

Континуум внезапной сердечной смерти. Сообщение 3

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

Эндотелиальная дисфункция (ЭД), формирующаяся под влиянием факторов риска (ФР), является ведущим звеном в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и внезапной сердечной смерти (ВСС). Изучение ВСС как последовательно прогрессирующей ЭД открывает механизмы формирования ВСС, её прогнозирования и профилактики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выяснить динамику прогрессирования ЭД при воздействии каждого предиктора в цепи событий континуума ВСС на примере группы изначально здоровых 7959 мужчин — работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги 18–66 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На данных 6-летнего наблюдения натуральной группы 7959 мужчин по 22 позициям определили предикторы микроальбуминурии (МАУ), креатининемии (КР), сниженной скорости клубочковой фильтрации (сСКФ), ретинопатии (РП), ВСС. Применяли таблицу 2×2, анализ выживаемости, многофакторный анализ, оценивали относительный риск (ОР) ФР, что позволило из 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 при присоединении предикторов к континууму ВСС. По кривым Каплана–Майера (К–М) определили время ВСС, стадии ЭД и эффект повреждения ФР.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование ВСС может происходить от ФР из любой точки континуума ВСС и зависит от их набора, близости ФР к исходу, его воздействия и (или) взаимодействия с другими предикторами. Наиболее опасным ФР ВСС является чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА), вызывающий поражение сердца и (или) почек, образующий дисфункциональный круг *re-entry* ВСС, формирующий кардиоренальный синдром (КРС) с величиной повреждения тканей органов-мишеней в последовательной цепи событий ВСС:

ЧПА → 2,63% МАУ 15,24% → 100% РП 58,12% → 27,10% КР 100% → 100% сСКФ 27,36% → 3,31% ВСС 47,64% ← 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.

Ключевые слова:

алкоголь, хроническая болезнь почек, континуум, внезапная сердечная смерть, эндотелиальная дисфункция, прогнозирования, кардиоренальный синдром

Ссылка для цитирования

Лазуткина А.Ю. Континуум внезапной сердечной смерти. Сообщение 3. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2025;14(2):294–310. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-2-294-310>

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
ДЛП — дислипидемия
ЗабЖД — Забайкальская железная дорога
ИМТ — индекс массы тела

К–М — график Каплана–Майера
КР — креатининемия
КРК — кардиоренальный континуум
КРС — кардиоренальный синдром
МАУ — микроальбуминурия
МЦР — микроциркуляторное русло
ОЖ I–III — ожирение I–III степени
ПОМ — поражения органов-мишеней
РКС — ренокардиальный синдром
РЛБ — работники локомотивных бригад

РП — ретинопатия I–II степени
 САР ССЗ — семейный анамнез ранних ССЗ
 СД — сахарный диабет лёгкой степени, тип 2
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 сСКФ — сниженная скорость клубочковой фильтрации
 ТИМ — утолщение комплекса интима-медиа
 ФВ — функция выживания

ФР — факторы риска
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя
 ЭД — эндотелиальная дисфункция
 ЭТ — эндотелий
 ЭЦ — эндотелиоцит

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одним из ведущих звеньев в патогенезе хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе внезапной сердечной смерти (ВСС) [1–6]. В 2004 году *W.C. Aird, S.G. Heil* показали, что ЭД развивается последовательно под влиянием факторов риска (ФР). В I стадии ЭД повышается синтезирующая продуктивность эндотелиоцитов (ЭЦ); II стадия — дисбаланс синтеза факторов регуляции гемостаза, тонуса сосудов, барьерной функции и формирования повышенной проницаемости; III стадия — дистрофия, истощение, ускоренный апоптоз, слушивание ЭЦ. В IV стадии формируется системная ЭД [7, 8]. Эти данные подтверждаются морфологическими и клиническими исследованиями. А.Н. Евдокименко [9] описаны 3 основных типа ЭЦ при атерогенном повреждении каротидного синуса. В 1-ю группу включили тёмные ровные ЭЦ уплощённой формы с широкими зонами слипания клеток. Во 2-ю, самую большую группу, вошли ЭЦ увеличенной неправильной формы с небольшими зонами слипания, расхождения контактов и добавочными контактами между ЭЦ — выростами цитоплазмы. Очень светлые увеличенные ЭЦ в пределах дефекта эндотелиального пласта в зависимом количестве с размером зоны повреждения составили 3-ю группу. Все типы ЭЦ отличались организацией ультраструктуры (норма, гипертрофия, дистрофия) и метаболической активностью. Показана патогенетическая взаимосвязь между ФР ССЗ и маркерами ЭД при острых коронарных событиях, которая проявлялась числом слушенных ЭЦ и ростом их числа в ходе оценочных проб стадий ЭД, что указывает на неоднородность, разную степень выраженности ЭД при клинических формах заболевания. Предложено выделять компенсированную и декомпенсированную стадии ЭД [10]. Эти данные подтверждают *H. Drexler, P.M. Vanchutte, M. Volpe, F. Cosentino* [11–13]. Они полагают, что ФР, влияя на сосудистую стенку, формируют динамически прогрессирующую саморегулирующуюся ЭД. Длительное воздействие ФР ведёт к нарушению одного из звеньев регуляции функций эндотелия и к компенсированной (скрытой) ЭД. Она может долго быть в таком виде, проявляясь нарастанием апоптоза ЭЦ и маркеров ЭД, но последовательно ведёт к развитию болезни, срыву компенсации, дестабилизации функций эндотелия, вазоконстрикции, тромбообразованию и массивной десквамации ЭЦ. Последние процессы авторы считают декомпенсированной острой формой, не исключают субкомпенсированную промежуточную форму ЭД, которая проявляется ростом числа слушенных ЭЦ ниже 100% от исходного порога, а превышение его значения считают маркером острой формы заболевания. Авторы выделяют последовательные формы ЭД: компенсированную, субкомпенсированную и острую (декомпенсированную), сменяющие друг друга, не исключают переход латентной формы ЭД к острой, без промежуточной стадии, и полагают,

что диагностика этих форм ЭД необходима для прогнозирования и контроля лечения ХБП и ССЗ [1, 10].

По данным В.А. Климова, ЭД при патологии беременности в фетоплацентарном комплексе протекает по стадиям гиперактивации, напряжения и истощения [14].

В работе Т.Н. Жевак и соавт. показано прогрессирующее повышение маркеров ЭД параллельно стадиям развития В-клеточного хронического лимфолейкоза [15].

С.Т. Олжаевым и соавт. показана зависимость содержания маркеров ЭД и слушенных ЭЦ в сравнении с контролем при прогрессировании рака желудка [16].

По данным Т.П. Макаровой и соавт., ЭД начинается с I стадии ХБП [3]. У лиц с V стадией ХБП содержание эндотелина (ЭТ)-1 возрастает в 2,5 раза, концентрация оксида азота (NO) снижается. Соотношение NO/ЭТ-1 снижается в 5,5 раза в сравнении с контролем, что подтверждает стадийное течение ЭД и прогрессирование с клиническими стадиями ХБП.

По данным М.Г. Омельяненко и соавт. [1], у пациентов с ХБП декомпенсация системы NO-эндотелий существует у больных с IV–V стадией ХБП. ЭД прогрессирует за стадиями процесса. Изменения маркеров ЭД имеют разнонаправленный характер и зависят от стадии ХБП. На всех стадиях ХБП выявлен значительный прирост числа циркулирующих десквамированных ЭЦ с максимальным количеством при ХБП III стадии [2].

В 2017 году американские исследователи провели изучение ЭД при кардиоренальном синдроме (КРС), зная о её тесной связи с почечной и сердечной недостаточностью. Учёные установили, что на морфологическом и биохимическом уровнях КРС сопровождается ЭД, которая, развиваясь как динамичный процесс, проходит через определённые стадии. Они предполагают, что ЭД запускается практически сразу активацией эндотелия I типа, а затем, в течение часов, дней или месяцев, активацией эндотелия II типа. Эти события сопровождают эндотелиальный апоптоз и некроз, что подтверждает поэтапное развитие ЭД при КРС.

Исследователи выделяют обратимую и необратимую формы ЭД, подчёркивая, что такая классификация, основанная на фундаментальных данных, может иметь важное клиническое значение. Многие препараты, эффективные у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД), не всегда оказывают ожидаемое действие, что может быть обусловлено переходом ЭД в необратимую стадию [17].

Таким образом, ССЗ, ХБП, ВСС формируются и прогрессируют задолго до появления клиники [5, 6, 18–26], но доклиническое течение, диагностика специфических проявлений ЭД, их патогенетическая специфическая коррекция остаются не изученными [27].

Цель: выяснить динамику прогрессирования ЭД при воздействии каждого предиктора в цепи событий континуума ВСС на примере группы изначально здо-

ровых 7959 работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2008–2013 гг. (2021 день) на ЗабЖД наблюдали 7959 мужчин 18–66 лет (РЛБ) [5, 6, 28]. В соответствии с критериями включения [29] РЛБ исходно не имели ССЗ, кроме гипертонической болезни 1-й степени I или II стадии. Наличие ФР ССЗ допускалось, и их целенаправленно выявляли: артериальное давление не менее 140/90, психосоциальный стресс, избыточный вес или ожирение I–III степени (ОЖ I–III), что соответствует индексу массы тела (ИМТ)=25,0–29,9 или 30,0–34,9; 35,0–39,9; не менее 40,0, чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА) — систематическое потребление этанола для мужчин более 36 мл/сутки [30], гипергликемию (ГГ), дислипидемию (ДЛП), семейный анамнез ранних (САР) ССЗ. РЛБ определяли возраст, факт курения, гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), атеросклероз аорты (АТ.АО), атеросклеротические бляшки / утолщение комплекса интима-медиа (АСБ/ТИМ), микроальбуминурию (МАУ), креатининемию (КР), сниженную скорость клубочковой фильтрации (сСКФ), ретинопатию I–II степени (РП I–II), более 12 м/с скорость пульсовой волны, менее 0,9 лодыжечно-плечевой индекс и лёгкой степени СД, тип 2 [29]. Из исследования РЛБ выбывали в случае смерти, увольнения, несоответствия уровня здоровья критериям приказа [29]. В соответствии с рекомендациями Российского

медицинского общества по артериальной гипертонии, Всероссийского научного общества кардиологов 2008, 2011 гг. [30, 31], заключению № 30 Локального этического комитета от 09.11.2011 г. ФГБОУ ВО «ЧГМА» [28] все РЛБ во время комиссионных осмотров проходили обследование в этом объёме на современном сертифицированном оборудовании. По завершению наблюдения РЛБ ЗабЖД собранные данные по 22 позициям были оцифрованы и оформлены в выборку, $n=7959$. С 2008 по 2013 год в группе наблюдения диагностировали 8 случаев МАУ, 116 — КР, 6 — сСКФ, 337 случаев РП I–II и 15 случаев ВСС, которые изучили как конечные точки, используя программы *Statistica 6.0*, *KrelRisk 1.1*, <https://www.cog-genomics.org/software/stats> [19–22]. В таблице 2×2 сравнивали по ФР две группы респондентов (не имевших и имевших симптомы ХБП, РП I–II и исход ВСС). Количественные переменные сравнивали критерием Манна–Уитни. Бинарные переменные оценивали критериями χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Если ожидаемая частота хотя бы в одной из ячеек таблицы была меньше 5 — точным критерием Фишера [32, 33]. Выполнили регрессионный многофакторный пошаговый анализ с включением переменных и оценку относительного риска предикторов [34]. РП I–II решили изучать, исходя из результатов исследования симптомов ХБП: МАУ, КР, сСКФ, где РП I–II в исходах МАУ и КР была их предиктором. МАУ←РП I–II→КР (таблица). Для определения триггеров, оказывающих наиболее значимое и независимое

