

Метод определения экспозиции латентного чрезмерного потребления алкоголя в коллективах операторских профессий, влияние этого фактора на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Лазуткина А. Ю.

к.м.н., ведущий инспектор-врач, отдел организации медицинской помощи¹; м.н.с.²
ORCID: 0000-0003-3024-8632

1 – Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД», Хабаровск, Российская Федерация

2 – Научно-исследовательский институт физической культуры и спорта. ФГБОУ ВО «Дальневосточная государственная академия физической культуры» Министерства спорта Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Лазуткина Анна Юрьевна; e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Актуальность. Существует проблема скрытого потребления алкоголя в группах отдельных профессий (работников локомотивных бригад) несмотря на то, что допуск к поездной работе осуществляет врачебно-экспертная комиссия и работники проходят обязательную алкометрию. Чрезмерное потребление алкоголя в дозе выше безопасной влияет на смертность, сердечно-сосудистую заболеваемость работников и безопасность движения поездов. Экспозиция латентного чрезмерного потребления алкоголя, способная вызвать сердечно-сосудистые заболевания остается неизвестной. **Цель.** Выяснить влияние латентного чрезмерного потребления алкоголя на сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность работников локомотивных бригад. Определить экспозицию этого фактора в группе наблюдения. **Материалы и методы.** На материале исследования 2008-2013 г. натуральной группы изначально здоровых 7959 мужчин, работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги 18-66 лет многомерным статистическим анализом были установлены предикторы острого коронарного синдрома, мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, внезапной сердечной смерти. Сердечно-сосудистые заболевания имели общий предиктор чрезмерное потребление алкоголя. Его качества как скрининг-теста были оценены методом контроля качества проверяемого диагностического теста с бинарными исходами. Посредством определения чувствительности выяснили экспозицию этого фактора в группе наблюдения. **Результаты.** Латентное чрезмерное потребление алкоголя в экспозиции 0,03; 0,10; 0,13 и более 0,24 части распространенности фактора от общего объема $n=7959$ выборки способствовало возникновению ишемической болезни сердца, мозгового инсульта, острого коронарного синдрома и внезапной сердечной смерти. Кардиocereбральная заболеваемость латентно чрезмерно потребляющих алкоголь работников и смертность от всех причин были 1,6% и 1,2%. Острые сердечно-сосудистые заболевания – 0,7%. **Заключение.** Необходимо проводить мониторинг скрытого чрезмерного потребления алкоголя у работников локомотивных бригад. Полученные данные можно использовать при планировании объема профилактических мер и медицинской помощи в популяции работников локомотивных бригад или в других социально значимых группах населения, а также в научных исследованиях с целью выяснения влияния латентного чрезмерного потребления алкоголя на возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: алкоголь, работники локомотивных бригад, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, скрининг-тестирование

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-25-44

Для цитирования: 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

Актуальность

Разовое одномоментное употребление большой дозы алкоголя в любом виде напитка является достоверным фактором риска мозгового инсульта (МИ), внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Однако Ветлугиной Т.П. и соавт. установлено, что у пациентов с алкогольной зависимостью на 3-5 день после алкогольной детоксикации определяется высокая концентрация всех провоспалительных цитокинов. Из них наиболее выделялись фракции ИФН γ и ИЛ-17. Остальные цитокины превышали концентрацию контроля в 2-6 раз. Через 2 недели стандартной антиалкогольной терапии цитокиновый профиль у пациентов не изменялся, и их концентрация была по-прежнему высокой [2], что указывает на длительный окислительный стресс, воспаление и их частое воспроизведение или персистенцию у пациентов систематически потребляющих алкоголь в чрезмерных дозах. По данным Чернова И.А. и соавт. при острой и хронической алкогольной интоксикации поступление этанола в организм инициирует образование активных форм кислорода, снижает продукцию эндотелийзависимых расслабляющих факторов, повышает концентрации эндотелийзависимых спазмирующих факторов и формирует эндотелиальную дисфункцию [3]. При систематическом злоупотреблении алкоголем дисфункция эндотелия принимает постоянный характер и сопровождается патологическими нарушениями, происходящими из этих расстройств, так как она является одним из основных звеньев патогенеза и клинического течения всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ассоциирована с риском последующих неблагоприятных кардиоваскулярных событий [4]. В исследовании Пронина С.В. и соавт. показана проблема латентного потребления алкоголя в дозе, превышающей безопасную, в группе работников локомотивных бригад и связь этого фактора с нарушениями функций их сердечно-сосудистой системы [5]. Остается неясным влияние указанного фактора на сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность этой категории работников, так как данные показатели их здоровья связаны с безопасностью перевозочного процесса на железнодорожном транспорте. На сегодня неизвестно, под влиянием какой экспозиции (дозы) чрезмерного потребления алкоголя (ЧПА) формируются конкретные ССЗ, неизвестен и метод ее определения на уровне популяции.

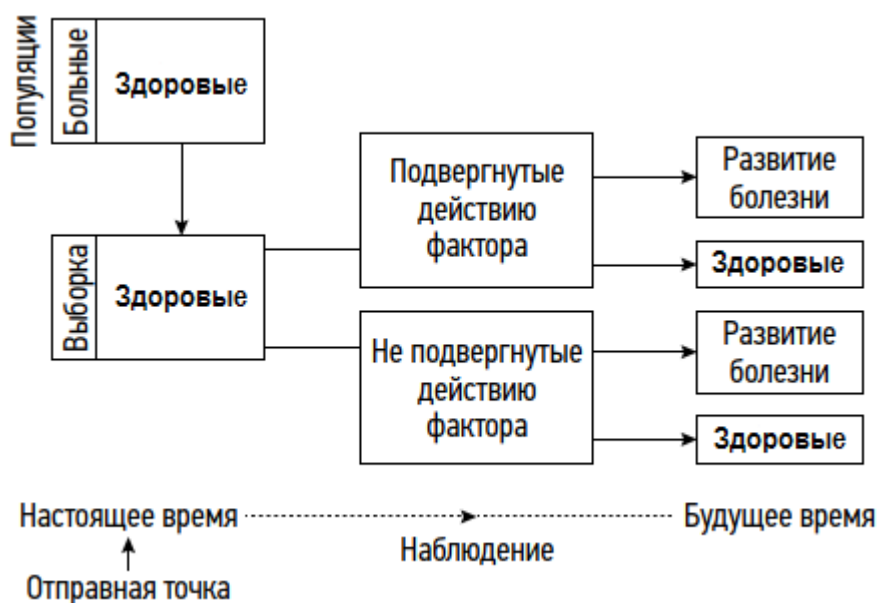
Цель

На примере коллектива работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги выяснить влияние латентного чрезмерного потребления алкоголя на сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность. Определить экспозицию этого фактора риска (ФР) в группе наблюдения.

