

К вопросу об использовании величины скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита в качестве прогностического маркера заболеваемости артериальной гипертензией и смертности: опыт 25-летнего когортного исследования

Максим Анатольевич Макаров¹, Владимир Николаевич Ослопов¹,
Кадрия Иршатовна Ганеева²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Городская больница №11, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. В статье обсуждаются результаты многолетнего когортного исследования, посвященного поиску возможной взаимосвязи заболеваемости артериальной гипертензией (АГ) и смертности со скоростью натрий-литиевого противотранспорта ($\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$) в мембране эритроцита, являющейся маркером структурно-функционального состояния клеточной мембраны.

Методы. Изучение функционального состояния клеточных мембран путем определения максимальной скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита с квантильным анализом распределения величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$. Скрининговое клиническое обследование, включающее регистрацию артериального давления (АД), ЭКГ-исследование, изучение сосудов глазного дна, одно- и двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ), исследование липидного спектра крови. Анализ медицинской документации.

Результаты. Общая смертность по результатам длительного наблюдения за стареющей когортой не ассоциирована с величиной скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита. При среднем возрасте 50 лет выявляется бимодальность в появлении новых случаев первичной артериальной гипертензии, связанная с величинами скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ I квартиля (36–206 микромолей Li на 1 л клеток в час) и III квартиля (276–347 микромолей Li на 1 л клеток в час). При среднем возрасте когорты $55,6 \pm 6,7$ лет распределение больных АГ по квартилям скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ становится практически одинаковым с не имеющим статистической достоверности преобладанием IV квартиля скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

Вывод. Ожидаемая взаимосвязь смертности лиц с АГ и мембранных нарушений, определяемых по высокой скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, не выявилась. Однако тенденция к преобладанию смертности при высоких скоростях $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ позволяет предполагать, что при более значительном числе наблюдений достоверная взаимосвязь может быть подтверждена. По-прежнему остается актуальной необходимость изучения взаимосвязи смертности лиц с АГ и высокой скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в женских когортах. Нарастающая разница в смертности между пациентами с АГ и умершими без АГ при высоких скоростях $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ может свидетельствовать о связи смертности от АГ с мембранными нарушениями.

Ключевые слова: заболеваемость АГ, общая смертность, смертность лиц с АГ.

Для цитирования: Макаров М.А., Ослопов В.Н., Ганеева К.И. К вопросу об использовании величины скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита в качестве прогностического маркера заболеваемости артериальной гипертензией и смертности: опыт 25-летнего когортного исследования. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (5): 839–846. DOI: 10.17816/KMJ2018-839.

To the issue of the use of sodium-lithium countertransport rate in red cell membrane as a prognostic marker of arterial hypertension morbidity and mortality: an experience of 25-year follow up cohort study

M.A. Makarov¹, V.N. Oslopov¹, K.I. Ganeeva²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City hospital No 11, Kazan, Russia

Abstract

Aim. The article discusses the results of a long-term cohort study devoted to the search for the possible relationship of arterial hypertension morbidity and mortality with the rate of sodium-lithium countertransport ($\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$) in red cell membrane which is a marker of the structural and functional state of the cell membrane.

Methods. The study of the functional state of cell membranes by determining the maximal rate of $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$ in red cell membrane with quintiles analysis of the rate of $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$. Screening clinical examination, including registration of blood pressure (BP), ECG study, the study of eyeground vessels, one- and two-dimensional echocardiography (EchoCG), the study of the lipid spectrum of the blood. Analysis of medical records.

Results. Based on the results of long-term follow up of the aging cohort total mortality is not associated with $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$ rate in red cell membrane. At the average age of 50 bimodality is detected in the development of new cases of primary arterial hypertension associated with the values of $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$ rate of the 1st quartile (36–206 micromoles of Li per liter of cells per hour) and 3^d quartile (276–347 micromoles of Li per liter of cells per hour). At the average age of cohort of 55.6 ± 6.7 years the distribution of patients with arterial hypertension by quartiles of $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$ rate becomes almost identical with the statistically non-significant prevalence of 4th quartile of $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$ rate.