Таблица

Вероятность, время, риск возникновения, динамика интенсивности повреждения, взаимодействие предикторов в исходах, внезапная сердечная смерть и хроническая болезнь почек [5, 6, 23–26, 40]

Table

Probability, time, risk of occurrence, dynamics of damage intensity, interaction of predictors in the outcomes of sudden cardiac death and chronic kidney disease [5, 6, 23–26, 40]

Предикторы, их взаимодействие			↑ риска (%)	Стадии эндотелиальной дисфункции			
				дни t ¹ /Отказы	дни t ² /Отказы	дни t ³ /Отказы	дни t ⁴ /Отказы
Микроальбуминурия (n=8)							
Главный предиктор	ЧПА	+1486	111	1563	—	0	
			0	0	—	2,63	
Интеракция	Дислипидемия	+1398	60	184	1430	13	
			0	0	0,04	5,52	
	САР ССЗ	+678	30	1644	—	13	
			0	0	—	9,48	
Ретинопатия I–II степени	+1257	30	1644	—	13		
		0	0	—	15,24		
Конфаундер	Курение	—	30	214	1430	13	
			0	0	0,02	3,21	
	Артериальная гипертензия	+386	—	—	—	—	
			—	—	—	—	
Суммарный эффект		—	30	214	1430	13	
			0	0	0,02	2,39	
Креатининемия (n=116)							
Главный предиктор	Сниженная СКФ	+3419	1005	—	669	44	
			0	—	16,67	100	
	Ретинопатия I-II степени	+343	30	92	1552	25	
			0	0	2,36	27,10	
	ИМТ=30,0–34,9	+94	60	62	1552	25	
			0	0	0,43	15,15	
	ИМТ=40,0 и выше	+480	334	1340	—	0	
			0	0	—	18,19	

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Предикторы, их взаимодействие			↑ риска (%)	Стадии эндотелиальной дисфункции			
				дни t ¹ /Отказы	дни t ² /Отказы	дни t ³ /Отказы	дни t ⁴ /Отказы
Интеракция	Дислипидемия	+137	60	130	1484	44	
			0	0	0,13	14,17	
	ИМТ=25,0 и выше	+165	30	92	1552	44	
			0	0	0,27	10,34	
Конфаундер	САР ССЗ	+103	30	92	1552	25	
			0	0	0,69	16,91	
	Артериальная гипертензия	+78	30	92	1552	44	
			0	0	0,55	11,69	
	ГМЛЖ	+83	30	92	1552	25	
			0	0	0,70	22,67	
	Гипергликемия	+113	122	—	1552	0	
			0	0,22	0,46	3,19	
	ИМТ=35,0–39,9	+111	—	—	—	—	
			—	—	—	—	
	Возраст 27–66 лет	+121	—	—	—	—	
			—	—	—	—	
Суммарный эффект			30	92	1552	44	
			0	0	0,18	7,33	
Сниженная СКФ (n=6)							
Главный предиктор	Креатининемия	+6660	122	883	669	44	
			0	0	0,92	100	
Интеракция	Гипергликемия	+744	122	1552	—	0	
			0	0	—	0,50	
Конфаундер	Атеросклероз аорты	+719	—	—	—	—	
			—	—	—	—	
	Артериальная гипертензия	+483	—	—	—	—	
			—	—	—	—	
			30	975	669	44	
			0	0	0,04	3,31	
Ретинопатия I–II степени (n=337)							
Главный предиктор	Возраст 39–66 лет	+1127	30	—	1644	{}	
			0	3,83	36,65	36,65	
	Артериальная гипертензия	+24163	30	—	1644	256	
			0	0,05	8,29	50,77	
	САР ССЗ	+272	30	—	1644	256	
			0	0,10	4,41	70,05	
	ГМЛЖ	+988	30	—	1644	25	
			0	0,17	14,63	57,71	
	Сахарный диабет тип 2	+ 662	60	—	—	1614	
			0	2,20	—	40,62	
	ТИМ/АСБ	+1333	60	—	—	1614	
			0	4,17	—	58,34	
	ИМТ=35,0–39,9	+283	30	—	1644	0	
			0	0,43	7,22	18,14	
	Креатининемия	+304	122	—	1552	25	
			0	0,86	5,31	58,12	

Окончание таблицы
End of table

Предикторы, их взаимодействие			↑ риска (%)	Стадии эндотелиальной дисфункции			
				дни t ¹ /Отказы	дни t ² /Отказы	дни t ³ /Отказы	дни t ⁴ /Отказы
Интеракция	МАУ	+793		244	1430	—	13
				0	0	—	100
	Атеросклероз аорты	+226		275	—	1399	106
				0	0,22	2,74	42,17
	Возраст 26–66 лет	+7260		—	—	—	—
Конфаундер	Дислипидемия	+148		60	—	1614	256
				0	0,04	3,02	43,54
	ИМТ=30,0–34,9	+225		60	—	1614	107
				0	0,08	4,40	40,88
	ИМТ=40,0 и выше	+197		334	129	1211	0
Конфаундер	Гипергликемия	+59		—	—	—	—
				—	—	—	—
	Курение	—		30	—	1644	256
				0	0,02	2,18	38,79
	Суммарный эффект	—		30	—	1644	256
				0	0,02	2,23	28,87
Внезапная сердечная смерть (n=15)							
Главный предиктор	ЧПА	+2677		111	663	974	136
				0	0	1,82	47,64
Интеракция	Возраст 34–66 лет	+733		—	—	—	—
				—	—	—	—
	Сниженная СКФ	+9367		—	—	—	—
Конфаундер	ИМТ=40,0 и выше	+2263		—	—	—	—
				—	—	—	—
	Стресс	—		—	—	—	—
				—	—	—	—
	Артериальная гипертензия	+482		30	187	1474	67
Суммарный эффект				0	0	0,35	19,09
				30	187	1474	265
				0	0	0,13	27,36

Эффект разрушения эндотелиальной клетки	
	сильный – Отказы =30,1–100%
	умеренный – Отказы =10,1–30%
	слабый – Отказы =0,1–10%

Примечания: t¹, t², t³, t⁴ – дни I–IV стадии эндотелиальной дисфункции. АСБ – атеросклеротическая бляшка; ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; МАУ – микроальбуминурия; САР ССЗ – семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – утолщение комплекса интима-медиа; ЧПА – чрезмерное потребление алкоголя
Notes: t¹, t², t³, t⁴ – days of stage I–IV stage of endothelial dysfunction. АСБ – atherosclerotic plaque; ГМЛЖ – left ventricular myocardial hypertrophy; ИМТ – body mass index; МАУ – microalbuminuria; САР ССЗ – family history of early cardiovascular disease; СКФ – glomerular filtration rate; ТИМ – intima-media thickening; ЧПА – increased alcohol consumption

влияние на формирование МАУ, КР, сСКФ, РП I–II, ВСС, выяснения риска формирования этих исходов и его величин, применили модель регрессии пропорционального риска Кокса. Влияние на рост риска предикторов МАУ, КР, сСКФ, РП I–II, ВСС показано в таблице. Кроме 22 переменных каждого респондента наша выборка содержала периоды времени от начала наблюдения РЛБ до фиксирования конечного исхода или последнего контакта с каждым РЛБ. Это позволило выполнить правила формирования выборки, предназначенной для проведения анализа выживаемости и

изучить исходы ХБП, РП I–II, ВСС в группе наблюдения в период их скрытого течения до появления клинических проявлений. В анализе выживаемости цензурированные данные отражают процесс, который во время последнего обследования пациента не заканчивается наступлением изучаемого исхода. Для этих данных можно определить функцию выживания (ФВ) [35], так как в существующей базе данных каждое наблюдение содержит только один временной интервал. В формуле определения ФВ: $S(t) = \prod_{j=1}^t [(n-j)/(n-j+1)] \sigma^{(j)}$ перемножаются вероятности выживания в каждом временном

интервале. Где: $S(t)$ — оценка ФВ, n — число всех событий, j — номер отдельного события, $\sigma^{(j)}$ равно 1, если j -е событие означает «отказ» — т.е. изучаемый исход, и 0, если j -е событие — это потеря наблюдения, т.е. цензурирование. Π — означает произведение по всем наблюдениям j , завершившимся к моменту t . Такая оценка ФВ является множительной и была предложена в 1958 году Капланом и Майером [36, 37]. Для изучения цензурированных данных в анализе выживаемости применяются пять ключевых непараметрических критериев: тест Вилкоксона (модификация Гехана), F -критерий Кокса, лог-ранговый критерий и обобщённый критерий Вилкоксона Пето (разработанный *R. Peto* и *J. Peto*). Как правило, эти тесты формируют Z -статистики, соответствующие стандартному нормальному распределению и служат для статистической оценки различий между исследуемыми группами. Корректность этих критериев гарантируется при анализе больших массивов данных. При работе с ограниченным объёмом выборок их статистические характеристики могут быть менее устойчивыми [36]. Кроме этого, графики К–М, отображающие изменения «выживаемости» в разных группах, интерпретируют по анализу их формы и направлению линий. Параллельное расположение этих линий указывает на схожую динамику выживаемости в сравниваемых группах. Расхождение или пересечение графиков может говорить о значимых отличиях в показателях выживаемости между группами. Резкий спад кривой свидетельствует о высокой частоте наступления исследуемых событий и менее благоприятном прогнозе выживаемости. Незначительный наклон кривой, напротив, указывает на редкое возникновение событий и более благоприятный прогноз. Кривая К–М может иметь и горизонтальные участки в виде плато, показывающие периоды относительной стабильности выживаемости. Вероятность выживания в любом развивающемся исходе в определённый момент времени можно определить путём нахождения соответствующей точки на горизонтальной оси, проведения вертикальной линии до пересечения с кривой К–М и считывания значения вероятности выживания на вертикальной оси [38]. Статистически значимыми считаются различия, при которых p -значение (вероятность) меньше 0,05 [39].

По динамике диаграмм К–М во времени исследования определили нарастание эффекта повреждения и время формирования МАУ, КР, сСКФ, РП I–II, ВСС под воздействием каждого предиктора и всех предикторов каждого исхода вместе. Диаграммы К–М можно увидеть в следующих работах [5, 6, 23–26]. Эффект повреждения предикторов, согласно терминологии анализа выживаемости, измеряли ФВ — вероятностью отсутствия исхода в группе наблюдения, выраженной в %, и её антиподами — «отказами» — вероятностью исхода в %. Графическая оценка влияния каждого триггера и всех ФР на ФВ и число «отказов» позволила выяснить время формирования МАУ, КР, сСКФ, РП I–II, ВСС стадии прогрессирования ЭД, их длительность, нарастание мощности эффекта повреждения ФР в эндотелиальной клетке при прогрессировании симптоматики ХБП, РП I–II, ВСС (таблица).