Материалы и методы

Проспективное наблюдение изначально здоровых 7959 работников локомотивных бригад 18-66 лет на Забайкальской железной дороге проводилось в 2008-2013 г. силами 14 негосударственных учреждений здравоохранения. Работники, согласно критериям отбора – требованиям приказа [6] были исходно без сердечно-сосудистых заболеваний, кроме гипертонической болезни 1 степени 1-2 стадии. Во время врачебно-экспертных комиссий, по критериям рекомендаций 2008 г. и 2011 г. РМОАГ и ВНОК [7,8], им выявляли факторы риска ССЗ: факт курения, повышенную массу тела, артериальное давление $\geq 140/90$, нарушения липидного, углеводного обменов, чрезмерное потребление алкоголя, психосоциальный стресс, определяли возраст, поражения органов-мишеней: сердца, почек, глаз, магистральных артерий по 22 позициям и отслеживали все конечные исходы у респондентов. Из исследования респонденты выбывали в случае увольнения, смерти, несоответствия уровня здоровья критериям приказа [6]. В 2008 г. наблюдали 7959; 2009 г. – 7851; 2010 г. – 7141; 2011 г. – 6817; 2012г. – 6016; 2013г. – 5722 работников локомотивных бригад. Возраст респондентов в начале и в конце наблюдения был $35,7 \pm 10,6$ и $38,6 \pm 10,3$ лет [9]. Подробное описание исследования работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге представлено в публикациях [9-12]. Наше исследование включало отслеживание множества клинико-социальных параметров в естественной однородной изначально здоровой популяции мужчин трудоспособного возраста, что сделало возможным до сих пор извлекать из него новые знания. Интерпретация собранных и обработанных числовых данных в контексте исследуемой проблемы с разным исследовательским подходом является наиболее сложным и самым значимым этапом формирования новых содержательных открытий, понятных выводов и ценных суждений [13].

Рис. 1. Дизайн когортного исследования 2008-2013 года работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги [14].



Предмет данной статьи – чрезмерное потребление алкоголя – определяли анкетированием и учитывали при превышении безопасной дозы тестируемым [8]. Этот фактор объединял все установленные ССЗ своим присутствием в каждом наборе предикторов ССЗ и предшествовал их появлению. Предикторы ССЗ, в их числе чрезмерное потребление алкоголя, были определены многомерным статистическим анализом посредством сравнения распространенности всех выявленных факторов риска, поражений органов-мишеней в группе наблюдения между работниками, имевшими и не имевшими указанные выше ССЗ. Применяли таблицу 2×2, многофакторную пошаговую регрессию, модели Каплана-Майера, пропорционального риска Кокса, оценивали относительный риск и предсказательную способность всех предикторов ССЗ методом проверяемого диагностического теста с бинарными исходами в качестве скрининг-тестов [15]. Последний метод мы впервые использовали как инструмент для определения экспозиции фактора риска на уровне популяции.

В соответствии с указанной методикой оценивают прогностическую ценность скрининг-теста *параметрами точности и прогностичности*, сравнивая его результат с эталонным диагностическим тестом, безошибочно определяющим наличие или отсутствие заболевания у пациента. Диагностическим тестом (Т) именуют оцениваемый на предсказательную способность метод диагностики важного заболевания или, как в нашем случае, фактор латентного ЧПА с его влиянием на пациента, который у обследуемого может быть в двух значениях: $T^{ЧПА+}$ – фактор «есть» или $T^{ЧПА-}$ – фактор «отсутствует», называемые «позитивом» и «негативом» соответственно. Заболевание у пациента может реализоваться в два противоположных исхода «есть» или «нет» – (ССЗ⁺) и (ССЗ⁻). Для оценки скрининг-теста проводят сравнение испытавшей и не испытавшей влияние ФР группы на частоту выявления в них заболевания. Сравнение проводится в таблице перекрестной классификации 2×2, куда в абсолютных цифрах вносят частоты взаимоисключающих значений изучаемого бинарного исхода обеих групп. В строках отмечают испытанных (экспонированных) и не испытанных (неэкспонированных) скрининг-тестом участников. В столбцах показывают возможные у них исходы. Каждый обследуемый включается только в одну из групп, потому как он может иметь только один из возможных исходов. «Позитивы» и «негативы» скрининг-теста могут сочетаться 4-мя комбинациями с исходом болезни: $T^{ЧПА+}CCZ^{+}$ – истинный «позитив», $T^{ЧПА+}CCZ^{-}$ – ложный «позитив», $T^{ЧПА-}CCZ^{+}$ – ложный «негатив», $T^{ЧПА-}CCZ^{-}$ – истинный «негатив». Их количество в таблице сопряженности 2×2 обозначено: a, b, c, d. Методика оценки проверяемого диагностического теста (скрининг-теста) показана в табл. 1 [15].

Параметры *точности и прогностичности* диагностического теста, оценивающие его способность определять и прогнозировать интересующий исход, образуют по четыре параметра. Две пары инверсий *точности*: *чувствительность (Se)* и *контр-чувствительность (coSe)*, *специфичность (Sp)* и *контр-специфичность (coSp)*. Две пары

инверсий прогностичности: прогностичность «позитивов» (PPV) и контр-прогностичность «позитивов» ($coPPV$), прогностичность «негативов» (NPV) и контр-прогностичность «негативов» ($coNPV$). Показатели измеряются долями (f) как отношение части к целому объему совокупности или их можно представить процентами [17,18]. Информативные способности показателей указаны в примечании к табл. 2 [15].

Таблица 1. Таблица 2x2 проверяемого диагностического скрининг-теста

Группы	Эталонный диагностический тест		Всего в группе
	Результат		
	ССЗ [+]	ССЗ [-]	
Экспонированные ЧПА [+]	Истинный «позитив» a T ^{ЧПА+} ССЗ ⁺	Ложный «позитив» b T ^{ЧПА+} ССЗ ⁻	T ^{ЧПА+} P(T ^{ЧПА+}) a+b
	Распространенность «позитивов» в исходе		
	P(T ^{ЧПА+} ССЗ ⁺)	P(T ^{ЧПА+} ССЗ ⁻)	
Неэкспонированные ЧПА [-]	Ложный «негатив» c T ^{ЧПА-} ССЗ ⁺	Истинный «негатив» d T ^{ЧПА-} ССЗ ⁻	T ^{ЧПА-} P(T ^{ЧПА-}) c+d
	Распространенность «негативов» в исходе		
	P(T ^{ЧПА-} ССЗ ⁺)	P(T ^{ЧПА-} ССЗ ⁻)	
Всего в исходе	Распространенность исхода (болезни) в группе наблюдения		1 n
	ССЗ ⁺ Prev = P(ССЗ ⁺) a+c	ССЗ ⁻ (1– Prev = P(ССЗ ⁻) b+d	

Примечание. a, b, c, d – численности исходов; ССЗ – определяемое сердечно-сосудистое заболевание, $T^{ЧПА}$ – тест (в нашем случае латентное ЧПА – фактор риска определяемого ССЗ); [+] – положительный результат эталонного диагностического теста или сравниваемого с ним скрининг-теста; [-] – отрицательный результат эталонного диагностического теста или сравниваемого с ним скрининг-теста; $CCЗ^+$ – наличие определяемого ССЗ у тестируемого согласно эталонному диагностическому тесту, $CCЗ^-$ – отсутствие определяемого ССЗ у тестируемого согласно эталонному диагностическому тесту; $T^{ЧПА+}$ – «позитив», положительный скрининг-тест латентного ЧПА; $T^{ЧПА-}$ – «негатив», отрицательный скрининг-тест латентного ЧПА; $Prev$; (P) – распространённость определяемого ССЗ. $Prev$; (P) определяется программой DiagStat [16] автоматически при введении данных исследования, как доля лиц с определяемым ССЗ среди всех прошедших обследование в группе: $f(CCЗ^+) = (a+c)/n$

Параметры *точности* и *прогностичности* взаимозависимы. Это их качество исследуется *отношениями правдоподобий*: *отношением правдоподобий для «позитивов» ($LR[+]$)* изучаемого ССЗ и *отношением правдоподобий для «негативов» ($LR[-]$)* изучаемого ССЗ и их инвертированными результатами. Отношения правдоподобий и их антиподы оцениваются вероятностью шансов «за» или «против».