Conclusion. The expected correlation between mortality among persons with hypertension and membrane disorders determined by the high rate of $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$ was not revealed. However, the tendency to the predominance of mortality at high $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$ rate suggests that with a much larger sample size a significant relationship may be confirmed. The necessity of studying the relationship between mortality from arterial hypertension and high rate of $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$ in female cohorts remains actual. Increasing difference of mortality rate among patients with and without arterial hypertension with high rate of $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-CT}$ can indicate the relationship between mortality from arterial hypertension and membrane disorders.

Keywords: morbidity of hypertension, overall mortality, mortality of patients with hypertension.

For citation: Makarov M.A., Oslopov V.N., Ganeeva K.I. To the issue of the use of sodium-lithium countertransport rate in red cell membrane as a prognostic marker of arterial hypertension morbidity and mortality: an experience of 25-year follow up cohort study. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (5): 839–846. DOI: 10.17816/KMJ2018-839.

Актуальность исследования. Особенностью нового этапа медицинской науки — этапа доказательной медицины — стала широкая и глубокая интеграция клинической медицины (имеется в виду медицина, основанная на авторитете врача и его клинического опыта), эпидемиологии и экономики. Одним из наиболее продуктивных методов эпидемиологических исследований зарекомендовал себя метод когортных популяционных исследований [1]. Большая часть имеющихся знаний получается в результате исследований в ситуации, когда пациент уже был болен, т.е. случаи были идентифицированы и сопоставлялись с данными в контрольной группе в связи с наличием того или иного фактора риска. Однако эти исследования выявляют только одномоментную картину очень динамичных процессов. Прежде всего, когортные исследования позволяют отследить возникновение болезни путем выявления новых случаев (инцидентов) заболевания в течение определенного периода времени и факторы,

способствовавшие развитию заболевания. Когортные исследования также позволяют изучать естественное течение заболевания, в том числе, периодов ремиссии или обострения. И, наконец, когортные исследования особенно информативны для выяснения воздействия определенных условий, например, лечения или контакта пациента с определенными факторами. Такой лонгитудинальный подход для исследования естественного течения заболевания особенно важен, когда связь между фактором риска и исходом изменяется на протяжении жизни [1].

Следует отметить, что важной особенностью и преимуществом эпидемиологических исследований является то, что представления об этиологии гипертонической болезни во многом строятся на их основании и лишь такие исследования дают истинную картину масштабов распространенности и естественного течения этого заболевания в популяции [2].

Этиология и патогенез большинства известных на сегодняшний день заболеваний, в том

числе и АГ, имеют мультифакториальный характер, когда на их формирование оказывают влияние как генетические, так и средовые факторы [3]. Одним из наиболее доступных генетических маркеров представлялась фенотипически проявляемая скорость потока ионов через клеточную мембрану, которая на 80% детерминируется генетическими факторами, а на 20 % средовыми. Интерес к этому возник после создания Ю.В. Постновым (1975 г.) мембранной теории происхождения первичной АГ (все исследования проводились с изотопами Na^+ — « $^{22}\text{Na}^+ / ^{23}\text{Na}^+$ »). Суть этого открытия заключалась в том, что основу первичной артериальной гипертензии, или эссенциальной артериальной гипертензии, составляют генетически детерминированные нарушения структуры и функции клеточных мембран разного типа клеток — как возбудимого, так и, главным образом, невозбудимого типов [4]. Во многом распространению мембранной концепции гипертонической болезни способствовала возможность использования вместо изотопной техники ($^{22}\text{Na}^+ / ^{23}\text{Na}^+$) определения облегченной диффузии Na^+ с помощью предложенного М. Canessa (1980 г.) метода оценки максимальной скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ в эритроцитах, характеризующего состояние $\text{Na}^+ - \text{Na}^+$ -обмена. При этом большие скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ (>390 мкмоль Li на 1 литр клеток (эритроцитов) в час) стали рассматривать как маркер мембранных нарушений при эссенциальной артериальной гипертензии. Оценка $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ включает определение разности между скоростями литиевого потока в среду, обогащенную натрием (150 ммоль/л) и свободную от него (0 ммоль/л). После описания этого метода он быстро стал популярным способом изучения противотранспортной системы. Широкое распространение обусловлено его относительной простотой, позволяющей проводить даже массовые скрининговые исследования [5].