В использованных вышеуказанных аналитических моделях предикторы МАУ, КР, сСКФ, РП I–II, ВСС проявили статистическую неоднородность — показали взаимоисключающие результаты в разных моделях и были классифицированы. Предикторы МАУ, КР, сСКФ,

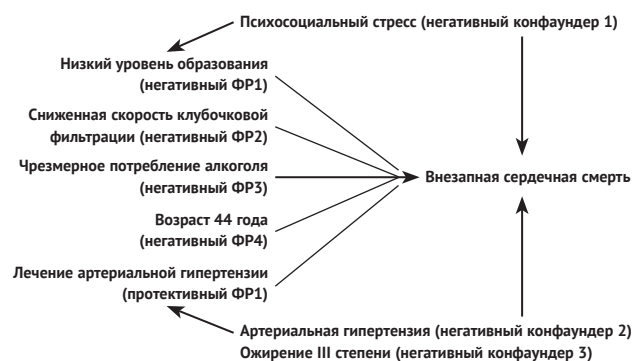


Рис. 1. Влияние факторов на конечный исход внезапной сердечной смерти, их взаимодействие, конфаундинг-эффект

Примечание: ФР — фактор риска

Fig. 1. Influence of factors on the final outcome SCD, their interaction, confounding effect

Note: ФР — risk factor

РП I–II, ВСС, имевшие значимый результат во всех пяти статистических моделях, гипотетически оценили как главные предикторы, способные самостоятельно реализоваться в исходы МАУ, КР, сСКФ, РП I–II, ВСС без других ФР. Предикторы, имевшие значимый результат в четырёх моделях, считали взаимодействующими ФР — реализовавшимися в конечный исход посредством сложения их эффекта в совместный суммарный эффект повреждения. Предикторы, имевшие значимый результат в трёх моделях и менее, оценили как конфаундеры — как факторы, влияющие на исход и на основную влияющую переменную [5, 6, 37, 40] (таблица, рис. 1). Взаимодействие ФР — это эффект модификации, который проявляется в общем влиянии двух или нескольких переменных и способен изменить влияние фактора на конечную точку, усилив или ослабив его влияние [41]. Выделяют типы взаимодействия факторов: аддитивность — суммирование; синергизм — взаимное усиление; антагонизм — обоюдное ослабление влияния триггеров [42].

В эпидемиологии воздействие фактора среды определяют как патологический агент, способный при контакте с ним проникнуть в организм, в ткань, в клетку органа и вызвать конкретное расстройство (болезнь). Фактор может оказывать и защитное влияние [41, 43] (рис. 1). Это влияние триггеров можно и необходимо определить статистическими методами качественно и количественно для оценки их мощности, выяснения различий, описания, классификации, сравнения и обнаружения по этим качествам среди многообразия биохимических и ультраструктурных изменений в живой клетке и управления так, как нам будет нужно (таблица). Взаимодействие между факторами возникает, когда их влияние на конечную точку происходит двух или более похожих независимых переменных в составе сложной переменной, когда разности зависимого признака определяются набором влияющих факторов. При этом составленная сложная переменная не является независимым предиктором или конфаундинг-эффектом [34, 37, 40]. Качественные характеристики факторов среды можно и необходимо выяснить при их отдельном влиянии и в совместном эффекте повреждения в разном сочетании. Так как возможных вариантов сочетания факторов между собой существует невероятное множество, точечные определения маркеров генерализованной ЭД в общем

потоке крови, у лиц с различным набором факторов, в различное время формирования патологического процесса, никогда не приведут к пониманию этого многообразия ЭД. Эндотелиальное древо различных органов хотя и сходно анатомически, но отличается набором синтезируемых биологически активных веществ, транзиттеров, типами рецепторов и различной чувствительностью их сосудов к одним и тем же воздействиям [44]. Тут необходимы новые нестандартные решения. Проявления ЭД, направленность, качественные и количественные изменения образования отдельных эндотелиальных факторов определяются гетерогенностью эндотелия и зависят от структуры, биохимической организации и функции органа [45]. Используя полученные данные, методом синтеза, способа собрать целую конструкцию из функциональных блоков [37, 46], по точкам совпадения установленных предикторов, изученных поражений органов-мишеней (ПОМ): МАУ, КР, СКФ, РП I-II в последовательности событий ФР→ПОМ [47], по принципу сбора пазлов, построили континуум ХБП [5, 6], установили последовательность вовлечения в патологический процесс ПОМ посредством расставления их взаимообусловленных связей МАУ↔РП↔КР↔СКФ, которые обозначили согласно определению взаимодействующих качеств предикторов (таблица, рис. 1). Исходя из данных многомерного анализа, модуль ВСС методом синтеза присоединили к модели континуума ХБП (ВСС↔ХБП), где ВСС предшествовало поражение только одного органа-мишени — СКФ [48, 49] (таблица). ВСС↔СКФ↔КР↔РП↔МАУ. Изучая научную литературу, пришли к выводу, что патологическая связь между сердцем и почками была взаимообусловленной, сочетала в себе недостаточность обоих органов и поэтому в цепи событий кардиоренального континуума (КРК) была показана как КРС [5, 6, 48–50]. ВСС↔СКФ↔КР↔РП↔МАУ. Информативность этиопатогенетической модели КРК повысили внесением в неё результатов модели Кокса и К–М (таблица, рис. 2–5). Определение количественных

оценок риска в модели Кокса, кривые К–М в исходах КРК показаны в других выпусках [5, 6, 23–26, 48, 49].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кривые К–М, удовлетворяющие требованиям Z и ρ оценкам, были построены для всех предикторов ХБП, кроме предикторов: АГ в исходе МАУ, ОЖ II и возраст 27–66 лет в исходе КР, АГ и АТ.АО в исходе СКФ, возраст 26–66 лет и ГТ в исходе РП I–II. В исходе ВСС статистически значимые кривые были построены для ФР ЧПА и АГ (таблица). Так как:

1. ЭД патогенетически определяет течение всех известных ССЗ, ХБП, РП I–II и последующие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, в том числе и ВСС [1–6].

2. Методы анализа выживаемости изучают во времени закономерности появления, и прогрессирования предполагаемого события у субъектов наблюдаемой выборки [37].

3. Диаграмма К–М является ступенчатой функцией распределения вероятности события у субъектов выборки и показывает в % оценку «выживших» на разных отрезках времени с начала исследования [37, 38, 51].

4. Конечная точка в анализе выживаемости — это время до события и определяющие его факторы, которые могут ускорить или отодвинуть его наступление [51].

Опираясь на эти знания, предположили гипотетически, что латентное доклиническое течение и прогрессирование ХБП, РП I–II, ВСС до появления клиники связано с влиянием их предикторов на функции эндотелия почки и сердца и формированием ЭД [7, 8, 37, 40]. Специфические особенности ЭД, доклинического и клинического течения и прогноза конечного события повторяют кривые К–М [1–3, 9–16, 23–26], что подтверждают уникальные диаграммы каждого и всех предикторов ХБП, РП I–II и ВСС (таблица) [5, 6, 23–26].

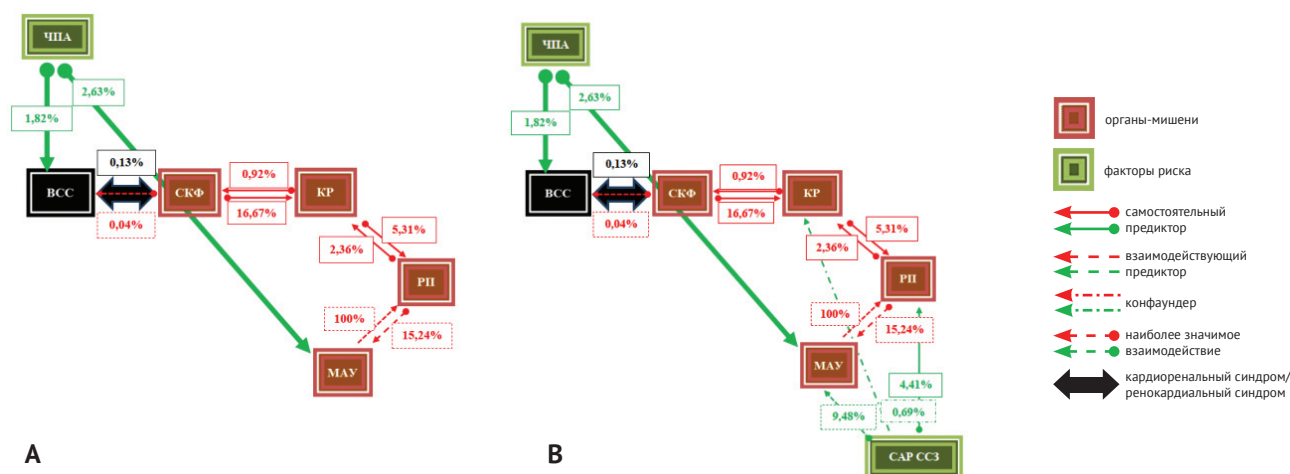


Рис. 2. Континуум внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек, субкомпенсация эндотелиальной дисфункции. Чрезмерное потребление алкоголя (А) и наследственный фактор риска (В)

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

Fig. 2. Continuum of SCD and CKD, subcompensation of ED. Excessive alcohol consumption (A) and hereditary risk factor (B)

Notes: ВСС — 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

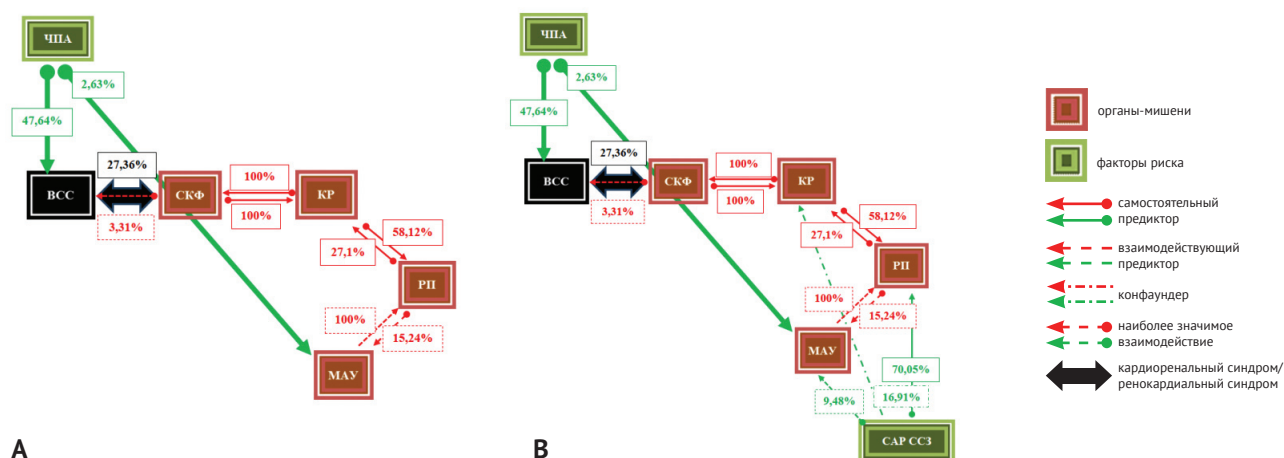


Рис. 3. Континуум внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек, декомпенсация эндотелиальной дисфункции. Чрезмерное потребление алкоголя (А) и наследственный фактор риска (В)
 Примечания: ВСС — внезапная сердечная смерть; КР — креатининемия; МАУ — микроальбуминурия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; РП — ретинопатия; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя. Стрелки указывают направление влияния предиктора и его субклинические характеристики

