

© Ж.Шанар, 2002
УДК [616.12-008.331.1:577.128]:611.61

Ж. Шанар

ПОЧЕЧНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ СОЛЬ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

J. Chanard

RENAL DETERMINANTS OF SALT SENSITIVITY OF BLOOD PRESSURE

Отделение нефрологии, университетский больничный центр, госпиталь Мэзон Бланш, Реймс, Франция

Ключевые слова: артериальное давление, солевая чувствительность, гипертензия, почки, потребление соли.
Key words: arterial pressure, salt sensitivity, hypertension, kidneys, salt intake.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь между потреблением соли с пищей и развитием гипертензии все еще остается предметом горячих споров. Несмотря на большое число эпидемиологических, экспериментальных и клинических наблюдений, связь между потреблением хлорида натрия и артериальным давлением (АД), по крайней мере у здоровых людей, давление у которых находится в пределах нормы, достаточно надежно не установлена. Нарастание АД в результате повышенного потребления поваренной соли у нормотоников зарегистрировано не во всех случаях, и если оно наблюдалось, то часто оказывалось пограничным. Напротив, уменьшение содержания соли в пище не всегда достаточно для снижения АД. Если не рассматривать нормотоников, общепринятым в настоящее время является положение, что у людей с постоянной гипертензией повышение АД обычно усугубляется потреблением большого количества соли.

Данный обзор посвящен рассмотрению доказательств гетерогенности уровня АД у человека по отношению к изменениям баланса натрия и внеклеточной жидкости. В нем будут суммированы данные о транспорте натрия в почечных канальцах и генетических основах артериальной гипертензии у людей.

ОСНОВНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В недавнем обзоре [5] рассмотрены эпидемиологические исследования, описавшие прямую связь между уровнем АД и потреблением соли. Например, в одной из наиболее известных работ по этой проблеме: the Intersalt Study [10, 14],

суммированы данные по 52 популяционным выборкам из 32 стран, показаны позитивные межпопуляционные взаимоотношения между суточным выделением натрия с мочой и уровнем АД, подчеркнута важность количества потребляемой соли, как детерминанты возрастного нарастания кровяного давления. В этих популяциях, при сопоставлении 25-летних испытуемых с 55-летними, было выявлено, что с возрастом повышение систолического АД становится на 10 мм рт.ст. меньше при снижении экскреции натрия на каждые 100 ммоль/сут.

Ряд мета-анализов [7,12,18] показал, что среднее уменьшение выделения натрия с мочой на 129 ммоль/сут связано со снижением систолического/диастолического АД в среднем на 4.5/2.3 мм рт.ст. соответственно у гипертоников с медианой возраста 49 лет. В отличие от них, у нормотоников с медианой возраста 27 лет АД в среднем уменьшалось на 1.6/0.4 мм рт.ст. на каждые 165 ммоль снижения суточной экскреции натрия.

Исследование DASH (the Dietary Approaches to Stop Hypertension) показало, что помимо энергетического баланса, потребления хлорида натрия и алкоголя, на величину АД влияют и многие вещества, поступающие с пищей, в частности, калий. Восьминедельная диета с преобладанием фруктов, овощей, обезжиренных молочных продуктов, цельного зерна, домашней птицы, рыбы и орехов, но с пониженным содержанием жиров, красного мяса и сладостей вызывала снижение систолического/диастолического АД на 11/6 мм рт.ст. у гипертоников и на 4/2 мм рт.ст. у нормотоников [1]. В другой работе: The Treatment of Mild Hypertension Study, найдено, что уровни образования и дохода

находятся в обратной зависимости от экскреции натрия и систолического АД [11].

Недавнее исследование: the Multiple Risk Factor Intervention [6], напротив, проверяло гипотезу об отрицательном влиянии потребления натрия на риск смертности. Экскреция натрия с мочой не измерялась. У общего числа 11697 мужчин в возрасте от 42 до 67 лет не найдено статистически достоверного различия в квантилях потребления натрия в зависимости от общей смертности, летальности от острого инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Во всяком случае следует согласиться с тем, что количество соли в рационе положительно связано с уровнем АД. При этом за счет уменьшения суточного потребления натрия, по крайней мере на 50 ммоль, можно достичь снижения АД как у гипер-, так и нормотоников.

КОНЦЕПЦИЯ СОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Роль потребления соли как фактора, определяющего индивидуальный уровень АД, весьма вариабельна. Т. Kawasaki и соавт. [16], а позже М.Н. Weinberger [25] одними из первых распознали гетерогенность ответа АД на потребление соли и развили концепцию солевой чувствительности и солевой резистентности. Условно солевая чувствительность была определена как повышение среднего АД более чем на 10% при высокосолевой диете (порядка 250 ммоль Na в сутки) по сравнению с низкосолевой (порядка 10 ммоль Na в сутки). При этом испытуемые подвергались таким крайне резким изменениям суточного потребления натрия в течение недели. В дальнейшем применяли различные схемы эксперимента, в том числе острую, при которой больные получали солевую нагрузку путем внутривенного вливания физиологического раствора с последующим истощением солевых запасов введением фуросемида [12]. Хотя не все люди соль-чувствительны, но их доля выше у гипертоников, чем у людей с нормальным давлением. Частота соль-чувствительности повышена также у пожилых лиц, негритянского населения и больных с низкорениновой гипертензией, например, диабетиков.