При этом для того, чтобы какая-либо характеристика могла быть соответствующим образом обозначена как этиологически значимый фактор риска, нужны проспективные данные, которые продемонстрировали бы, что исходный уровень параметра значимо и независимо связан с будущим риском развития заболевания (в данном случае гипертензии) у людей первоначально здоровых, и которые показывали бы, что связь является как сильной, так и постепенно меняющейся. Исследования скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ у больных АГ организованной популяции, в которых использовался метод «поперечного среза», проводились

в России (Москва) [6, 7]. За рубежом подобные исследования осуществлялись в США (Солт-Лейк-Сити, Рочестер) [8] и в Италии (Габбио и Оливетти) [9], где изучалась взаимосвязь между развитием АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС) и скоростью $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ через «призму» факторов риска. Однако если квантительный анализ и применялся при этом, то только в отношении живущих людей. С другой стороны, вышеупомянутые работы выполнялись не только на европеоидах (Caucasians), но и на популяциях-носителях других генофондов — при исследовании лиц негроидной расы, обитателей изолированного анклава в горной местности, представителей желтой расы и при исследовании североамериканских популяций [10, 11]. С этих позиций изучение указанной взаимосвязи в русско-татарском этносе могло иметь самостоятельное значение. При проведении популяционного исследования АГ на когорте из 414 мужчин г. Казани был показан перехлест индивидуальных значений скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ у больных АГ и у здоровых лиц [12]. В данном исследовании использовалось разделение площади под кривой распределения признака скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ на 4 равные части (4 квартиля) и на 10 равных частей (10 децилей).

Влияние различных факторов риска на прогноз у больных АГ в последнее время ассоциируется с так называемыми конечными точками [13] и прежде всего, «жесткими» («hard») конечными точками (end-points) АГ [14, 15]. Очевидной «жесткой» конечной точкой АГ является сердечно-сосудистая смерть.

Цель исследования. Исследовать возможную взаимосвязь заболеваемости, смертности населения и развития АГ, другой патологии внутренних органов, скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ в когорте, наблюдаемой в течение 25 лет.

Научная новизна. В ходе проводимого исследования впервые в Казани и Татарстане проспективно и ретроспективно изучалась когорта людей — носителей конкретной величины скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ в их привычных условиях жизнедеятельности. Исследовалась взаимосвязь скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ с заболеваемостью и смертностью в мужской популяции.

Материал исследования. Обследовано 414 мужчин, из них 83 — умерли за период наблюдения.

Методы исследования. 1. Изучение функционального состояния клеточных мембран путем определения максимальной скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - \text{ПТ}$ в мембране эритроцита по методу М. Canessa et. al. (1980 г.) [10], в модификации

В.А. Люсова, И.Ю. Постнова и др. (1989 г.) [11] с последующим квартильным и децильным анализом распределения величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

2. Скрининговое клиническое обследование в условиях амбулатории, включающее регистрацию АД в соответствии с рекомендациями ВНОК ДАГ-1, ЭКГ-исследование в 12 стандартных отведениях, изучение сосудов глазного дна, одно- и двухмерная ЭхоКГ при наличии ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка и перенесенного инфаркта миокарда, исследование липидного спектра крови.

3. Анализ медицинской документации — медицинских свидетельств о смерти (№ 106/у-08), историй болезней (медицинская карта стационарного больного, № 003/у), амбулаторных карт (медицинская карта амбулаторного больного, № 025/у-04).

Методы статистической обработки. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием статистических программ «SAS» и «BIOSTAT». Проверка на нормальное распределение выборки проводилась при помощи теста Колмогорова — Смирнова. Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием критериев описательной статистики: среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (m) или медиана (Me). Для определения статистической значимости различий исследуемых признаков для зависимых выборок использовался Т-тест. При распределении признака, отличающегося от нормального, использовались непараметрические тесты — ранговый критерий Вилкоксона, метод Манна-Уитни, хи-квадрат, точный критерий Фишера. Многофакторный анализ смертности и мозговых инсультов был проведен с применением метода Кокса. Тест на сравнительную выживаемость проводился по критерию Мантела-Кокса. Исследование прогностической значимости отдельных факторов риска проведено методом бинарной логистической регрессии.