Параметры чувствительности (Se), специфичности (Sp) и отношений правдоподобий для «позитивов» ($LR[+]$) и «негативов» ($LR[-]$) на их значимость оцениваются включением или не включением в их 99% доверительный интервал неинформативных значений, указанных в методике [15]. Если неинформативное значение, установленное методикой, входит в доверительный интервал показателей скрининг-теста, то результат скрининг-теста считают неинформативным. Прогностичность «позитивов» (PPV), прогностичность

«негативов» (*NPV*) также оценивают на значимость сравнением их 99% доверительного интервала и 99% доверительного интервала $Prev;(P)$ – распространенности ССЗ, который программа метода [16] рассчитывает автоматически. Если они перекрываются, то значение определяемого показателя скрининг-теста считают незначимым (неинформативным) [15]. При вынесении управленческого решения следует ориентироваться на значимые результаты как «позитивов» *прогностичности (PPV)*, так и «негативов» *прогностичности (NPV)* и их гарантии вероятности возникновения или отсутствия ССЗ в группе наблюдения в диапазоне вероятности, измеренной в процентах.

Результаты

За 2008-2013 г. диагностировали: 15 случаев ВСС, частота на 1000: 2009 г. – 0,50; 2010 г. – 0,28; 2011 г. – 0,29; 2012 г. – 0,16, 2013 г. – 1,04.

22 случая острого коронарного синдрома (ОКС) без фатального исхода. Частота ОКС у работников локомотивных бригад на 1000: 2008 г. – 0,12; 2009 г. – 0,89; 2010 г. – 0,98; 2011 г. – 0,73; 2012 г. – 0,33.

70 случаев ИБС. Частота ИБС у работников на 1000 была: 2008 г. – 0,12; 2009 г. – 2,29; 2010 г. – 2,80; 2011 г. – 1,32; 2012 г. – 1,32; 2013 г. – 2,44.

19 случаев МИ, 4 из них были фатальными. Их частота на 1000 была: 2009 г. – 0,12; 2010 г. – 0,28; 2011 г. – 0,14.

15 случаев нефатального МИ, что на 1000 составило: 2009 г. – 0,38; 2010 г. – 0,70; 2011 г. – 0,29; 2012 г. – 0,66; 2013 г. – 0,18 [10-12].

Так как фактор латентного ЧПА по данным многомерного анализа являлся предиктором всех вышеназванных ССЗ, результаты его исследования методом проверяемого диагностического теста с бинарными исходами сгруппировали в табл. 2 для сопоставления. Сравнения его оценок в разных сердечно-сосудистых исходах показали различия почти по всем параметрам. Наибольшие различия имели показатели *чувствительности (Se)* – распространенности ФР среди лиц с установленным ССЗ (табл. 1, 2), *прогностичности «позитивов» (PPV)* – диапазона вероятности возникновения ССЗ, а также повышения апостериорных шансов в пользу наличия ССЗ (*LR[+]*) против исключения его скрытого течения у респондентов после получения положительного результата скрининг-теста (табл. 2). Эти показатели также возрастали при влиянии фактора ЧПА на сердце в зависимости от тяжести ССЗ. Насколько предиктор ЧПА инвазивен и различается в сердечно-сосудистых исходах видно на рис. 3-7. Разница, вероятно, определяется его экспозицией, способностью к самореализации в исходах ВСС и ОКС, свойствами конфаундера в исходах МИ и ИБС, а также гетерогенностью эндотелия даже в пределах одного органа.

За время наблюдения в коллективе работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге зафиксировали 98 случаев смерти от всех причин. Средний возраст умерших определили в $36,2 \pm 9,96$ лет.

Рис 2. Структура смертельных исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги, установленных за 2008-2013 г. наблюдения [10]



Таблица 2. Результаты проверяемого диагностического теста предиктора сердечно-сосудистых заболеваний «латентного чрезмерного потребления алкоголя» у работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге [19-21]

ССЗ	Se	Sp	Вероятность возникновения / отсутствия ССЗ				Отношение правдоподобий	
			PPV – ЧПА ⁺		NPV – ЧПА ⁻		LR[+]	LR[-]
			PPV	coPPV	NPV	coNPV		
ВСС	0,24	0,99	0,5-17,9%	82,1-99,5%	99,6-99,9%	0,1-0,4%	27,1	1,3
ОКС	0,13	0,99	4,7-12,3%	87,7-95,3%	99,6-99,9%	0,1-0,4%	14,2	1,1
ИБС	0,03	0,99	0,1-9,9%	90,1-99,9%	98,8-99,3%	0,7-1,2%	3,0	1,0
МИ	0,10	0,99	0,1-9,9%	90,1-99,9%	99,6-99,9%	0,1-0,4%	10,5	1,1

Примечание: ВСС – внезапная сердечная смерть, ОКС – острый коронарный синдром, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МИ – мозговой инсульт. Информативные значения показаны красным цветом. Оценки показателей Se, Sp (доза и анти-доза) представлены долями – как отношение части ко всему объёму совокупности [17,18]. Вероятности ССЗ и их инверсии показаны в %, которые ограничивают диапазон

вероятности возникновения или диапазон вероятности отсутствия события ССЗ у представителей выборки соответственно при наличии или отсутствии фактора ЧПА. Обозначения в тексте и табл. приведены в оригинальной терминологии методики и программы DiagStat [15,16].

Se – чувствительность – как часто наблюдается «позитивы» скрининг-теста ЧПА у лиц с ССЗ, в какой мере тест определяет наличие ССЗ;

Sp – специфичность – как часто наблюдаются «негативы» скрининг-теста ЧПА у лиц без ССЗ, в какой мере тест определяет отсутствие ССЗ;

PPV – прогностичность «позитивов» – способность скрининг-теста ЧПА правильно предсказывать ССЗ у лица с «позитивом»;

coPPV – контр-прогностичность – способность скрининг-теста ЧПА ошибочно предсказывать отсутствие ССЗ у лица с «позитивом»;

NPV – прогностичность «негативов» – способность скрининг-теста ЧПА правильно предсказывать отсутствие ССЗ у лица с «негативом»;

coNPV – контр-прогностичность «негативов» – способность скрининг-теста ЧПА ошибочно предсказывать ССЗ у лица с «негативом»;

LR[+] – отношение доли «позитивов» среди лиц с ССЗ к доле «позитивов» среди лиц без ССЗ показывают повышение апостериорных шансов в пользу наличия ССЗ, против его исключения у респондента в сравнении с априорными шансами после получения у него положительного результата скрининг-теста ЧПА;

LR[-] – отношение доли «негативов» среди лиц без ССЗ к доле «негативов» среди лиц с ССЗ показывают повышение апостериорных шансов в пользу исключения ССЗ, против его наличия у респондента в сравнении с априорными шансами после получения у него отрицательного результата скрининг-теста ЧПА.

Графики, построенные в программе DiagStat, являются полезным инструментом визуализации полученных оценок влияния предиктора ЧПА на популяционную распространенность *Prev* ССЗ (рис.3-6). Чем отклонение графика от центральной линии существеннее, тем влияние предиктора более выражено. Графики и показатели представлены в диапазоне вероятности 99%. Более подробное описание применения данного метода оценки и все предикторы указанных ССЗ показаны в публикациях [10-12,19-21].