Fig. 3. Continuum of SCD and CKD, subcompensation of ED. Excessive alcohol consumption (A) and hereditary risk factor (B)
 Notes: BCC — sudden cardiac death; KP — creatininemia; MAU — microalbuminuria; CKF — glomerular filtration rate; RP — retinopathy; ЧПА — excessive alcohol consumption. The arrows show the direction of the predictor effect and its subclinical characteristics

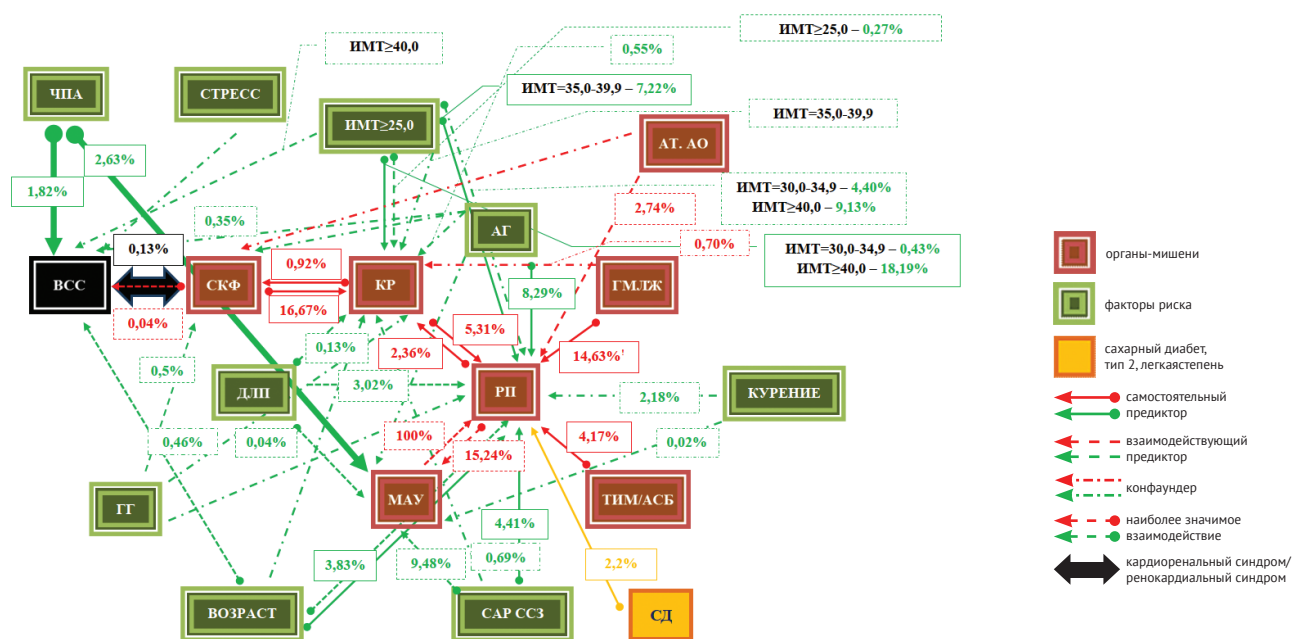


Рис. 4. Континуум внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек, стадия субкомпенсации эндотелиальной дисфункции, все предикторы

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; АСБ — атеросклеротическая бляшка; АТ. АО — атеросклеротическая бляшка; ВСС — внезапная сердечная смерть; ГТ — гипергликемия; ГЛМЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка; ДЛП — дислипидемия; ИМТ — индекс массы тела; КР — креатининемия; МАУ — микроальбуминурия; САП ССЗ — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний; СД — сахарный диабет, тип 2, легкая 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

Fig. 4. Continuum of SCD and CKD, stage of ED subcompensation, all predictors
 Notes: АГ — arterial hypertension; АСБ — atherosclerotic plaque; АТ. АО — atherosclerosis of the aorta; BCC — sudden cardiac death; ГТ — hyperglycemia; ГЛМЖ — left ventricular myocardial hypertrophy; ДЛП — dyslipidemia; ИМТ — body mass index; КР — creatininemia; МАУ — microalbuminuria; САП 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

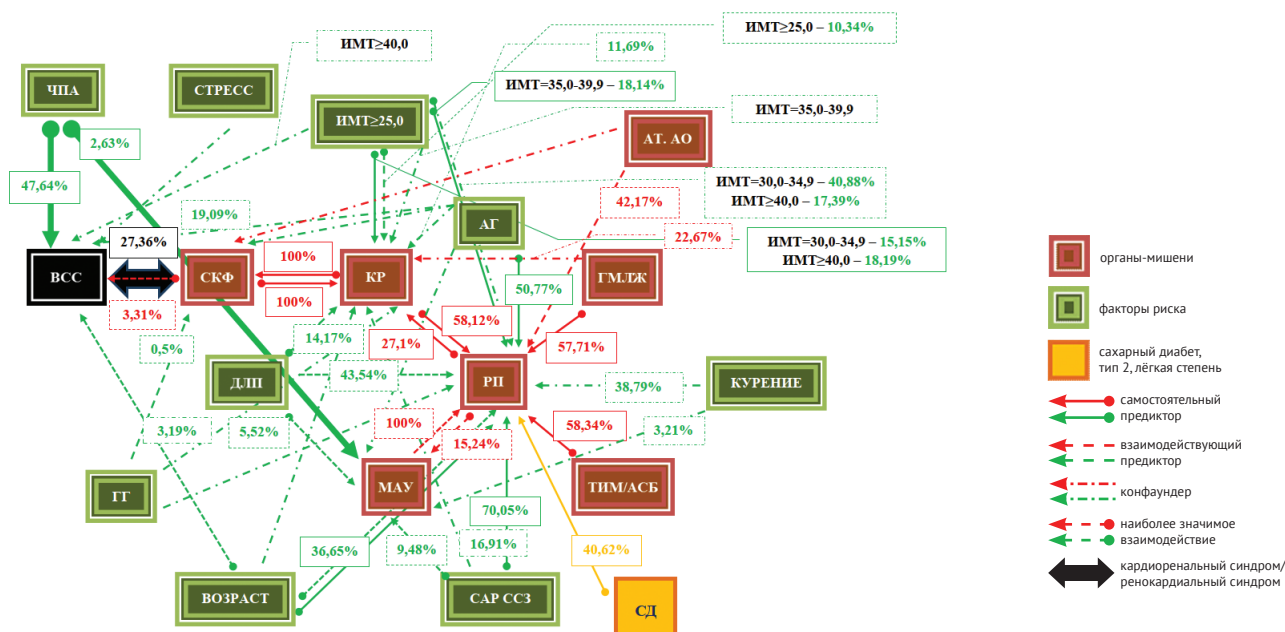


Рис. 5. Континуум внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек, стадия декомпенсации эндотелиальной дисфункции, все предикторы

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; АСБ — атеросклеротическая бляшка; АТ. АО — атеросклероз аорты; БСС — 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.

Fig. 5. Continuum of SCD and CKD, stage of ED decompensation, all predictors

Notes: АГ — arterial hypertension; АСБ — atherosclerotic plaque; АТ. АО — atherosclerosis of the aorta; БСС — 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.

В таблице показаны качественно-количественные субклинические характеристики всех триггеров кардиоренального континуума на каждом этапе повреждения до достижения каждой конечной точки на протяжении наблюдения (2021 день).

Увеличивая фрагментарно в *Statistica 6.0* диаграммы К-М до выяснения точного значения времени и ФВ, определили, что кривые К-М имеют от точки «0» разный временной отступ. Этот временной интервал считали как I стадию ЭД. Затем на 100% линии появляется прямая, не отклоняющаяся некоторое время от 100% результата, все субъекты «живы», процессы деструкции и восстановления уравновешены в эндотелии, клинические проявления у респондентов отсутствуют. Этот временной отрезок на кривой К-М оценили как II стадию ЭД. При продолжительном воздействии триггерных факторов постепенно формируется ЭД, деструктивные процессы начинают нарастать и превалировать. Появляются «отказы», первые клинические проявления, но они имеют невысокую вероятность, так как процессы восстановления ещё достаточны, что на кривой К-М проявляется постепенным смещением от 100% линии по мере нарастания мощности триггера и процессов деструкции. Этот период считали, как III стадию субкомпенсации ЭД. На рис. 2 стрелками, несущими в себе данные моделей статистического анализа, показано самостоятельное влияние / взаимодействие предиктора / конфаундера, их направление и максимальная вероятность повреждения эндотелия (отказы) в стадию субкомпенсации (t^3) ЭД в последовательной цепи событий кардиоренального континуума. Продолжительность (в днях) стадии субкомпенсации

(t^3) ЭД, а также время безопасного периода до появления первых клинических проявлений (t^1+t^2) показали в таблице. Далее процессы нарушения начинают преобладать. Происходит срыв компенсаторных систем эндотелия, появляется явная клиника заболевания, совпадающая по времени с IV стадией ЭД. Она проявляется на графике К-М резким падением ФВ и массовыми «отказами» [5, 6, 23–26]. На рис. 3 стрелками, несущими в себе данные моделей статистического анализа, показано самостоятельное влияние / взаимодействие предиктора / конфаундера, их направление и максимальная вероятность повреждения эндотелия (отказы) в стадию декомпенсации (t^4) ЭД в последовательной цепи событий кардиоренального континуума. Продолжительность (в днях) стадии декомпенсации (t^4) ЭД, а также время опасного периода появления и максимальных клинических проявлений (t^3+t^4) показали в таблице.

ССЗ, ХБП и другие заболевания формируются и прогрессируют до проявления клиники [1–4, 9–17, 23–26], но их конкретные проявления ЭД и патогенетическая коррекция остаются не изученными [27]. J. Deanfield et al. в анализе исследований ЭД пришли к выводу об отсутствии оптимальной методологии изучения ЭД и чётких диагностических критериев [52], что является нерешённой проблемой.

Согласно диаграммам К-М в исходе МАУ у предикторов САР ССЗ и РП I–II совпадает длительность времени каждой отдельной стадии ЭД и всего процесса в целом, что, вероятно, делает эти триггеры идеальными для взаимодействия между собой. У предикторов ДЛП и курение совпадение времени определяется на про-

тяжении III–IV стадий ЭД, что, возможно, позволяет им встраиваться в деструктивные биохимические и ультраструктурные влияния друг друга в эндотелии и потенцировать при взаимодействии между собой. Не исключается взаимодействие всех предикторов МАУ на протяжении IV стадии ЭД (за исключением предиктора ЧПА) [25]. Предикторы МАУ, согласно предложенной оценке величины их деструктивного эффекта [5, 6, 23–26], обладают слабым повреждающим действием. ФВ от 90 до 99,9% (отказы от 0,1 до 10%). Кроме предиктора РП I–II, у которого эффект повреждения выражен умеренно (таблица). У предикторов МАУ: САР ССЗ, ЧПА, РП I–II отсутствует III стадия ЭД. Стадия декомпенсации ЭД у предиктора ЧПА происходит мгновенно, её время 0. Конфаундер курение не повышает риск перехода дисфункции в патологию, но имеет слабый эффект повреждения ткани (клетки) органа-мишени. Конфаундер АГ не формирует МАУ (отказы отсутствуют), но повышает риск возникновения и прогрессирования МАУ [40].