Статистически значимыми считали результаты с уровнем вероятности не менее 95 % ($p < 0,05$). Применялся квартильный и децильный анализы. Границы квартилей (КВ) (I КВ — 36–206, II КВ — 207–275, III КВ — 276–347, IV КВ — 348–644) и децилей (Д) (I Д — 38–155, II Д — 156–189, III Д — 190–215, IV Д — 216–250, V Д — 251–276, VI Д — 277–298, VII Д — 299–327, VIII Д — 328–371, IX Д — 372–424, X Д — 425–644) скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (в мк М Li) были определены В.Н. Ослоповым по данным организованной когорты из 417 мужчин г Казани в 1989–1993 гг.

Ход исследования. Исследование состояло из проспективной и ретроспективной частей.

I. Проспективная часть. Открытое когортное проспективное исследование, предпринятое с целью наблюдения за заболеваемостью АГ и смертностью мужчин с известными величинами скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, проводилось в течение 25 лет (1989–2014 гг.). Построение когорты соответствовало критериям случайной выборки. В этот период было проведено 7 этапов исследования.

В 1988 г. был проведен 1 этап исследования — сплошным обследованием был охвачен 821 человек (отклик 80,3 % от представленного отделом кадров завода списка подлежащих обследованию 1 022 человек). Это обследование включало анкетирование, измерение АД, антропометрию, снятие ЭКГ. У 648 человек (отклик 63 % от 1 022 человек) была взята кровь для исследования скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита, а также электролитов (натрия и калия).

2-й этап исследования включал обследование лиц с так называемой пограничной артериальной гипертензией (ПАГ) (ПАГ — это уровень АД от 140/90 мм рт. ст. до 160/95 мм рт. ст.) и артериальной гипертензией (АГ) (при этом АД равно и больше 160/95 мм рт. ст.), выявленных на 1-м этапе, для оценки стабильности уровня АД и исключения вторичной артериальной гипертензии. Он осуществлялся клиницистом-кардиологом, включал, помимо физикального, ряд лабораторно-инструментальных исследований и завершился составлением рекомендаций по лечению по месту жительства.

В 1992 г. был проведен 3-й этап исследования, когда было повторно осуществлено сплошное обследование кардиологом тех лиц, у которых была взята кровь на исследование $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в 1988 г. При этом удалось обследовать 417 человек — отклик 64,4 % по отношению к тем 648 лицам, у которых удалось взять кровь на исследование во время 1-го этапа. У них вновь было измерено АД, уточнены данные анамнеза, повторно взята кровь для определения скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита.

4-й этап исследования был проведен в 2001 г. Критериями включения в когорту явились добровольное информированное согласие на участие в исследовании и наличие определенной ранее величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$. Критерий исключения — отказ от участия в исследовании.

На основании данных Паспортного стола Республики Татарстан, информации отдела

кадров предприятия (ОАО «КОМЗ»), сведений регистратуры городской поликлиники № 8 г. Казани было выявлено 297 мужчин (живых) из числа тех 414 работников ПО «КОМЗ», у которых в период 1988–1992 гг. определялась скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, и которые проходили обследование у кардиолога и других специалистов-интернистов. 29 человек из 414 человек умерли в период между 1993–2001 гг. 297 человек были обследованы амбулаторно (поликлиника № 8 УЗ г. Казани) либо в стационаре (МУЗ городская больница № 8) с направлением при необходимости на дополнительное обследование в специализированные лечебно-диагностические центры. Обязательное обследование включало в себя анкетирование, измерение АД, антропометрию, запись ЭКГ, исследование липидного спектра крови, а также исследование глазного дна и электролитного состава крови. Параллельно изучалась имеющаяся медицинская документация: амбулаторные карты, истории болезней, выписки из историй болезней. В отношении умерших проводилось изучение амбулаторных карт, историй болезней, врачебных свидетельств о смерти.

5-й этап исследования был проведен в 2005 г. Из числа тех 297 мужчин (живых), которые проходили обследование у кардиолога и других специалистов-интернистов в 2001 г., вновь было обследовано 223 человека (отклик 75,1 %). Еще 30 человек скончались за период 2001–2005 гг. 223 человека были обследованы в поликлинике по программе, идентичной таковой на 1-м этапе исследования, с направлением при необходимости на дополнительное обследование в специализированные лечебно-диагностические учреждения.