Рис. 3. График влияния ФР ЧПА на популяционную распространенность ВСС [20]

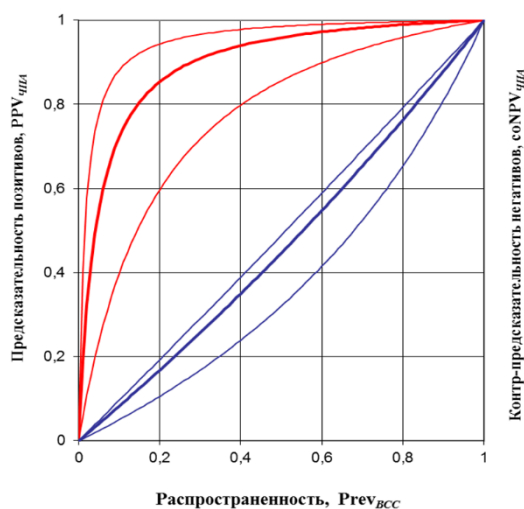


Рис. 4. График влияния ФР ЧПА на популяционную распространенность ОКС [19]

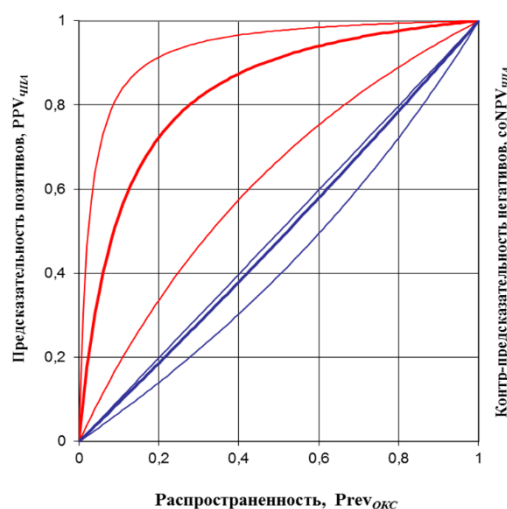


Рис. 5. График влияния ФР ЧПА на популяционную распространенность ИБС [21]

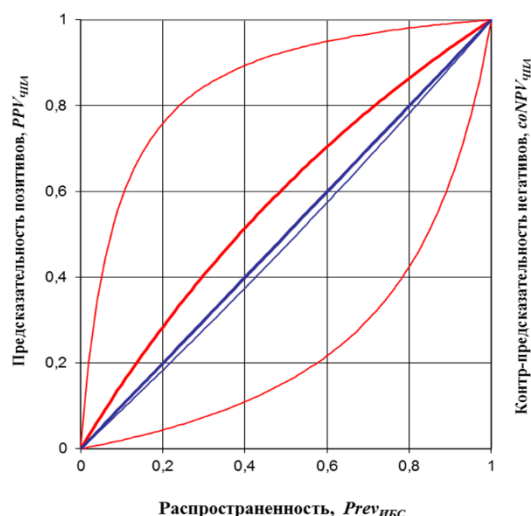
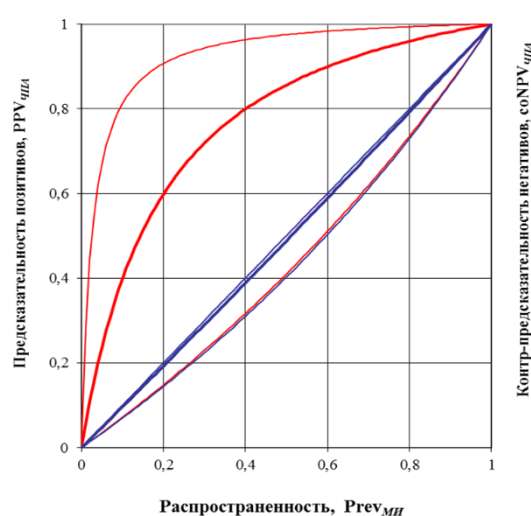


Рис. 6. График влияния ФР ЧПА на популяционную распространенность МИ



Обсуждение

Чрезмерное потребление алкоголя признано ФР ССЗ [1,22]. В нашем исследовании установлена предикторная роль латентного чрезмерного потребления алкоголя в исходах: ОКС, ВСС, ИБС, МИ [9-12]. По определению эпидемиологического словаря, фактор риска обладает свойством экспозиции близким к понятию дозы. При контакте с фактором заболевания может произойти его проникновение в организм, и его деструктивное влияние на ткани органа-мишени способно вызвать определенную болезнь [23]. Для определения опасной и безопасной дозы ФР на уровне популяции (в данном случае ЧПА), его сравнения с другими факторами и классификации по степени опасности связь ФР с заболеванием можно оценить зависимостями: *Экспозиция-ответ* – связь воздействующей дозы (концентрации), режима, продолжительности воздействия фактора риска со степенью выраженности, распространенностью вредного эффекта в экспонированной популяции. *Доза-эффект* – связь экспозиции (дозы) ФР с выраженностью эффекта повреждения в экспонированной популяции. *Доза-ответ* – корреляция между уровнем экспозиции (дозой) ФР и долей экспонированной популяции, у которой развился специфический эффект [24]. Вес фактора риска скрытого чрезмерного потребления алкоголя в группе лиц с ССЗ можно измерить методом проверяемого диагностического теста, определяющим *чувствительность* и *специфичность*. Фактически речь идет о диагностике фактора риска, *чувствительность* и *специфичность* которого науке неизвестна [25]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в качестве индивидуальной безопасной дозы алкоголя рекомендует не более 2-х стандартных доз алкоголя в сутки для мужчин. 1 стандартная доза алкоголя – 13,7 г или 18 мл этанола, что соответствует 330 мл пива с содержанием ≈ 5 об.% этанола или 150 мл вина (≈ 12 об.%

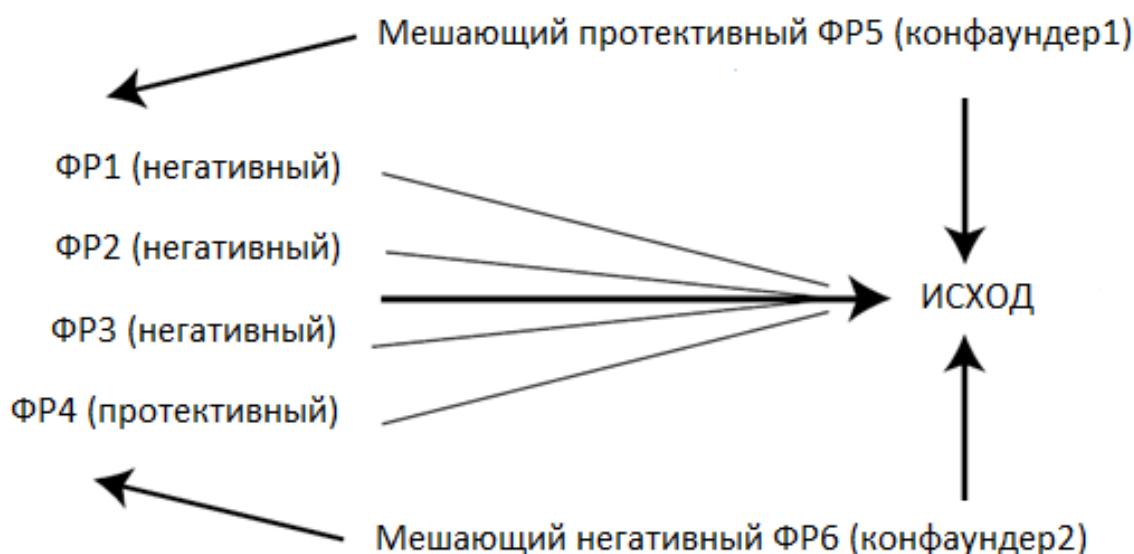
этанола) или 45 мл крепких напитков (≈ 40 об.% этанола). Для женщин безопасную дозу алкоголя ВОЗ определила 1 стандартной дозой [8]. Однако, имеются группы отдельных профессий (работников локомотивных бригад) латентно потребляющие алкоголь выше безопасной рекомендованной ВОЗ дозы, что может быть связано с запретными мерами приказа [6]. В исследовании Пронина С.В. и соавт. частота потребления и количество употребленного алкоголя у тестируемых работников локомотивных бригад в месяц в среднем превышали безопасную норму ВОЗ. По их данным, число лиц, имеющих сформировавшуюся или начальную зависимость от алкоголя, в коллективах работников локомотивных бригад может достигать 17,6% [5,26]. В группе наблюдения Пыриковой Н.В. и соавт. чрезмерное потребление алкоголя было диагностировано у 16,1% работников этой категории [27]. В соответствии с приказом [6], работники локомотивных бригад не допускаются к профессии при выявлении у них алкогольной зависимости. Поэтому обычно этими работниками отрицается потребление алкоголя. Контроль трезвости работников локомотивных бригад проводится постоянно, предрейсовая и послерейсовая алкометрия являются обязательными процедурами медицинского осмотра. Положительный результат алкометрии любого количественного значения служит неоспоримым поводом для отстранения от работы работника локомотивной бригады и его направления на медицинское освидетельствование с последующим увольнением при подтверждении положительного результата алкометрии. Выводы Пронина С.В., Пыриковой Н.В. и соавт. [5,26,27] подтверждаются результатами исследования работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге и структурой их смертности. Основная часть смертей (дорожно-транспортные происшествия, суициды, убийства, несчастные случаи, отравления алкоголем), а также часть заболеваний, приведших к смерти, вероятно, имели связь с чрезмерным потреблением алкоголя и/или они были спровоцированы его приёмом [28-31] (рис. 2). По данным зарубежных авторов систематически потребляют алкоголь более 8,4% работников железнодорожного транспорта Испании, 5,8% в Германии, 9,5% в Бельгии и в целом в европейских странах 8,6% [32,33].