Согласно диаграммам К–М, в исходе КР у предикторов САР ССЗ, РП и ГМЛЖ; ИМТ не менее 25,0 и АГ длительность всех стадий ЭД совпадает, и они могут взаимодействовать между собой, формируя совместный эффект повреждения. Возможно взаимодействие триггеров КР на протяжении одинаковых по длительности стадий ЭД: III стадии ЭД предикторов ИМТ не менее 25,0 / ОЖ I, САР ССЗ, РП, АГ, ГМЛЖ, ГТ. Или ДЛП и ОЖ I, а также ИМТ не менее 25,0, САР ССЗ, РП, АГ, ГМЛЖ на протяжении I стадии ЭД. Или предикторов ИМТ не менее 25,0, ДЛП, АГ, сСКФ или предикторов ОЖ I, САР ССЗ, РП, ГМЛЖ на протяжении IV стадии ЭД. Предиктор ГТ имеет слабый эффект повреждения — отказы 3,19%, сСКФ — максимальное воздействие. КР в 100% случаев формируется за 1718 дней негативного влияния сСКФ. Все остальные предикторы КР имеют умеренный повреждающий эффект. Предикторы: сСКФ, ГТ не имеют II стадии ЭД — отказы в точках отчёта графика исходно определяются соответственно на уровне 16,67% и 0,22%. ФР ОЖ III не имеет III стадии ЭД. Стадия декомпенсации ЭД предикторов ГТ и ОЖ III происходит мгновенно. Конфаундеры: ОЖ II и возраст 27–66 лет не влияют на ФВ, но повышают риск события КР на 111% и 121% соответственно (таблица) [21, 26, 40].

Согласно диаграммам К–М в исходе РП I–II у предикторов: АСБ/ТИМ, СД и АГ, курение, САР ССЗ совпадает длительность всех стадий ЭД, что, вероятно, даёт им возможность встраиваться в процессы друг друга на протяжении всех стадий в совместный эффект влияния. Возможно взаимодействие ФР РП на протяжении I–III стадии ЭД, совпадающих по длительности: курение, САР ССЗ, ГМЛЖ, ОЖ II, возраст 39–66 лет, АГ или ОЖ I, ДЛП, и также ГМЛЖ, КР на протяжении IV стадии ЭД. ФР РП имеют сильный эффект повреждения. Отказы 30,1% и более, кроме ФР: ОЖ II, ОЖ III, у которых умеренный негативный эффект. 1687 дней влияния предиктора МАУ формируют РП I–II в 100% случаев. Все ФР РП I–II не имеют II стадии ЭД, кроме МАУ и ОЖ III. Предикторы: СД, МАУ, АСБ/ТИМ не имеют III стадии ЭД. Декомпенсации ЭД у ФР РП: ОЖ II, ОЖ III формируется мгновенно. Конфаундер ГТ не формирует отказы, не разрушает ЭЦ, но повышает риск РП I–II на 59%. Конфаундинг курение не влияет на риск события, но повреждает эндотелий, формируя РП I–II в 38,79% [22, 24, 40]. Графики К–М, их описание,

а также другие количественные измерения изменений микрососудистого русла глаза, формирующихся возрастным фактором, показаны отдельно [53, 54].

Согласно диаграммам К–М, в исходе сСКФ у предикторов: ГТ, КР совпадает длительность I стадии ЭД, и, вероятно, ФР, усиливают негативные влияния друг друга при взаимодействии между собой. Не исключается взаимодействие на протяжении II стадии ЭД предиктора ГТ и II+III стадий ЭД предиктора КР между собой, так как их длительности также совпадают. Предиктор ГТ обладает слабым эффектом повреждения. Отказы 0,5%. Предиктор КР обладает сильным воздействием, сСКФ формируется в 100% случаев за 1718 дней его влияния на клетку (таблица). III стадия ЭД у предиктора ГТ отсутствует, переход в стадию декомпенсации ЭД происходит мгновенно. Конфаундеры АТ.АО и АГ не влияют на ФВ и отказы сСКФ, но повышают риск её события на 719% и 483% соответственно [20, 23, 40].

Кривые К–М в исходе ВСС показали, что повреждают эндотелий сердца только предикторы ЧПА и АГ. Остальные триггеры ВСС в единственном своём наличии повышают риск возникновения ВСС, но не разрушают эндотелий сердца, кроме ФР стресс, который ассоциирован с ВСС, но не оказывает влияние на рост риска и число «отказов» ВСС и возможно стабилизирует (торможение ↔ ускорение) биохимических превращений в клетке вариантами аддитивности и синергизма по типу челночного механизма [5, 6, 40, 42].

Кривые К–М, содержащие в себе все предикторы МАУ, КР, РП I–II, сСКФ, ВСС, то есть все связанные с этими событиями факторы, которые могут их приблизить или отдалить [51], показывают падение ФВ до более высокого значения, чем кривые К–М каждого триггера этих исходов в отдельности, что объясняется вкладом в суммарный эффект повреждения неизученных протективных факторов в развитие МАУ, КР, РП, сСКФ, ВСС и разными типами взаимодействия ФР между собой [40, 42] (рис. 1).

На рис. 4 и 5 стрелками, несущими в себе данные моделей статистического анализа, показано самостоятельное влияние / взаимодействие каждого предиктора / конфаундера кардиоренального континуума, их направленное действие, максимальную вероятность повреждения эндотелия в стадию субкомпенсации (t^3) и декомпенсации (t^4) ЭД в каждой точке континуума (ПОМ, ВСС) и многообразие возможного сочетанного воздействия факторов в каждом частном случае при их достижении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Совершенствование методологии, поиск перспективных направлений развития науки обеспечивают анализ и синтез знаний [55, 56]. В научной литературе анализ определяют как метод разделения объекта на части, синтез как способ собрать целое из функциональных частей посредством их связывания и размещения [46]. При изучении сложных систем анализ предшествует синтезу. Последний метод применяют для структурного построения абстрактной модели сложной системы из предварительно подготовленных функциональных модулей для последующего её изучения [46, 48, 49]. Для этого методом синтеза абстрактные модули ВСС и ХБП объединили в КРК (ВСС ↔ ХБП). Или ВСС ↔ сСКФ ↔ КР ↔ РП ↔ МАУ (рис. 2, 3 [48, 49]). Взаимоотношения нарушенного сердца и ХБП посредством КРС и (или) ренокардиального синдро-

ма (РКС), действуя в обоих направлениях, придают кардиоренальной системе устойчивый характер и по типу механизма *re-entry* замыкают патологический круг КРК [57, 58]. Раннее поражение почек начинается с МАУ [19, 25, 59]. Так как ФР ЧПА у РЛБ ЗабЖД был главным самостоятельным предиктором в исходе МАУ и определял поражение сердца, ВСС могла произойти по двум вариантам событий. 1-й вариант — через первичное поражение эндотелия почек и формирование РКС с максимальным проявлением повреждения эндотелиальной клетки в стадии декомпенсации ЭД. ЧПА $\rightarrow$ 2,63% МАУ $\rightarrow$ 15,24% $\leftrightarrow$ 100% РП $\rightarrow$ 58,12% $\leftrightarrow$ 27,10% КР $\rightarrow$ 100% $\leftrightarrow$ 100% сСКФ $\rightarrow$ 3,31% ВСС (рис. 2–5). Известна корреляция суммированной интенсивности ФР и выраженности ЭД. Она сохраняется в последующих клинических стадиях и участвует в формировании первоначальной ЭД и её более поздних вариантов [60, 61]. Поражённый организм превращается в ФР (рис. 1–5). Алкогольный латентный хронический гломерулонефрит проявляется МАУ, АГ и микрогематурией. Его обострения связаны с эксцессами ЧПА, снижением СКФ и утяжелением клиники [62]. Риск ССЗ возрастает с ростом МАУ, сопровождается ЭД [19, 25, 59, 63] и движением на следующий этап континуума ХБП: МАУ $\leftrightarrow$ РП. Изменения носят взаимообусловленный характер. Уровень МАУ коррелирует с толщиной сосудистой оболочки и сетчатки глаза [19, 22, 24, 25, 64]. Их проявления считают признаками почечной патологии и поражения микроциркуляторного русла (МЦР). МЦР почек и глаза анатомически сходно и отвечает сходными проявлениями в этих органах [65]. Прогрессирование ХБП сопровождается рост уровня КР в сыворотке крови, сСКФ и патологии МЦР глаза [21, 22, 24, 26, 66]. МАУ $\rightarrow$ 15,24% $\leftrightarrow$ 100% РП $\rightarrow$ 58,12% $\leftrightarrow$ 27,10% КР $\rightarrow$ 100% $\leftrightarrow$ 100% сСКФ. Полагается, что повышенный уровень КР в крови формирует сСКФ через ренальную гиперфильтрацию [20, 21]. И наоборот, при сСКФ компенсаторно усиливается канальцевая секреция КР и растёт его концентрация в крови [67, 68]. КР $\rightarrow$ 100% $\leftrightarrow$ 100% сСКФ. ФР САР ССЗ может предшествовать МАУ (САР ССЗ $\rightarrow$ 9,48% МАУ) [19, 25], КР (САР ССЗ $\rightarrow$ 16,91% КР) [21, 26] и РП (САР ССЗ $\rightarrow$ 70,05% РП I–II) [5, 6, 22, 24] и predispose к формированию ХБП у пациентов с врождённым малым числом нефронов [69] (рис. 2В, 3В, 4, 5). Это может иметь место у лиц с низкой массой тела при рождении [69, 70] или врождённой микроангиопатией, проявляющейся нарастанием МАУ, КР и сСКФ [71], что бывает у недоношенных детей [72] и (или) у лиц с генетической тромбофилией и поражением МЦР [73]. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является основной причиной острого повреждения почек у детей и причиной развития патологии почек в детском возрасте [74] и может быть причиной ВСС. У детей с ГУС в 100% случаев определяется полиморфизм генов системы свёртывания крови: *MTHFR* C677T, *FVLeiden* G1691A, *PTGG*20210A, *FGBG*(455)A, *ITGB3* (гликопротеина IIIa) C176T (L33P), *PAI-1* 4G(675)5G [75]. Тромботическая микроангиопатия представляет особый тип поражения мелких внутриорганных сосудов, преимущественно почечных. Генетическая тромбофилия влияет на тяжесть повреждения почек, активирует свёртывание крови внутри клубочков [76] и прогрессирует тромботическую микроангиопатию [75]. Описаны 5 атипичных случаев ГУС у новорождённых, обусловленных абсолютным дефицитом *vWF*-протеазы и наследственным дефектом этого фермента [77, 78], что может быть причиной ВСС у младенцев.

В целом организме специализированные функциональные системы тесно взаимосвязаны. Отклонение деятельности одной из систем организма приводит к реорганизации деятельности других с нею связанных функционально систем. Нарушение гармонии их взаимоотношений ведёт к дисфункции, а затем к патологии [79]. Так как РЛБ ЗабЖД изначально не имели заболеваний сердца, 2-й путь формирования ВСС возможен как острый КРС, проявляющийся внезапным ухудшением деятельности сердца с последующим острым повреждением почек, что может быть при остром коронарном синдроме [80], обусловленном латентным ЧПА [28, 81]. Разовое потребление большой дозы алкоголя в любом виде напитка является достоверным ФР ВСС [80]. Установлено, что у пациентов с алкогольной зависимостью на 3–5-й день после алкогольной детоксикации выявлялась высокая концентрация всех провоспалительных цитокинов, из которых наиболее выделяли фракции ИФН γ и ИЛ-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 [82], что указывает на длительный окислительный стресс, воспаление, ЭД, их персистенцию у пациентов регулярно ЧПА в опасной дозе [30]. При острой и хронической алкогольной интоксикации поступление этанола в организм инициирует образование активных форм кислорода, снижает продукцию релаксирующих эндотелийзависимых факторов, повышает концентрации вазоконстриктивных факторов и развитие ЭД [83]. При систематическом (один раз в неделю и чаще) [84] ЧПА ЭД приобретает постоянный характер со всеми её последствиями, поскольку ЭД вовлечена в патогенез и клиническое течение всех ССЗ и связана с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4], в том числе и ВСС [48, 49]. ФР ЧПА, обладая качеством «риска» — способностью преобразовать функцию в дисфункцию в патологию и обеспечивать движение к следующему событию КРК (таблица), имея существенные его количественные значения, замыкает патологический круг КРС, и, делая его непрерывным, способен привести к дисфункции и недостаточности изначально здоровые сердце и почки [49].

