomechanics and Human Functional Capabilities, Far Eastern State Academy of Physical Culture;
<https://orcid.org/0000-0003-3024-8632>, lazutkina_au59@mail.ru

Received on 04.02.2024

Review completed on 09.07.2024

Accepted on 24.12.2024

Поступила в редакцию 04.02.2024

Рецензирование завершено 09.07.2024

Принята к печати 24.12.2024