По мнению Еное С. и соавт., обычные методы изучения распространенности чрезмерного потребления алкоголя (опросники, дневник потребления алкоголя) однозначно не дают правильной информации, так как *чувствительность* и *специфичность* каждого из этих методов неизвестна и, поэтому, не исключаются ошибки [25]. Оценка опасного потребления алкоголя может быть в 2-х вариантах (потребление большой дозы однократно или потребление с последствиями). Это может занижать оценки. По мнению Lanza S.T. и соавт. в качестве альтернативы правильно использовать метод анализа латентных классов [34], предполагающий, что измеряемые показатели представляют некую характеристику, которую напрямую невозможно измерить, но она определяет наблюдаемые значения, позволяет оценить распространенность ФР с учетом всех других факторов риска, а также оценить его *чувствительность* и *специфичность* [35]. Более точно чрезмерное скрытое потребление алкоголя можно определить диагностикой хронической алкогольной интоксикации – последовательным выполнением диагностического алгоритма, включающего применение опросников, выявление внешних признаков хронической алкогольной интоксикации, экспресс–энзимодиагностику, биохимические,

инструментальные методы, газовую хроматографию, позволяющие качественно и количественно оценить постоянное присутствие алкоголя в организме и вынести суждение исходя из совокупности признаков, выявленных различными диагностическими методами [9,10,36]. В табл. 2 показаны результаты оценки скрининг-теста предиктора ВСС, ОКС, МИ, ИБС латентного чрезмерного потребления алкоголя с указанием его предсказательной способности в этих исходах, *чувствительности* и *специфичности*. Возможности показателей показаны в примечании к табл. 2.

Основное предъявляемое требование к оцениваемым методам диагностики заболевания заключается в том, что они должны обладать достаточной *чувствительностью* и высокой *специфичностью*. Но, когда на скрининг-тест проверяются предикторы болезни, нужно помнить и понимать, что они, в отличие от методов обследования заболевания, обладают эффектом экспозиции, количества (дозы) [23] и наделены эффектом повреждения, мощность которого при взаимодействии между собой предикторов может изменяться. Взаимодействие факторов также относится к их отличительным способностям [10-12,37] (рис. 7). Эти качества отсутствуют у методов диагностики заболевания. Поэтому скрининг-оценка проверяемого диагностического теста факторов заболевания (в данном случае чрезмерного латентного потребления алкоголя) и методов выявления заболевания, трактовка оценочных результатов могут и должны различаться. В медико-биологических вопросах описаны три типа взаимодействия факторов: аддитивность – суммирование влияний факторов; синергизм – взаимное усиление воздействия триггеров; антагонизм – обоюдное ослабление эффектов влияния предикторов [38]. Поэтому не исключается вмешательство в общий суммарный эффект воздействия протективных факторов и их смягчающее влияние на эффект негативных факторов, что требует их выяснения и установления их дозы.

Рис. 7. Влияние факторов на конечный исход, взаимодействие факторов.



В исследовании работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге фактор риска «чрезмерное потребление алкоголя» во всех вышеуказанных пяти статистических моделях в исходах ВСС и ОКС имел статистически значимый результат и был гипотетически оценен как главный предиктор, способный самостоятельно реализоваться в эти исходы без вмешательства других предикторов. В исходе ИБС и «мозговой инсульт» предиктор «чрезмерное потребление алкоголя» имел значимый результат соответственно в 1-ой и 2-х моделях и был оценен как конфаундер (рис. 7), то есть вмешивающийся фактор, искажающий эффект основного вмешательства на конечную точку [10-12,37,39]. Вероятно, различные эффекты предиктора чрезмерного потребления алкоголя определяются экспозицией (дозой) этого фактора, вызывающей различные изменения в тканях одного и того же органа или в разных органах-мишенях и разные ССЗ. На уровне популяции экспозиция фактора риска может быть измерена показателем *чувствительности (Se)*, отражающим распространенность (накопление, дозу) фактора среди лиц, у которых конечный исход наступил. Согласно табл. 1, 2 наибольшая доза предиктора чрезмерного потребления алкоголя была в исходах ВСС и ОКС, в которых фактор риска «чрезмерное потребление алкоголя» имел самостоятельное прогностическое значение. Причем в исходе ВСС, показатель *чувствительности (Se)* чрезмерного потребления алкоголя имел наибольшее значение распространенности фактора, но при этом не достиг уровня статистической значимости проверяемого диагностического теста, что может говорить о его более высокой реальной дозе в группе работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги, сформировавшей данный исход. Поэтому для определения точного значения статистически значимой дозы латентного чрезмерного потребления алкоголя для исхода ВСС необходимы уточняющие популяционные наблюдения.

Таким образом, проявления эндотелиальной дисфункции под влиянием предиктора «чрезмерное потребление алкоголя», направленность и выраженность её процессов до достижения конкретного конечного исхода, вероятно, могут определяться не только гетерогенностью эндотелия в разных бассейнах сердечно-сосудистой системы и зависят не только от его структуры, биохимической организации и функции органа [40], но и от специфического отклика эндотелия на контакт с этим деструктивным фактором среды и от экспозиции (дозы) этого триггера. Это может стать поводом для проведения дальнейших научных исследований не только в области ССЗ, но и других болезней, обусловленных влиянием негативных факторов риска.

Заключение

1. Фактор риска «латентное чрезмерное потребление алкоголя» определил возникновение 22 нефатальных случаев ОКС, 70 случаев ИБС, 19 случаев МИ в группе исходно здоровых 7959 работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге соответственно в экспозиции (дозе) 0,13; 0,03; 0,10 части фактора от общего объема совокупности (выборки).