ЧПА $\rightarrow$ 2,63% МАУ $\rightarrow$ 15,24% $\leftrightarrow$ 100% РП $\rightarrow$ 58,12% $\leftrightarrow$ 27,10% КР $\rightarrow$ 100% $\leftrightarrow$ 100% сСКФ $\rightarrow$ 27,36% $\leftrightarrow$ 3,31% ВСС $\rightarrow$ 47,64% $\leftrightarrow$ ЧПА. Все остальные предикторы ВСС и ХБП также усугубляют состояние и приближают время ВСС. Скрининг-исследование [85] причин и паттерна потребления алкогольных напитков у спортсменов-профессионалов мужского пола показало наличие существенной их алкоголизации, отсутствие абсолютных абстинентов, предпочтение употреблять крепкие алкогольные напитки в объёме 401,7 $\pm$ 271,2 мл абсолютного этанола в месяц. Около 1/3 спортсменов ЧПА, 2–3 раза в неделю и больше 5 стандартных порций в день. Около 93% спортсменов-респондентов испытывали негативные последствия ЧПА. Анализируя публикации по теме ВСС, Р.В. Деев и соавт. указывают, что ВСС в спорте случается, как в общей популяции, так и с меньшей или большей частотой [86]. В структуре смертности спортсменов от всех причин в исследовании *B.J. Maron et al.* ВСС занимала 56% [87], что свидетельствует о том, что очевидно здоровые люди (такие, как спортсмены) редко умирают, но если это случается, то доля ВСС в структуре их смертности может достигать таких цифр.

В исследовании *B.J. Maron et al.* в 36% случаев ВСС была обнаружена кардиомиопатия [87], которая может быть и алкогольной. Для её формирования предполагают достаточное потребление этанола более 80 г в день в течение 5 лет [88]. ВСС, привлекая особое внимание врачей, спортсменов, тренеров и научного сообщества, считается одной из важных нерешённых проблем медицины спорта [86, 89]. Вместе с тем исследование *K. Shuval et al.* среди обширной группы взрослых показало, что больший уровень физической активности и увеличение потребления алкоголя существенно связаны [90]. Такие люди, возможно, ощущая резерв своего здоровья, считают, что могут позволить себе несколько больше. Каждый спортсмен и другие категории граждан должны быть информированы об опасной и безопасной дозе алкоголя. Феномен более высокого уровня смертности мужчин по сравнению с уровнем смертности женщин, известный как гендерный парадокс «здоровье–выживаемость», связывают с разным общим уровнем потребления алкоголя в гендерных группах [91, 92].

Вклад предикторов в деструктивные процессы в стадию субкомпенсации и декомпенсации ЭД в цепи событий континуума ВСС и ХБП, многообразие их сочетанного воздействия показаны на рис. 4, 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо продолжить исследование континуума внезапной сердечной смерти с целью выяснения, что возникает раньше: недостаточность сердца или почек, качественных и количественных значений эндотелиальной дисфункции на биохимическом и морфологическом уровнях на каждом этапе её развития, а также определения протективных факторов среды, смягчающих суммарные эффекты повреждения триггеров с целью их использования в восстановительных программах. Также для создания программного продукта точного персонализированного прогнозирования времени (даты) и вероятности наступления внезапной сердечной смерти и исходов любой природы.

На сегодня в профилактической стратегии внезапной сердечной смерти в приоритете должна быть диагностика нарушенной почки и главного предиктора внезапной сердечной смерти — чрезмерного потребления алкоголя, так как существующие способы выявления дисфункции сердца далеки от идеала.

Взаимообусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек в определённой непрерывной последовательности событий кардиоренального континуума приводит к кардиоренальному синдрому или ренокардиальному синдрому и внезапной сердечной смерти. Эти процессы на морфологическом и биохимическом уровне эндотелия сердца и почек сопровождаются динамически развивающимися нарушениями его функций в виде последовательных стадий: повышения синтетической активности, компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. Не исключается выпадение отдельных стадий в определённых исходах.

ВЫВОДЫ

1. Формирование эндотелиальной дисфункции при внезапной сердечной смерти, хронической болезни почек определяется воздействием факторов риска из любой периферической точки континуума и взаимообусловленным возвратным эффектом поврежде-

ния, исходящим от нарушенных органов-мишеней: глаз, сердца, крупных артерий и из самой дисфункциональной почки, дезорганизующих функцию эндотелия сопряжённого органа-мишени или связанных органов, вероятно, посредством механизма типа *re-entry*. Согласно Z-значениям анализа Каплана–Майера ($p < 0,05$), за 2021 день формирования снижения почечной функции максимальные дисфункциональные изменения в эндотелии сердца возникают с вероятностью 3,31%, которые взаимообусловлено с вероятностью 27,36% снижают скорость клубочковой фильтрации. Также уровень креатининемии выше нормы и снижение фильтрационной почечной функции взаимообусловлено с вероятностью 100% через дисфункциональные нарушения в эндотелии почки формируют появление друг друга. Вместе с тем повышенный уровень креатининемии с вероятностью 27,10% формируется патологией микроциркуляторного русла, а повышенный уровень креатининемии с вероятностью 58,12% взаимообусловлено патологически изменяет эндотелий микроциркуляторного русла. При взаимодействии с другими факторами, нарушающими функции эндотелия микроциркуляторного русла, прогрессирование его изменений в 100% стимулируется микроальбуминурией, а изменения микроциркуляторного русла при взаимодействии с другими триггерами микроальбуминурии с вероятностью 15,24% инициируют появление микроальбуминурии. Континуум хронической болезни почек является составляющей частью континуума внезапной сердечной смерти и включает в себя поражение микроциркуляторного русла. Согласно Z-значениям анализа Каплана–Майера ($p < 0,05$), при поражении эндотелия крупных артерий, аорты, гипертрофии левого желудочка изменения микроциркуляторного русла за 2021 день возникают с вероятностью 58,34%, 42,17%, 57,71%. Предпоследний триггер проявляется во взаимодействии с другими факторами нарушений функций эндотелия микроциркуляторного русла. Также гипертрофия миокарда левого желудочка и атерогенные изменения в аорте в качестве конфаундинг-эффекта соответственно способствуют росту креатининемии с вероятностью 22,67% и снижению фильтрационной почечной функции.

2. Формирование эндотелиальной дисфункции при внезапной сердечной смерти, хронической болезни почек зависит от конкретного набора триггерных факторов в каждом случае и определяется близостью предиктора к исходу, его самостоятельным воздействием или взаимодействием с другими факторами риска или его конфаундинг-эффектом. Также от обладания фактора рядом субклинических свойств: риском формирования исхода в количественном измерении — способностью осуществлять переход от функции к дисфункции к патологии и наступление следующего события континуума по мере продвижения к внезапной сердечной смерти и в противоположном направлении, усугубляя дисфункцию почки, а также эффектом повреждения ткани (клетки) органа-мишени различной мощности при разной экспозиции.

Наиболее опасным предиктором внезапной сердечной смерти, согласно Z-значениям анализа Каплана–Майера ($p < 0,05$, статистически значимо), является предиктор чрезмерного потребления алкоголя, вызывающий за 2021 день влияния с вероятностью 47,64% поражение эндотелия сердца и (или) почек с вероятностью 2,63% и замыкающий дисфункциональный

патологический круг кардиоренального синдрома, делающий его непрерывным посредством механизма типа *re-entry*.

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 в системе свёртывания крови. Согласно значимым Z-значениям анализа Каплана–Майера ($p < 0,05$), макси-

мальная вероятность повреждения микроциркуляторного русла 70,05% формируется за 2021 день влияния этого фактора. Нарушение функций эндотелия почек происходит с вероятностью 9,48 и 16,91% и проявляется в виде микроальбуминурии и креатининемии. В этих исходах отягощённая наследственность реализуется в качестве взаимодействующего фактора и конфаундинг-эффекта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Омельяненко М.Г., Шумакова В.А., Урусова Е.В., Манжос А.П. Дисфункция эндотелия как маркер прогрессирования хронической болезни почек. В кн.: Криштоп В.В. (ред.) *Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с нефункционными заболеваниями и травмами. Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции врачей Центрального федерального округа с международным участием, посвященной 85-летию Ивановской государственной медицинской академии* (Иваново, 23–24 ноября 2015 г.). Иваново: ИвГМА; 2015. с.131–132. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_25407312_33493935.pdf [Дата обращения 28.05.25 г.]
- Шумакова В.А., Омельяненко М.Г., Пахрова О.А., Гринева М.Р., Томилова И.К. Особенности гемореологии и системы NO-эндотелий у больных с хронической почечной недостаточностью. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2009;14(5):55.
- Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(2):48–52. <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52>
- 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.100.16.1899>
- Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. *Континуум внезапной сердечной смерти*. Хабаровск: ДВГМУ; 2017.
- Лазуткина А.Ю. Кардиореноцереброваскулярный континуум (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей & Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек). Хабаровск: ДВГМУ; 2019.
- Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med*. 2004;32(5 Suppl):S271–S279. PMID: 15118530 <http://doi.org/10.1097/01.ccm.0000129669.21649.40>
- Neil SG, De Vriese AS, Kluifmans LA, Mortier S, Den Heijer M, Blom HJ. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2004;50(8):911–916. PMID: 15704255
- Евдокименко А.Н. Ультразвуковые изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(11-5):639–647.
- Омельяненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров С.Б., Плеханов В.Г. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъёма сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2003;8(4):36–40.
- Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc Res*. 1999;45:572–579. PMID: 10690329 [http://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00152-2](http://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00152-2)
- Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1997;18(Suppl E):E19–29. PMID: 9402468 [http://doi.org/10.1016/S0195-668X\(97\)90005-1](http://doi.org/10.1016/S0195-668X(97)90005-1)
- Volpe M, Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35(Suppl 2):S45–S48. PMID: 10976781 <http://doi.org/10.1097/00005344-200000002-00011>
- Климов В.А. Стадии эндотелиальной дисфункции в фето-плацентарном комплексе при осложненном течении беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008;7(4):25–28.
- Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Бизенкова М.Н. Роль нарушения функциональной активности эндотелия в патогенезе хронического лимфолейкоза на различных стадиях его развития. *Фундаментальные исследования*. 2015;(1-6):1156–1160.
- Олгаев С.Т., Карибаев К.Р. Эндотелиальная дисфункция у больных раком желудка: зависимость от стадии образования. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2017;106(8):32–36.
- Zhang J, Bottiglieri T, McCullough PA. The Central Role of Endothelial Dysfunction in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med*. 2017;7:104–117. PMID: 28611784 <http://doi.org/0.1159/000452283>
- Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):4–6. <http://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200543>
- Лазуткина А.Ю. Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. *CardioComatika*. 2023;14(1):27–36. <http://doi.org/10.17816/C5321275>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Лазуткина А.Ю. Формирование и прогрессирование микроальбуминурии. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(6):562–576. <http://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2418>
- 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>
- Дзугкоев С.Г., Можеева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундаментальные исследования*. 2014;(4-1):198–204.
- 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.
- Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=89575> [Дата обращения 28.05.2025 г.]
- Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганиян Р.А., Кисляк О.М., и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6S2):2–64.
- Подзолков В.И., Перепеч Н.Б., Перепеч Е.В., Остроумова О.Д., Оганов Р.Г. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6 S2):1–32.
- Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). *Экология человека*. 2008;(6):58–68.
- Медицинская статистика. *Критерий Хи-квадрат Пирсона*. URL: <https://medstatistic.ru/methods/methods4.html> [Дата обращения 23.06.2025]
- Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017;(3):5–31.
- Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных. В кн.: StatSoft: Statistica. *Официальное руководство*: в 5 томах. StatSoft; 1995. Т. 3, Гл. 10. с. 3473–3554.
- Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцев В.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>
- DATAtab: *Online Statistics Calculator*. 2025. Available at: <https://datatab.net> [Accessed May 28, 2025].