6-й этап исследования был проведен в 2009 г. Главной целью этого этапа было выявление новых случаев смерти мужчин в когорте. За период с 2005 по 2009 гг. были выявлены 10 случаев смерти.

7-й этап исследования был проведен в 2014 г. Главной целью этого этапа было выявление новых случаев смерти мужчин в когорте. За период с 2009 по 2014 гг. были выявлены 14 случаев смерти.

II. Ретроспективная часть. Проводилось изучение состояния когорты за период 1993–2001 гг. путем анализа медицинской документации. Критериями включения в когорту явились добровольное информированное согласие на участие в исследовании и наличие определенной ранее величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$. Критерии исключения — отказ от участия в исследовании.

Оценка состояния когорты проводилась в статике 1993 г. и 1997 г., когда были зафиксированы изменения состояния здоровья мужчин в когорте, включая появление всех случаев заболеваний внутренних органов у больных АГ с учетом их квантильной принадлежности, случаев заболеваний внутренних органов у лиц без АГ с учетом их квантильной принадлежности по скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, случаев АГ у лиц, ранее не страдавших данным заболеванием, также с учетом их квантильной принадлежности по скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

Результаты исследований и их обсуждение.

1. Изучение заболеваемости АГ в длительно наблюдаемой когорте мужчин.

Проведенный на первом этапе анализ распространенности АГ в целом подтвердил тенденцию развития АГ преимущественно среди мужчин II и IV квартилей скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, выявленную ранее в ходе исследования на той же когорте. При этом с увеличением среднего возраста когорты на 5 лет заболеваемость АГ в I и III квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ стремительно возросла (рост на 109 % и 78 % соответственно против 39 % и 26 % у II и IV квартилей скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$) Границы квартилей: I квартиль 36–206, II квартиль 207–275, III квартиль 276–347, IV квартиль 348–644 mmolLi/IEg/h .

Схожие темпы прироста заболеваемости АГ в I и III квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ выявляются и в последующие 12 лет — распространенность АГ возросла на 16 % и 22 % против 0 % и 5 % для II и IV квартилей скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$. Таким образом, при увеличении среднего возраста мужчин с $43,9 \pm 6,7$ лет до $55,6 \pm 6,7$ лет практически весь прирост заболеваемости АГ происходил за счет лиц I и III квартилей скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$. При среднем возрасте когорты $55,6 \pm 6,7$ лет распределение больных АГ по квартилям скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ становится практически одинаковым с не имеющим статистической достоверности преобладанием IV квартиля скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

2. Исследование взаимосвязи смертности пациентов с АГ и скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

Исходным в нашем исследовании было предположение, что у больных первичной АГ, имеющих мембранные нарушения, смертность будет выше, то есть у лиц IV квартиля скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в определенном возрасте смертность будет больше, чем у лиц других квартилей скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$. Согласно концепции Ю.В. Постнова, высокие величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (более 390 mM Li , или IV квартиль скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$) свидетельствуют о наличии мембранных нарушений [16].