2. Фактор риска «чрезмерное потребление алкоголя» при латентном потреблении определил возникновение 15 случаев ВСС в группе 7959 работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге в экспозиции, превышающей 0,24 части фактора от общего объема совокупности. Эти данные требуют уточнения на выборке большего размера или аналогичной численности при более длительном времени наблюдения до получения значимого значения экспозиции этого фактора.
3. Смертельные потери от всех причин и кардиоцеребральную заболеваемость в группе латентно чрезмерно потребляющих алкоголь мужчин трудоспособного возраста без ССЗ в аналогичной экспозиции (дозе) фактора можно ожидать на уровне 1,2% и 1,6% соответственно. Острые сердечно-сосудистые заболевания – 0,7%.
4. При диагностике чрезмерного потребления алкоголя в частном случае вероятность ВСС, ОКС, ИБС, МИ на момент исследования пациента находится в диапазоне значений показателя *PPV* метода контроля качества проверяемого диагностического теста с бинарными исходами.
5. Необходимо проводить мониторинг скрытого чрезмерного потребления алкоголя в группе работников локомотивных бригад посредством диагностики хронической алкогольной интоксикации.
6. Полученные данные можно использовать при планировании объема лечебно-профилактического вмешательства и медицинской помощи данной категории работников при программном отслеживании экспозиции латентного чрезмерного потребления алкоголя в популяции работников локомотивных бригад или в других социально-значимых группах населения, а также в научных исследованиях с целью выяснения дозированного влияния чрезмерного потребления алкоголя и любого фактора риска на формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции при любом ССЗ и болезней иной природы.

Литература

1. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М., Ипатов П.В., Егоров В.А., Иванова Е.С. и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. Издание 2-е. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020. 232 с.
2. 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, doi: 10.25557/2310-0435.2022.03.73-74
3. Чернов И.А., Кириллов Ю.А., Арешидзе Д.А., Козлова М.А., Макарецва Л.А., Штемплевская Е.В. Влияние этанола на развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. *Медицинская наука и образование Урала* 2020; 21(3): 143-149.

4. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101(16): 1899-1906 , doi: 10.1161/01.cir.101.16.1899
5. Пронин С.В., Чухрова М.Г., Кунфурева О.Л., Пронин В.С. Сердечно-сосудистая система и латентное потребление алкоголя среди декретированных профессиональных групп. *Мир науки, культуры, образования* 2013; (4): 362-366.
6. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: <http://base.consultant.ru>
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) (прил. 2): 1-32.
8. Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10(6) (прил. 2): 2-64.
9. Лазуткина А.Ю. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги (Результаты 6-летнего проспективного наблюдения). Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. Чита, 2017. 22 с.
10. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ, 2017. 192 с.
11. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум ишемической болезни сердца. Хабаровск: ДВГМУ, 2018. 332 с.
12. Лазуткина А.Ю. Континуум мозгового инсульта и резистентной артериальной гипертензии. Хабаровск: ДВГМУ, 2019. 188 с.
13. Тихова Г.П. Четырёхпольная таблица частот – Бритва Оккама в мире статистики. Часть 1. Как рассчитывать относительный риск и другие параметры из четырехпольной частотной таблицы. *Региональная анестезия и лечение острой боли* 2012; 6(3): 69-75.
14. Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под ред. В.П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. 144 с.
15. Тишков А.В., Хромов-Борисов Н.Н., Комашня А.В., Марченкова Ф.Ю., Семенова Е.М., Эюбова Н.И., Делакова Е.А., Быхова А.В. Статистический анализ таблиц 2×2 в диагностических исследованиях. СПб.: СПбГМУ; 2013; 20 с.
16. Хромов-Борисов Н.Н., Тишков А.В., Комашня А.В., Марченкова Ф.Ю., Семенова Е.М. Статистический анализ клинических исследований: таблица 2×2. Версия 1.0. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012616821, 31.07.2012 г .
17. Яковлева А.В. Экономическая статистика: учебное пособие. М.: Экзамен, 2005. 208 с.
18. Токарев Ю.А., Шерстобитова Г.И. Теория статистики: учебное пособие. Самара: Самарский государственный технический университет, 2014. 57 с.
19. Лазуткина А.Ю. Оценка качества скрининг-теста предикторов острого коронарного синдрома. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2023; (2): 176-189, doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-176-189
20. Лазуткина А.Ю. Оценка качества скрининг-теста предикторов внезапной сердечной смерти. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2023; (3): 149-165, doi: 10.24412/2312-2935-2023-3-149-165

21. Лазуткина А.Ю. Оценка качества скрининг-теста предикторов ишемической болезни сердца. *Acta biomedica scientifica* 2024; 9(3): 188-202, doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.19
22. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2022; 21(4): 5-232, doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
23. Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта. М., 2009. 316 с.
24. Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.
25. Enoe C., Georgiadis M.P., Johnson W.O. Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown. *Prev. Vet. Med.* 2000; 45(1-2): 61-81, doi: 10.1016/S0167-5877(00)00117-3
26. Пронин С.В., Чухрова М.Г., Пронин В.С. Латентная алкоголизация и состояние сердечно-сосудистой системы у некоторых профессиональных групп. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2013; (3): 85-86.
27. Пырикова Н.В., Концевая А.В., Осипова И.В. Клинико-экономический анализ реализации первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в организованном коллективе. *Бюллетень медицинской науки* 2018; (4): 60-66.
28. Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Причинно-следственная обусловленность дорожно-транспортных происшествий со смертельным исходом у мужчин трудоспособного возраста операторской профессии: вероятность развития и срок возникновения. *Социальные аспекты здоровья населения* 2016; 52(6), doi: 10.21045/2071-5021-2016-52-6-12
29. Шалагин А.Е., Гребенкин М.Ю. Криминологическая характеристика и предупреждение преступлений, совершенных в состоянии алкогольного опьянения. *Ученые записки Казанского юридического института МВД России* 2018; 3(1): 39-47.
30. Уманская П.С., Агарков А.П., Агарков А.А. Формирование и течение алкоголизма, особенности суицидального поведения у лиц, перенесших алкогольный психоз (гендерный аспект). *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева* 2018; (3): 71-79, doi: 10.31363/2313-7053-2018-3-71-79
31. Ковалев А.В., Морозов Ю.Е., Самоходская О.В., Березников А.В. Алкоголь-ассоциированная смертность в России (по материалам 2011-2016 гг.). *Судебно-медицинская экспертиза* 2017; 60(6): 4-8. doi: 10.17116/sudmed20176064-8
32. Verstraete A.G., Pierce A. Workplace Drug Testing in Europa. *Forensic Sci. Int.* 2001; 121(12): 2-6, doi: 10.1016/S0379-0738(01)00445-5
33. Cabrero E., Gómez-Acebo A., García-Alcázar I., Luna J.D., Aurelio Luna. Detection methods of the drug-addiction and alcoholism treatment programme of the Spanish National Railway Company (RENFE). *Med Lav.* 2003 Jul-Aug; 94(4): 364-373.
34. Lanza S.T., Collins L.M., Lemmon D.R., Schafer J.L. PROC LCA: A SAS Procedure for Latent Class Analysis Struct. *Equ. Modeling.* 2007; 14(4): 671-694.
35. Плавинский С.Л., Боярский С.Г., Баранова А.Н., Кузнецова О.Ю., Чичерина С.Л., Карамышева Т.В., Трофимов П.Н., Дегтярева Л.Н. Оценка частоты встречаемости опасного и вредного потребления алкоголя с использованием анализа латентных классов. *Российский семейный врач.* 2012; 16(3): 35-40.

36. Петров Д.В. Диагностика, лечение и профилактика расстройств, вызванных употреблением алкоголя. Ярославль, 2002. 134 с.
37. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. *Проблемы эндокринологии* 2009; 55(6): 48-56.
38. 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.
39. Лазуткина А.Ю. Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума. *Медицина* 2024; 12(2): 25-47, doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47
40. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия* 2017; 23(2): 88-102. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102

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

Lazutkina A. Yu.