39. Богущ Т.А., Башарина А.А., Романов И.П., Гришанина А.Н., Богущ Е.А., Щербаков А.М., и др. Иммунофлуоресцентный анализ экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа в ткани немелкоклеточного рака легкого. *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия*. 2024;65(3):218–227. <https://doi.org/10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-3-218-227>
40. 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>
41. 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: ТГМА; 2009.
42. 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.
43. Ласт Д.М. (ред.) *Эпидемиологический словарь*. [4-е изд.]. Москва: Глобус; 2009.
44. Черток В.М., Черток А.Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;(2):72–80.
45. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):88–102. <http://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>
46. Саттарова Ф.Ф. Категориальный аспект проблемы синтеза научного знания. *Актуальные вопросы современной науки*. 2010;(16):272–280.
47. Чернова И.М., Лукьянов М.М., Сердюк С.Е., Бойцов С.А. Особенности факторов риска, механизмов развития, клинического течения и поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией молодого возраста. *Системные гипертензии*. 2012;9(3):60–65.
48. 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>
49. 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>
50. 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>
51. Лант Т., Сесик М., Леонова В.П. (пер.) *Как описывать статистику в медицине*. Москва: Практическая медицина; 2011.
52. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S.; Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(1):7–17. PMID: 15643116 <http://doi.org/10.1097/00004872-200501000-00004>
53. 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>
54. Лазуткина А.Ю. Старение сетчатки глаза. Сообщение 2. *Национальный журнал Глаукома*. 2025;24(2):16–28. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-2-16-28>
55. Бабайлов В.К. *Теория метода*. Харків: ХНАДУ; 2011.
56. Бабайлов В.К. Анализ и синтез. *Бизнес-Информ*. 2012;(4):16–19.
57. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: Патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005;9(3):7–15.
58. Шутов А.М., Серов В.А. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? *Клиническая нефрология*. 2010;(1):44–48.
59. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром. *Русский медицинский журнал*. 2003;11(12):699–702.
60. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А. и др. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология*. 2012;(1):4–14.
61. 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.
62. Мухин Н.А. (ред.) *Нефрология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
63. Сигитова О.Н., Бикмухамметова Э.И., Надеева Р.А. Микроальбуминурия – диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(6):627–632.
64. 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: 32801434 <http://doi.org/10.5455/medarch.2020.74.191-194>
65. Balmforth C, van Bragt JJ, Ruijs T, Cameron JR, Kimmitt R, Moorhouse R, et al. Chorioretinal 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>
66. Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Чубарь Н.В., Никулич И.Ф., Гусаревич О.Г. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике микроангиопатических изменений сетчатки при хронической болезни почек (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии*. 2021;137(3):97–104. <http://doi.org/10.17116/oftalma202113703197>
67. Кутырина И.М. Лечение артериальной гипертензии при хронических заболеваниях почек. *РМЖ*. 1997;5(23):7.
68. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem*. 1991;37(5):695–700. PMID: 2032322
69. Коротаева Н.В., Настаушева 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>
70. 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.
71. Родригес Д.Э., Боброва Л.А., Козловская Н.Л., Столяревич Е.С. Тромботическая микроангиопатия у пациента с генетической формой тромбофилии как фактор риска прогрессирования IgA-нефропатии. *Клиническая нефрология*. 2017;(4):66–71.
72. 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>
73. Рогозина Л.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Фатенков О.В., Гиматдинова Г.Р., Хайретдинов Р.К. Атипичный гемолитико-уремический синдром в клинической практике. *Ульяновский медицинский биологический журнал*. 2023;(1):6–13. <http://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-6-13>
74. Байко С.В., Сукало А.В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей. *Нефрология и диализ*. 2016;18(4):404–414.
75. 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 28.05.25 г.]
76. Боброва Л.А., Козловская Н.Л., Шкарупо В.В. и др. Влияние генетической формы тромбофилии на клинико-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ*. 2010;(1):25–33.
77. Loirat C. Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects. *Arch Pediatr*. 2001;8(Suppl 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)
78. 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>
79. Макарова И.Н. Функциональные взаимоотношения и взаимоотношения различных систем в организме как основа реабилитации. *Физиотерапия, Бальнеология и Реабилитация*. 2008;(2):36–46.
80. Дракпина 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.
81. 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>
82. 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>
83. Чернов И.А., Кириллов Ю.А., Арешидзе Д.А., Козлова М.А., Макареца Л.А., Штемплевская 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>
84. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. Методические рекомендации №99/174 (утв. Минздравом РФ 14.03.2000). URL: https://meganorm.ru/mega_doc/norm/metodicheskie-rekomendacii/1/ekspress-diagnostika-skrining-khronicheskoy-alkogolnoy.html [Дата обращения 28.05.25 г.]
85. Медведев С.А., Зверев Ю.П. Распространённость употребления алкоголя и его негативных последствий среди спортсменов и игроков видов спорта. *Клиническая практика*. 2011;3(7):24–28.
86. Деев Р.В., Кадыхова А.И., Шилова М.А., Шарова Е.И., Федюшкина И.В., Кулемин Н.А., и др. Внезапная сердечная смерть у молодых

- спортсменов: результаты экзомного секвенирования. *Гены и клет-ки*. 2024;19(1):169–180. <https://doi.org/10.17816/gc569201>
87. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. *Circulation*. 2009;119(8):1085–1092. PMID: 19221222. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617>
 88. Domínguez F, Adler E, García-Pavía P. Alcoholic cardiomyopathy: an update. *Eur Heart J*. 2024;45(26):2294–2305. PMID: 38848133 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae362>
 89. Ларинцева О.С. К вопросу о внезапной сердечной смерти у спортсменов: анализ литературы за 2016 год. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2017;7(2):70–76. <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2017.2.70>
- ## REFERENCES
1. Omel'yanenko MG, Shumakova VA, Urusova EV, Manzhos AP. Disfunctiya endoteliya kak marker progressirovaniya khronicheskoy bolezni pochek. In: Krishtop VV. (ed.) *Aktual'nye voprosy profilaktiki, ranney diagnostiki, lecheniya i meditsinskoy reabilitatsii bol'nykh s neinfektsionnymi zabolevaniyami i travmami. Materialy III Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo konferentsii vrachev Tsentral'nogo federal'nogo okruga s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy 85-letiyu Ivanovskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii (Ivanovo, 23–24 noyabrya 2015 g.)*. Ivanovo: IvGMA Publ.; 2015:131–132. (In Russ.)
 2. Shumakova VA, Omel'yanenko MG, Pakhrova OA, Grineva MR, Tomilova IK. Osobennosti gemoreologii i sistemy NO-endoteliy u bol'nykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2009;14(S):55. (In Russ.)
 3. Makarova TP, Melnikova YuS. Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52>
 4. 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>
 5. Lazutkina AYU, Gorbunov VV. *Kontinuum vnezapnoy serdechnoy smerti*. Khabarovsk: DVGUM Publ.; 2017. (In Russ.)
 6. Lazutkina AYU. *Kardioresensibilizatsiya kontinuum (Kontinuum khronicheskikh obliteriruyushchikh zabolevaniy arteriy nizhnikh konechnostey i Vozvrashchenie k vnezapnoy serdechnoy smerti i khronicheskoy bolezni pochek)*. Khabarovsk: DVGUM Publ.; 2019. (In Russ.)
 7. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med*. 2004;32(5 Suppl):S271–S279. PMID: 15118530 <http://doi.org/10.1097/01.ccm.0000129669.21649.40>
 8. Heil SG, De Vriese AS, Kluijtmans LA, Mortier S, Den Heijer M, Blom HJ. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor. (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2004;50(8):911–916. PMID: 15704255
 9. Evdokimenko AN. Ultrastructural Changes of Endothelium in Unstable Atherosclerotic Plaques of Carotid Sinus. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;(11–5):639–647. (In Russ.)
 10. Omel'yanenko MG, Sukhovey NA, Nazarov SB, Plekhanov VG. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Non-St-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome in Subjects Under 55 Years of Age. *Russian Journal of Cardiology*. 2003;(4):36–40. (In Russ.)
 11. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc Res*. 1999;45:572–579. PMID: 10690329 [http://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00152-2](http://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00152-2)
 12. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1997;18(Suppl E):E19–29. PMID: 9402468 [http://doi.org/10.1016/s0195-668x\(97\)90005-1](http://doi.org/10.1016/s0195-668x(97)90005-1)
 13. Volpe M, Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35(Suppl 2):S45–S48. PMID: 10976781 <http://doi.org/10.1097/00005344-200000002-00011>
 14. Klimov VA. Stages of Endothelial Dysfunction in the Fetoplacental Complex in a Complicated Course of Pregnancy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2008;7(4):25–28. (In Russ.)
 15. Zhevak TN, Chesnokova NP, Shelekhova TV, Bizenkova MN. The Role of Endothelial Functional Activity Disturbances in Pathogenesis of Different Stages of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Fundamental research*. 2015;(1–6):1156–1160. (In Russ.)
 16. Olzhaev ST, Karibaev KR. Endothelial Dysfunction in Patients With Stomach Cancer: Dependence on the Stage of Malignant Neoplasm. *Vestnik NovSU*. 2017;106(8):32–36. (In Russ.)
 17. Zhang J, Bottiglieri T, McCullough PA. The Central Role of Endothelial Dysfunction in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med*. 2017;7:104–117. PMID: 28611784 <http://doi.org/10.1159/000452283>
 18. Boytsov SA, Drapkina OM. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(1):4–6. (In Russ.) <http://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200543>
 19. Lazutkina AYU. 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>
 20. Lazutkina AYU. 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>
 21. Lazutkina AYU. Predictors of creatininemia 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>
 22. Lazutkina AYU. 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>
 23. Lazutkina AYU. 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>
 24. Lazutkina AYU. Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors. *Atherosclerz*. 2023;19(4):385–403. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403>
 25. Lazutkina AYU. Formation and progression of microalbuminuria. *Arterial Hypertension*. 2024;30(6):562–576. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2418>
 26. Lazutkina AYU. 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>
 27. Dzugkoev SG, Mozhayeva IV, Takoeva EA, Dzugkoeva FS, Marghieva OI. Mechanisms of Development of Endothelial Dysfunction and Prospects of Correction. *Fundamental Research*. 2014;(4–1):198–204. (In Russ.)
 28. Lazutkina AYU. *Prognostirovanie serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i ikh iskhodov u rabotnikov lokomotivnykh brigad Zabaykal'skoy zheleznoy dorogi (Rezultaty 6-letnego prospektivnogo nablyudeniya)*: Cand. Med. Sci. Diss. Synopsis. Chita, 2017. (In Russ.)
 29. *Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF No 796 ot 19.12.2005 g. (s izm. 27.04.2017) "Ob utverzhenii perechnya meditsinskikh protivopokazaniy k rabotam, neposredstvenno svyazannym s dvizheniem poezdov i manevrovoy raboty"*. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_58500/f0ca5541a658851d6c5a04944682c9122df037f4/ [Accessed May 28, 2025]
 30. Britov AN, Pozdnyakov YuM, Volkova EG, Drapkina OM, Eganyan RA, Kislyak OM, et al. Natsional'nye rekomendatsii po kardiiovaskulyarnoy profilaktike. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6S2):2–64. (In Russ.)
 31. Podzolkov VI, Perepech NB, Perepech NB, Oshchepkova EV, Ostroumova OD, Oganov RG, et al. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii. Rossiyskie rekomendatsii (tretiy peresmotr). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6 S2):1–32. (In Russ.)
 32. Grijbovski AM. Analysis of Nominal Data (Independent Observations). *Human Ecology*. 2008;(6):58–68. (In Russ.)
 33. Meditsinskaya statistika. *Kriteriyi Khi-kvadrat Pirsona*. (In Russ.) Available at: <https://medstatistic.ru/methods/methods4.html> [Accessed Jun 23, 2025]
 34. 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.)
 35. Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, Grijbovski AM. Application of the multivariable linear regression analysis in healthcare using SPSS software. *Science & Healthcare*. 2017;(3):5–31. (In Russ.)
 36. 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.)
 37. Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva 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>
 38. *DATAtab: Online Statistics Calculator*. 2025. Available at: <https://datatab.net> [Accessed May 28, 2025].