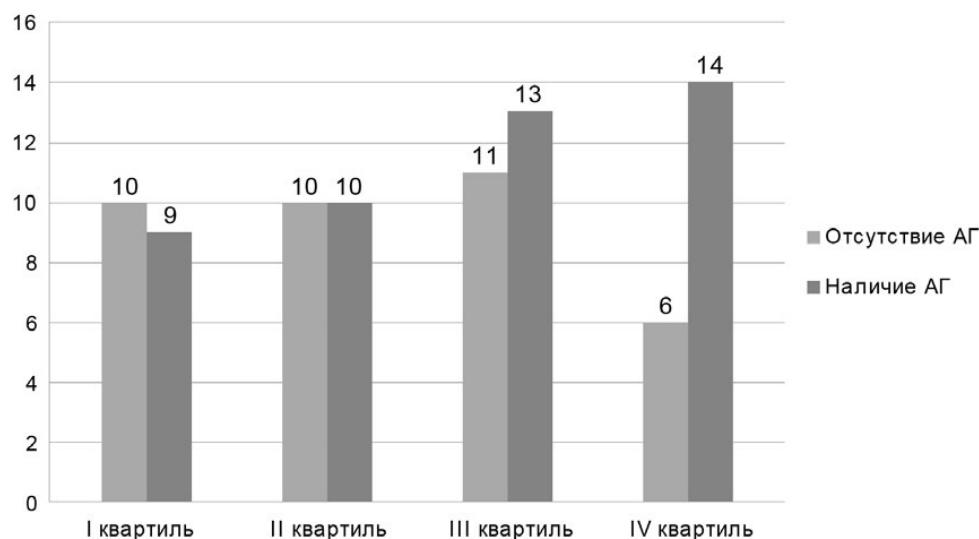


Рис. 1. Распределение умерших мужчин по признаку наличие/отсутствие АГ по квартилям величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

За время 25-летнего наблюдения было установлено, что распространенность АГ в популяции составляет 59 %. Однако, несмотря на относительную неравномерность распределения жестких конечных точек больных АГ по шкале скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, лишь при среднем возрасте когорты в 60 лет обнаружилось, что среди лиц, принадлежащих к IV квартилю скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, умирают преимущественно пациенты с АГ (рис. 1).

Итак, ожидаемая взаимосвязь смертности пациентов с АГ и мембранных нарушений, определяемых по высокой скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, не подтвердилась ($p=0,068$). Но выявленная тенденция к преобладанию смертности при высоких скоростях $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ позволяет предположить, что при гораздо больших выборках (когорта в десятки или даже сотни тысяч человек) достоверная взаимосвязь может подтвердиться. По-прежнему остается актуальной необходимость изучения взаимосвязи смертности лиц с АГ и высокой скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в женских когортах. Нарастающая разница в смертности между пациентами с АГ и умершими без АГ при высоких скоростях $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ может свидетельствовать о связи смертности от АГ с мембранными нарушениями.

3. Изучение общей смертности в длительно наблюдаемой когорте.

Анализ заболеваемости и общей смертности в когорте представлялся оптимальным с позиций квантильного распределения величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ на квартили и децили. Как указывалось выше, такое деление лежало

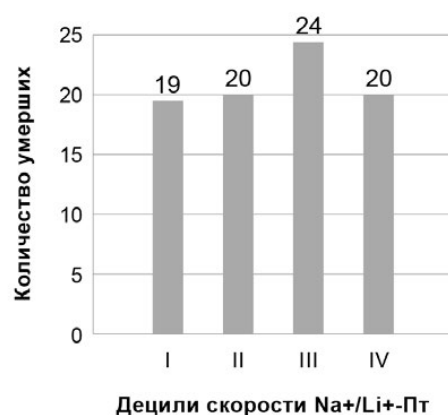


Рис. 2. Распределение общего количества умерших мужчин по квартилям скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

в основе одного из принципов группирования объектов исследования.

Распределение умерших по квартилям скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ следующее: I КВ — 19 человек, II КВ — 20 человек, III КВ — 24 человека, IV КВ — 20 человек. Наибольшее число смертей — 24 человека — выявлено в III КВ скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, достоверных межквартильных различий (по критерию χ^2) выявлено не было ($p=0,885$) (рис. 2).

По итогам первых 20 лет проспективного исследования было установлено, что наибольшая смертность в когорте достоверно ($p<0,05$) ассоциирована с принадлежностью мужчин к VII децилю скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ [17]. Границы децилей скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (в $\text{mmolLi}/1\text{Eg/h}$): I дециль — 38–155, II дециль — 156–189,