MD, PhD, Leading inspector-physician, Department of Organization of Medical Care¹; Junior Researcher²

1 – Far Eastern Directorate of Healthcare – a structural subdivision of the Central Directorate of Healthcare – a branch of Russian Railways, Khabarovsk, Russian Federation

2 – Research Institute of Physical Culture and Sports, Far Eastern State Academy of Physical Culture of the Ministry of Sports of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation

Corresponding Author: Lazutkina Anna; **e-mail:** Lazutkina_AU59@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Introduction. The problem of latent alcohol consumption in groups of certain professions, in particular among railway engine crews, still exists, despite the fact that admission to train operation is carried out by a medical expert commission and railway engine crews undergo mandatory breath alcohol testing. An association between an excessive alcohol consumption, in the doses exceeding safe limit, and cardiovascular diseases and mortality of this professional group has been established, that is directly related to the safety of train operation. However, the dose of latent excessive alcohol consumption that can cause specific cardiovascular diseases and a fatal outcome remains unknown. **Aim.** To find out the effect of latent excessive alcohol consumption on cardiovascular morbidity and mortality among railway engine crews, determine the exposure to this factor in the observation group. **Materials and methods.** Based on the material of the 2008-2013 study of a natural group of initially healthy 7,959 male railway engine crew members of the Trans-Baikal Railway aged 18-66 years, predictors of acute coronary syndrome, cerebral stroke, of coronary heart disease and sudden cardiac death were established using multivariate statistical analysis. Cardiovascular diseases had a common predictor – latent excessive alcohol consumption, the characteristics of which as a screening tool were assessed using the quality control method of a verifiable diagnostic test with binary outcomes. By determining the sensitivity value of latent excessive alcohol consumption, the exposure of the predictor in the observed group was determined with this method. **Results.** The latent excessive alcohol consumption determined the occurrence of acute coronary syndrome, of coronary heart disease, cerebral stroke and sudden cardiac death in the 7,959 railway engine crew members, in the exposure of 0.13; 0.03; 0.10 and more than 0.24 respectively of the total population studied. Cardiocerebral morbidity in the railway engine crew members involved in latent excessive alcohol consumption and mortality from all causes constituted 1.6% and 1.2%. Acute

cardiovascular diseases – 0.7% **Conclusion.** It is necessary to monitor latent excessive alcohol consumption determined in railway engine crews. The data obtained can be used in planning the range of preventive measures and medical care among the railway engine crews or in other socially significant groups of the population, as well as in scientific studies aimed to determine the effect of the exposure of excessive alcohol consumption on the formation and development of cardiovascular events.

Keywords: alcohol, locomotive crew workers, cardiovascular disease, risk factors, endothelial dysfunction, screening testing

References

1. Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Kalinina A.M., Ipatov P.V., Egorov V.A., Ivanova E.S. et al. Organizatsiya provedeniya profilakticheskogo meditsinskogo osmotra i dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya. [Organization of preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population.] Metodicheskiye rekomendatsii. Izdaniye 2-ye. M.: FGBU «NMITS TPM» Minzdrava Rossii [Guidelines. 2nd edition. Moscow: FGBU «NMIC TPM» of the Ministry of Health of Russia], 2020. (In Russ.)
2. Vetlugina T.P., Prokopieva V.D., Epimakhova E.V., Mandel A.I., Boyko A.S. Provospalitel'nyye tsitokiny, oksislennyye belki i lipidy pri alkogol'noy zavisimosti [Pro-inflammatory cytokines, oxidized proteins, and lipids in alcohol dependence] *Patogenez [Pathogenesis]* 2022; 20(3): 73-74, doi: 10.25557/2310-0435.2022.03.73-74 (In Russ.).
3. Chernov I.A., Kirillov Yu.A., Areshidze D.A., Kozlova M.A., Makartseva L.A., Shtemplevskaya E.V. Vliyaniye etanola na razvitiye oksidativnogo stressa i endotelial'noy disfunktsii [The effect of ethanol on the development of oxidative stress and endothelial dysfunction.] *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala [Medical science and education in the Urals]* 2020; 21(3): 143-149, doi: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-143-149 (In Russ.)
4. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 101(16): 1899-1906, doi: 10.1161/01.cir.101.16.1899
5. Pronin S.V., Chukhrova M.G., Kunfureva O.L., Pronin V.S. Serdechno-sosudistaya sistema i latentnoye potrebleniye alkogolya sredi dekretirovannykh professional'nykh grupp. Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya. [Cardiovascular system and latent alcohol consumption among decreed occupational groups.] *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya [The world of science, culture, education]* 2013; (4): 362-366. (In Russ.)
6. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF № 796 ot 19.12.2005 g. «Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh protivopokazaniy k rabotam, neposredstvenno svyazannym s dvizheniyem poyezdov i manevrovoy rabotoy» [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 796 dated December 19, 2005 «On approval of the list of medical contraindications for work directly related to the movement of trains and shunting work»] Available at: <http://base.consultant.ru> (In Russ.)
7. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertenzii: rekomendatsii RMOAG i VNOK. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations of RMSAH and RSSC.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2008; 7(6); Suppl. 2: 1-32 (In Russ.)
8. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertenzii: rekomendatsii RMOAG i VNOK. [Cardiovascular prevention. Recommendations of RSSH.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2011; 10(6); Suppl.2: 1-64. (In Russ.)
9. Lazutkina A.Yu. Prognozirovaniye serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i ikh iskhodov u rabotnikov lokomotivnykh brigad Zabaykal'skoy zheleznoy dorogi (Rezultaty 6-letnego prospektivnogo nablyudeniya. [Prediction of cardiovascular diseases and their outcomes in workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway (Results of a 6-year prospective observation).]: Author's Abstract, PhD Thesis. Chita, 2017. (In Russ.)

10. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Kontinuum vnezapnoy serdechnoy smerti. [The continuum of sudden death.] Khabarovsk: DVGMU, 2017. (In Russ.)
11. Lazutkina A.Yu. Gorbunov V.V. Kontinuum ishemicheskoy bolezni serdtsa. [The continuum of coronary artery disease.] Khabarovsk: DVGMU, 2018. (In Russ.)
12. Lazutkina A.Yu. Kontinuum mozgovogo insul'ta i rezistentnoy arterial'noy gipertenzii. [Continuum of cerebral stroke and resistant arterial hypertension.] Khabarovsk: DVGMU, 2019. (In Russ.)
13. Tikhova G.P. Chetyrokhpol'naya tablitsa chastot – Britva Okkama v mire statistiki. Chast' 1. Kak rasschityvat' otnositel'nyy risk i drugiye parametry iz chetyrekhpol'noy chastotnoy tablitsy. [Fourfold frequency table – Occam's Razor in the world of statistics. Part 1. Calculating relative risk and other parameters from fourfold frequency table]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli* [Regional Anesthesia and Acute Pain Management] 2012; 6(3): 69-75. (In Russ.)
14. Petri M.A., Sebin K. Naglyadnaya meditsinskaya statistika. Per. pod red. V.P. Leonova. 2-ye izd., pererab. i dop. [Medical Statistics at a Glance. 2nd ed., revised and additional]. Moscow: GEOTAR Media, 2010. (In Russ.)
15. Tishkov A.V., Khromov-Borisov N.N., Komashnya A.V., Marchenkova F.Yu., Semenova E.M., E'yubova N.I., Delakova E.A., By'xova A.V. Statisticheskij analiz tablic 2x2 v diagnosticheskikh issledovaniyakh. [Stat Analysis of 2x2 Tables in Diagnostic Studies.] Saint-Petersburg.: ISPBGMU; 2013. (In Russ.)
16. Khromov-Borisov N.N., Tishkov A.V., Komashnya A.V., Marchenkova F.Yu., Semenova E.M. Statisticheskij analiz klinicheskikh issledovaniy: tablica 2x2. Versiya 1.0. [Statistical analysis in clinical trials: a 2x2 table. Version 1.0]. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EVM. [Certificate of the State Registration for the Computer Programs] No. 2012616821, July 31, 2012. (In Russ.)
17. Yakovleva A.V. Ekonomicheskaya statistika: uchebnoye posobiye. [Economic statistics: textbook.] Moscow: Ekzamen, 2005. (In Russ.)
18. Tokarev Yu.A., Sherstobitova G.I. Teoriya statistiki: uchebnoye posobiye. [Theory of statistics: textbook.] Samara: Samarskiy gosudarstvennyy tekhnicheskij universitet, 2014. (In Russ.)
19. Lazutkina A.Yu. Ocenka kachestva skringing-testa prediktorov ostrogo koronarnogo sindroma. [Quality assessment of the screening test for predictors of acute coronary syndrome.] *Sovremennyye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki* [Current problems of health care and medical statistics] 2023; (2): 176-189, doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-176-189 (In Russ.)
20. Lazutkina A.Yu. Otsenka kachestva skringing-testa prediktorov vnezapnoy serdechnoy smerti. [Quality assessment of the screening test for sudden cardiac death predictors]. *Sovremennyye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki* [Current problems of health care and medical statistics] 2023; (3): 149-165, doi: 10.24412/2312-2935-2023-3-149-165
21. Lazutkina A.Yu. Ocenka kachestva skringing-testa prediktorov ishemicheskoy bolezni serdca. [Quality assessment of the screening test for predictors of coronary heart disease]. *Acta biomedica scientifica* 2024; 9(3): 188-202, doi :10.29413/ABS.2024-9.3.19 (In Russ.)
22. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. Profilaktika hronicheskikh neinfekcionnykh zabolevanij v Rossijskoj Federacii. Nacional'noe rukovodstvo 2022. [Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention] 2022; 21(4): 5-232, doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235 (In Russ.)
23. Epidemiologicheskij slovar.' [Epidemiological dictionary] Ed. John M. Last. Moscow, 2009. (In Russ.)
24. R 2.1.10.1920-04 Rukovodstvo po otsenke riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu. [R 2.1.10.1920-04 Guidelines for assessing the risk to