39. Bogush TA, Basharina AA, Romanov IP, Grishanina AN, Bogush EA, Scherbakov AM, et al. Immunofluorescence analysis of estrogen receptors alpha expression in non-small cell lung cancer tissue. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2024; 65(3): 218–227. (In Russ.)
40. Lazutkina AYU. 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>
41. Kornysheva EA, Platonov DYU, Rodionov AA, Shabashov AE. *Epidemiologiya i statistika kak instrumenty dokazatel'noy meditsiny*. 2nd ed., rev. and add. Tver': TGMA Publ.; 2009. (In Russ.)
42. 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.)
43. Last JM (ed.). *A Dictionary of Epidemiology*. 4th ed. Oxford University Press; 2000. [Russ. Ed: Last DM (ed.). *Epidemiologicheskiy slovar'*. 4-e izd. Moscow: Globus Publ.; 2009]
44. Chertok VM, Chertok AG. Regulatory capacity of the brain capillaries. *Pacific Medical Journal*. 2016;(2):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/1609-1175.2016.2.72>
45. Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional Heterogeneity of the Endothelium (the Review). *Arterial Hypertension*. 2017;23(2):88–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>
46. Sattarova FF. Kategorial'nyy aspekt problemy sinteza nauchnogo znaniya. *Aktual'nye voprosy sovremennoy nauki*. 2010;(16):272–280. (In Russ.)
47. Chernova IM, Loukianov MM, Serdyuk SE, Boytsov SA. Features of the risk factors, mechanisms of development, clinical manifestations and target organ damage in young hypertensive patients. *Systemic Hypertension*. 2012;9(3):60–65. (In Russ.)
48. 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>
49. Lazutkina AYU. The Sudden Cardiac Death Continuum. Message 2. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2025;14(1):23–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-23-36>
50. 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>
51. Lang TA, Sedic M. *How to report statistics in medicine*. 2nd ed. Philadelphia: American college of physicians; 2006. [Russ. Ed.: Lang T, Sesik M, Leonova VP (tr.) *Kak opisyyvat' statistiku v meditsine*. Moscow: Prakticheskaya meditsina Publ.; 2011]
52. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S.; Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(1):7–17. PMID: 15643116 <http://doi.org/10.1097/00004872-200501000-00004>
53. 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>
54. Lazutkina A.Yu. Aging of the retina. Report 2. *National Journal Glaucoma*. 2025;24(2):16–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2025-24-2-16-28>
55. Babaylov VK. *Teoriya metoda*. Kharkiv: KhNADU Publ.; 2011. (In Russ.)
56. Babailov VK. Analysis and Synthesis. *Business Inform*. 2012;(4):16–19. (In Russ.)
57. 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>
58. Shutov AM, Serov VA. Cardiorenal continuum or cardiorenal syndrome? *Clinical Nephrology*. 2010;(1):44–48. (In Russ.)
59. Kobalava ZhD, Dmitrova TB. Kardiorenal'nyy sindrom. *RMJ*. 2003;11(12):699–702. (In Russ.)
60. Komarov AL, Shakhmatova OO, Ilyushchenko TA, Dzhililova 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.)
61. 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.)
62. Mukhin NA (ed.). *Nefrologiya*. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2009. (In Russ.)
63. Sigitova ON, Bikmuhammetova 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>
64. 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: 32801434 <http://doi.org/10.5455/medarch.2020.74.191-194>
65. Balmforth C, van Bragt JJ, Ruijs T, Cameron JR, Kimmitt R, Moorhouse R, et al. Chorioretinal 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>
66. 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>
67. Kutyrina IM. Lechenie arterial'noy gipertonii pri khronicheskikh zabolevaniya pochech. *RMJ*. 1997;5(23):7. (In Russ.)
68. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem*. 1991;37(5):695–700. PMID: 2032322
69. 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>
70. 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(3):5–12. (In Russ.)
71. 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.)
72. 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>
73. Rogozina LA, Davydkin IL, Danilova OE, Fatenkov OV, Gimatdinova GR, Khayretidinov RK. Atypical hemolytic-uremic syndrome: A case study. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023;(1):6–13. (In Russ.). <http://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-1-6-13>
74. Baiko SV, Sukalo AV. Risk factors for poor outcome of hemolytic uremic syndrome in children. *Nephrology and Dialysis*. 2016;18(4):404–415. (In Russ.)
75. 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 May 28, 2025]
76. Bobrova LA, Kozlovskaya NL, Shkarupov 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.)
77. Loirat C. Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects. *Arch Pediatr*. 2001;8(Suppl 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)
78. 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>
79. 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.)
80. Drapkina OM, Drozdova LYU, Kalinina AM, Ipatov PV, Egorov VA, Ivanova ES, et al. *Organizatsiya provedeniya profilakticheskogo meditsinskogo osmotra i dispanserizatsii opredelennykh grupp vrozlogo naseleniya*. 2nd ed. Moscow: FGBU «NMITs TPM» Minzdrava Rossii Publ.; 2020. (In Russ.)
81. Lazutkina AYU. 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>
82. 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>
83. 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>
84. *Ekspress-diagnostika (skrining) khronicheskoy alkogol'noy intoksikatsii u bol'nykh somaticheskogo profilya. Metodicheskie rekomendatsii No 99/174 (utv. Minzdravom RF 14.03.2000)*. (In Russ.). Available at: https://meganorm.ru/mega_doc/norm/metodicheskie-rekomendatsii/1/ekspress-diagnostika_skrining_khronicheskoy_alkogolnoy.html [Accessed May 28, 2025]
85. 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.)

86. Deev RV, Kadykova AI, Shilova MA, Sharova EI, Fedyushkina IV, Kulemin NA, et al. Sudden cardiac death in young athletes: exome sequencing results. *Genes & cells*. 2024;19(1):169–180. <https://doi.org/10.17816/gc569201>
87. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. *Circulation*. 2009;119(8):1085–1092. PMID: 19221222. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617>
88. Domínguez F, Adler E, García-Pavía P. Alcoholic cardiomyopathy: an update. *Eur Heart J*. 2024;45(26):2294–2305. PMID: 38848153 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae362>
89. Larintseva O. Sudden cardiac death in athletes: literature review of 2016. *Sports Medicine: Research and Practice*. 2017;7(2):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2017.2.70>
90. Shuval K, Leonard D, Chartier KG, Barlow CE, Fennis BM, Katz DL, et al. Fit and Topsy? The Interrelationship between Cardiorespiratory Fitness and Alcohol Consumption and Dependence. *Med Sci Sports Exerc*. 2022;54(1):113–119. PMID: 34431829 <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002777>
91. Razvodovsky YuE, Zotov PB. Alcohol as a Factor of Gender Gap in All-Cause Mortality in Russia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;3(100):16–20. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3\(100\)-16-20](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3(100)-16-20)
92. Razvodovsky YuE, Zotov PB. Alcohol Consumption and Gender Gap in All-Cause Mortality in Russia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019;1(102):56–61. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-1\(102\)-56-61](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-1(102)-56-61)

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 3

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

BACKGROUND Endothelial dysfunction (ED), formed under the influence of risk factors (RF), is the leading link in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD), sudden cardiac death (SCD). The study of SCD as a consistently progressive ED reveals the mechanisms of SCD formation, its prognosis and prevention.

AIM OF STUDY To determine the dynamics of ED progression under the influence of each predictor in the chain of events of the continuum of SCD using the example of a group of initially healthy 7,959 male workers of locomotive crews of the Transbaikal Railway aged 18–66 years.

MATERIAL AND METHODS Based on the data of a 6-year observation of a natural group of 7,959 men, predictors of microalbuminuria (MAU), creatininemia (CR), reduced glomerular filtration rate (rGFR), retinopathy (RP), and SCD were determined for 22 positions. A 2×2 table, survival analysis, and multivariate analysis were used, and the relative risk (RR) of RF was estimated, which made it possible to construct a chronic kidney disease (CKD) continuum from the prepared symptomatic blocks: MAU, RP, CR, rGFR using the synthesis method, to which the rGFR 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 adding predictors to the SCD continuum were determined. The Kaplan–Meier (K–M) curves determined the time of SCD, stages of ED, and the effect of damage to RF.

RESULTS The formation of SCD can occur from RFs from any point of the SCD continuum and depends on their set, proximity of the RF to the outcome, its impact and (or) interaction with other predictors. The most dangerous RF of SCD is excessive alcohol consumption (EAC), causing damage to the heart and (or) kidneys, forming a dysfunctional circle of re-entry SCD, forming cardiorenal syndrome (CRS) with the magnitude of damage to tissues of target organs in a sequential chain of SCD events: EAC→2,63%MAU15,24%↔100%RP58,12%↔27,10%CR100%↔100%rGFR27,36%↔3,31%SCD47,64%←EAC. All other risk factors for SCD and CKD also worsen the condition and bring the SCD closer.

CONCLUSION Further study of the continuum of sudden cardiac death is needed to determine whether cardiac or renal involvement is primary.

Keywords: alcohol, chronic kidney disease, continuum, sudden cardiac death, endothelial dysfunction, forecasting, cardiorenal syndrome

For citation Lazutkina AYU. The Sudden Cardiac Death Continuum. Message 3. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(2):294–310. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-2-294-310> (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 14.08.2024

Accepted on 24.03.2025

Поступила в редакцию 04.02.2024

Рецензирование завершено 14.08.2024

Принята к печати 24.03.2025