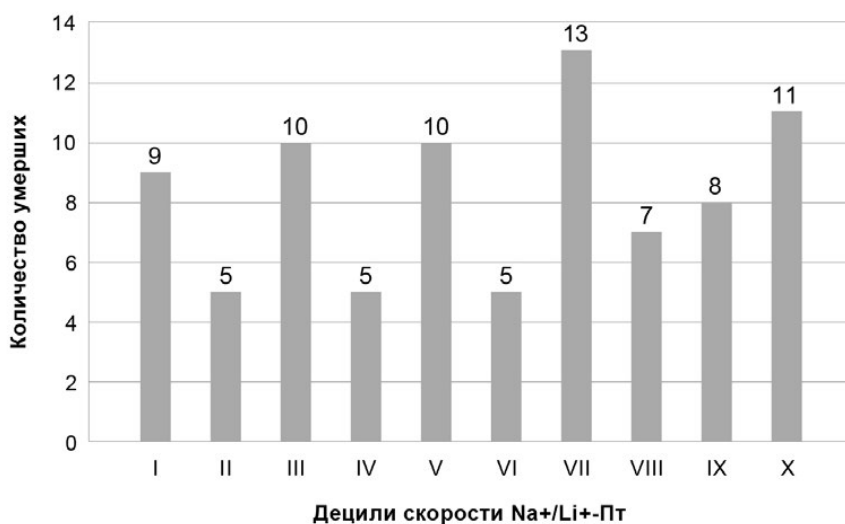


Рис. 3. Распределение общего количества умерших мужчин по децилям скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

III дециль — 190–215, IV дециль — 216–250, V дециль — 251–276, VI дециль — 277–298, VII дециль — 299–327, VIII дециль — 328–371, IX дециль — 372–424, X дециль 425–644. Однако через 5 лет проспективного исследования эта ассоциация перестала выявляться ($p=0,328$) (рис. 3).

В то же время принадлежность к VII децилю скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ характеризуется относительно наименьшей заболеваемостью АГ, что выявлено на всех этапах исследования. Также было показано, что медиана ($303 \text{ мкмольLi/лЕг/h}$) скоростей умерших больных АГ находится как раз в VII дециле скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (интервал от 299 до $327 \text{ мкмольLi/лЕг/h}$).

Возможным объяснением наибольшей общей смертности лиц, принадлежащих к VII децилю скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ ($299\text{--}327 \text{ мкмольLi}$), является наиболее частая встречаемость генов апоптоза у лиц — носителей величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ III квартиля скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (в который входит VII дециль скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$) в сравнении с другими величинами скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

Выводы. 1. Ожидаемая взаимосвязь смертности от АГ и мембранных нарушений, определяемых по высокой скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, не выявилась. Однако тенденция к преобладанию смертности при высоких скоростях $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ позволяет предполагать, что при более значительном числе наблюдений взаимосвязь может быть подтверждена.

2. Общая смертность в когорте по результатам длительного наблюдения за стареющей когортой не ассоциирована с величиной скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита.

3. При среднем возрасте 50 лет выявляется бимодальность в появлении новых случаев первичной артериальной гипертензии, связанная с величинами скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ I квартиля ($36\text{--}206 \text{ мкмольLi}$ на 1 л клеток в час) и III квартиля ($276\text{--}347 \text{ мкмольLi}$ на 1 л клеток в час);

4. К 60 годам вероятность заболеть артериальной гипертензией становится примерно равной во всех квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ с восходящим трендом к IV квартилю ($348\text{--}644 \text{ мкмольLi}$ на 1 л клеток в час).

5. Полученные результаты объясняют значительное уменьшение интереса исследователей к использованию величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в качестве прогностического маркера возникновения АГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. М.: Медиа Сфера. 1998; 352 с. [Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny*. Moscow: Media Sfera. 1998; 352 p. (In Russ.)]
2. Оганов Р.Г. *Основы доказательной медицины в кардиологии*. Руководство по кардиологии под ред. Г.И. Сторожакова и А.А. Горбаченкова. ГЭОТАР-Медиа. 2008; 15–29. [Oganov R.G. *Osnovy dokazatel'noy meditsiny v kardiologii*. (The basics of evidence-based medicine in cardiology. Guide for cardiology.) Ed by G.I. Storozhakov and A.A. Gorbachenkov. GEOTAR-Media. 2008; 15–29. (In Russ.)]

3. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. *Первичная гипертензия как патология клеточных мембран*. М.: 1987; 192 с. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. *Pervichnaya gipertenziya kak patologiya kletochnykh membran*. (Primary hypertension as pathology of cell membranes.) Moscow. 1987; 192 p. (In Russ.)]
4. Постнов Ю.В. О новом этапе в развитии мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии: роль клеточных онкогенов в генезе мембранных нарушений. *Архив патологии*. 1989; (11): 5–12. [Postnov Yu.V. About a new stage in the development of the membrane concept of pathogenesis of essential hypertension: the role of cell oncogenes in the cell membrane disorders genesis. *Arkhiv patologii*. 1989; (11): 5–12. (In Russ.)]
5. Canessa M.L. Kinetic properties of Na/H and Na/Li exchanges of human red cells. *Methods Enzymol*. 1989; 173: 176–191. DOI: 10.1016/S0076-6879(89)73012-3.
6. Бритов А.Н., Кобаль А.М., Орлов С.Н. и др. Скорость Na⁺/Li⁺ противотранспорта эритроцитов и артериальная гипертензия: данные одномоментного популяционного исследования. *Кардиология*. 1991; 31 (8): 54–58. [Britov A.N., Kobal A.M., Orlov S.N. et al. The rate of Na⁺/Li⁺ countertransport of erythrocytes and arterial hypertension: data from a sectional population study. *Kardiologiya*. 1991; 31 (8): 54–58. (In Russ.)]
7. Бритов А.Н., Кобаль А.М., Орлов С.Н. и др. Величина Na⁺/Li⁺ противотранспорта эритроцитов как фактор риска гипертонической болезни (данные проспективного исследования). *Кардиология*. 1991; (1): 49–51. [Britov A.N., Kobal A.M., Orlov S.N. et al. The value of Na⁺/Li⁺ countertransport in erythrocytes as a risk factor for essential hypertension (prospective study data). *Kardiologiya*. 1991; (1): 49–51. (In Russ.)]
8. Hasstedt S.J., Wu L.L., Ash K.O. et al. Hypertension and sodium-lithium countertransport in Utah pedigrees: evidence of major locus inheritance. *Am. J. Human Genet*. 1988; 43: 14–22. PMID: 3163887.
9. Laurenzi M., Cirillo M., Panarelli W. et al. Baseline sodium-lithium countertransport and 6-year incidence of hypertension: the Gubbio population study. *Circulation*. 1997; (95): 581–587. DOI: 10.1161/01.CIR.95.3.581.
10. Hunt S.C., Stephenson S.H., Hopkins P.N. et al. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. *Hypertension*. 1991; 17: 969–976. DOI: 10.1161/01.HYP.17.6.969.
11. Rebbeck T.R., Turner S.T., Michels W. et al. Genetic and environmental explanations for the distribution of sodium-lithium countertransport in pedigrees from Rochester, MN. *Am. J. Human Genet*. 1991; 48: 1092–1104. PMID: 2035530.
12. Ослопов В.Н. *Артериальная гипертензия и клеточная мембрана*. Казань: «МеДДок». 2014; 644 с. [Osloпов V.N. *Arterial'naya gipertenziya i kletochnaya membrana*. (Arterial hypertension and cell membrane. Monography.) Kazan: «MeDDok». 2014; 644 p. (In Russ.)]
13. Леонова М.В. Современный взгляд на конечные точки для оценки антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика*. 2002; (4): 18–22. [Leonova M.V. A modern view of the endpoints for the evaluation of antihypertensive therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2002; (4): 18–22. (In Russ.)]
14. Hansson L. Evaluation of endpoints in hypertension. *Blood Press Suppl*. 1997; 2: 76–80. PMID: 9495632.
15. Man A.J., Veld T. Surrogate end points in clinical trials. *Blood Press*. 1997; (6 suppl. 2): 120–123.
16. Ослопов В.Н., Макаров М.А. Результаты длительного наблюдения за динамикой заболеваемости первичной артериальной гипертензией в мужской когорте в зависимости от функционального состояния клеточных мембран. *Практическая медицина*. 2011; (4): 49–52. [Osloпов V.N., Makarov M.A. The results of long-term follow-up of the dynamics of the incidence of primary arterial hypertension in the male cohort depending on the functional state of the cell membranes. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; (4): 49–52. (In Russ.)]
17. Макаров М.А., Ослопов В.Н. Взаимосвязь смертности мужчин со структурно-функциональным состоянием клеточных мембран. *Казанский медицинский журнал*. 2010; 91 (6): 750–754. [Makarov M.A., Osloпов V.N. Interrelation of mortality among males with the structural and functional state of cell membranes. *Kazan medical journal*. 2010; 91 (6): 750–754. (In Russ.)]