public health when exposed to chemicals that pollute the environment.] Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia, 2004.

25. Enoe C., Georgiadis M.P., Johnson W.O. Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown. *Prev. Vet. Med.* 2000; 45(1-2): 61-81, doi: 10.1016/S0167-5877(00)00117-3

26. Pronin S.V., Chukhrova M.G., Pronin V.S. Latentnaya alkogolizatsiya i sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy u nekotorykh professional'nykh grupp. [Latent alcoholism and the state of the cardiovascular system in some professional groups.] *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Complex problems of cardiovascular diseases]* 2013; (3): 85-86. (In Russ.)

27. Pyrikova N.V., Kontsevaya A.V., Osipova I.V. Kliniko-ekonomicheskij analiz realizatsii pervichnoj profilaktiki serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v organizovannom kollektive. [Clinical and economic analysis of the implementation of primary prevention of cardiovascular diseases in an organized team.] *Byulleten' medicinskoj nauki [Bulletin of Medical Science]* 2018; (4): 60-66. (In Russ.)

28. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Prichinno-sledstvennaya obuslovlennost' dorozhno-transportnykh proissheshtvij so smertel'nym iskhodom u muzhchin trudospobnogo vozrasta operatorskoj professii: veroyatnost' razvitiya i srok vozniknoveniya. [Cause and effect relationship of fatal road traffic accidents among working-age male operators: probability and terms.] *Sotsial'nye aspekty zdorov'a naseleniya [Social aspects of population health]* 2016; 52(6), doi: 10.21045/2071-5021-2016-52-6-12 (In Russ.)

29. Shalagin A.E., Grebenkin M.Yu. Kriminologicheskaya harakteristika i preduprezhdenie prestuplenij, sovershennykh v sostoyanii alkogol'nogo op'yaneniya. [Criminological Profile and Prevention of Alcoholrelated Crimes.] *Uchenye zapiski Kazanskogo yuridicheskogo instituta MVD Rossii [Scientific Proceedings of Kazan Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Russia]*. 2017; 3(1): 39-47. (In Russ.)

30. Umanskaya P.S., Agarkov A.P., Agarkov A.A. Formirovanie i techenie alkogolizma, osobennosti suicidal'nogo povedeniya u lic, perenesshih alkogol'nyj psihoz (gendernyj aspekt). [Formation and course of alcoholism, features of suicidal behavior in persons who have experienced alcoholic psychosis (gender aspect).] *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii imeni V.M.Bekhtereva [V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology]* 2018; (3): 71-79, doi: 10.31363/2313-7053-2018-3-71-79 (In Russ.)

31. Kovalev A.V., Morozov Iu.E., Samokhodskaya O.V., Bereznikov A.V. Alkogol'-assotsirovannaya smertnost' v Rossii (po materialam 2011-2016 gg.). [Alcohol-associated mortality in Russia (based on the materials for the period from 2011 to 2016).] *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza [Forensic Medical Examination]* 2017; 60(6): 4-8, doi: 10.17116/sudmed20176064-8 (In Russ.)

32. Verstraete A.G., Pierce A. Workplace Drug Testing in Europa. *Forensic Sci. Int.* 2001; 121(12): 2-6, doi: 10.1016/S0379-0738(01)00445-5

33. Cabrero E., Gómez-Acebo A., García-Alcázar I., Luna J.D., Aurelio Luna. Detection methods of the drug-addiction and alcoholism treatment programme of the Spanish National Railway Company (RENFE). *Med Lav.* 2003 Jul-Aug; 94(4): 364-373.

34. Lanza S.T., Collins L.M., Lemmon D.R., Schafer J.L. PROC LCA: A SAS Procedure for Latent Class Analysis Struct. Equ. Modeling. 2007; 14(4): 671-694.

35. Plavinski S.L., Boyarski S.G., Barinova A.N., Kuznetsova O.Yu., Tchicherina S.L., Karamysheva T.V., Trofimov P.N., Degtyareva L.N. Ocenka chastoty vstrechaemosti opasnogo i vrednogo potrebleniya alkogolya s ispol'zovaniem analiza latentnykh klassov. [Rate of harmful and hazardous alcohol consumption estimated by latent class analysis]. *Rossiiskij semejnyj vrach [Russian family doctor]* 2012; 16(3): 35-40. (In Russ.)

36. Petrov D.V. Diagnostika, lechenie i profilaktika rasstrojstv, vyzvannykh upotrebleniem alkogolya. [Diagnosis, treatment and prevention of alcohol use disorders.] Yaroslavl: 2002. (In Russ.)

37. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoy praktike. Chast' II. Analiz vyzhivaemosti i mnogomernaya statistika. [Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics.] *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]* 2009; 55(6): 48-56. (In Russ.)
38. Zabolotskikh V.V., Vasil'ev A.V., Tereshchenko Yu.P. Sinergicheskie efekty pri odnovremennom vozdeystvii fizicheskikh i himicheskikh faktorov. [Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors.] *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk [The Proceeding of the Samara Scientific Center of Russian Academy of Science]* 2016; 18(5-2): 290-294. (In Russ.)
39. Lazutkina A.Yu. Chetyre vida destruktivnogo vliyaniya konfauding-effektov kardiorenal'nogo kontinuumu. [Four Types of Destructive Influence of Confounding Effects of the Cardiorenal Continuum.] *Medicina* 2024; 12(2): 25-47, doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47 (In Russ.)
40. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishchev N.N. Funkcional'naya geterogennost' endoteliya (obzor). [Functional heterogeneity of the endothelium (Review).] *Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension]* 2017; 23(2): 88-102, doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102 (In Russ.).