Эта концепция и потенциальная связь факторов риска сердечно-сосудистой патологии с потреблением соли проанализированы в серии блестящих исследований, проведенных на шимпанзе [9]. Животным давали пищу с низким содержанием соли и высоким содержанием калия. Затем половину обезьян продолжали держать

на такой же диете, а остальные в течение 67 недель получали пищу с добавлением хлорида натрия от 5 до 15 г/сут. В группе животных, дополнительно потреблявших соль, АД прогрессивно повышалось, в среднем, на 33/10 мм рт.ст. После прекращения отмены солевой добавки давление быстро возвращалось к уровню, имевшемуся перед этим воздействием.

У человека острые изменения баланса натрия не могут адекватно отражать ситуацию, возникающую при длительных сдвигах в потреблении этого катиона. В острых тестах воспроизводимость определения солевой чувствительности весьма низка, и бимодальное распределение соль-чувствительных и соль-резистентных людей в общей популяции не установлено. Тем не менее, тщательные исследования свидетельствуют о том, что солевая чувствительность – не случайное явление [3, 27].

СОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ: МАРКЕР ПОЧЕЧНОГО И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

У экспериментальных животных солевая чувствительность определенно является фактором риска развивающихся сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В экспериментах на нормотензивных и генетически гипертензивных крысах, G. Kimura и В.М. Brenner [17] впервые, а затем и многие другие авторы, продемонстрировали, что солевая чувствительность связана с повышенным риском развития гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности. Эта гипотеза была подтверждена и рядом клинических исследований. У больных на высокосолевой диете, у которых развивалась или прогрессировала предсуществовавшая гипертензия, проявлялись факторы риска сердечно-сосудистой патологии: микроальбуминурия [2], резистентность к инсулину, отсутствие ночного снижения АД и увеличенная масса левого желудочка [8]. У соль-чувствительных пациентов увеличен также риск смертности, что зарегистрировано в японском исследовании 156 больных с гипертензией. При 17-летнем наблюдении оказалось, что проблем со стороны сердечно-сосудистой системы не было у 80% соль-резистентных и только 30% соль-чувствительных больных ($p < 0.05$) [19].

ПОЧЕЧНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Изменения почечной гемодинамики в связи с солевой чувствительностью элегантно описал А. С. Guyton [13]. Он впервые представил кривую

давление – натриурез у собаки как отражение взаимоотношений между солевым балансом и системным АД. Изменения почечной экскреции натрия при соль-чувствительной гипертензии указывают на неадекватную работу почек, которая может быть результатом многочисленных генетических и приобретенных факторов. Предложены три основных почечных механизма, ведущих к развитию гипертензии: 1) повышение прегломерулярной сосудистой резистентности, 2) уменьшение общей почечной ультрафильтрации, 3) увеличение реабсорбции натрия в канальцах. Как видно из схемы, результаты экспериментальных исследований как на собаках, так и на крысах ведут к общему заключению, что соль-нечувствительная гипертензия связана главным образом с прегломерулярной сосудистой резистентностью (постоянной вазоконстрикцией), тогда как соль-чувствительная гипертензия, возможно, является результатом либо уменьшенной массы нефрона, либо специфических изменений почечной регуляции натрия.



Распространенным последствием длительной гипертензии у человека является нефросклероз. Однако повреждения клубочков всегда связаны и с интерстициальным фиброзом. Патогенез хронических интерстициальных изменений остается пока не ясным. 5 лет назад была подчеркнута роль микрососудистого повреждения и тубулоинтерстициального фиброза в развитии соль-чувствительной гипертензии путем сдвига вправо кривой давление-натриурез [15]. При соль-чувствительной гипертензии, инфузии

ангиотензина II могут привести к микрососудистому и тубулоинтерстициальному повреждению, даже при отсутствии гиперактивности симпатической и ренин-ангиотензиновой системы.

Другой клинической моделью как у экспериментальных животных, так и у человека является трансплантация почки [23]. Результаты исследований этой модели указывают на ключевую роль почки в определении реакции АД на вариации потребления соли. Помимо генетических факторов, ряд гормональных и аутокринных систем участвует в патогенезе соль-чувствительной гипертензии; к ним относятся ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатическая нервная система, инсулин, брадикинин, оксид азота, натриуретические факторы, эндотелин и другие. Общепринято положение о том, что при невозможности модулировать ренин-ангиотензиновую систему АД становится соль-зависимым. Ясно, что у больных с гипертензией, у которых рениновая система неадекватно угнетена, АД повышается еще больше в ответ на высокосолевую пищу. Наоборот, слабая реакция ренина на ограничение соли коррелирует с пониженной почечной вазодилатацией [26]. В качестве дополнительного аргумента может рассматриваться хорошо известный факт - при первичном гиперальдостеронизме гипертензия является соль-чувствительной. Более точное определение почечного транспорта натрия с использованием клиренса лития для оценки его проксимальной реабсорбции, представило доказательства наличия изменений в канальцах у больных с гипертензией. А. Chiolerio и соавт. [4] изучали состояние проксимальной реабсорбции натрия на высоконатриевой диете. Те больные с гипертензией, которые при повышенном потреблении натрия увеличивали фракционную экскрецию лития, оказались страдающими соль-резистентной гипертензией, те же, кто не могли адаптировать свою проксимальную реабсорбцию натрия к высоко- или низконатриевому рациону, были соль-чувствительными.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ СОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Гипертензия – это сложный, многофакторный синдром. Анализируя семейные группы случаев гипертензий, генетики полагают, что в так называемой “первичной гипертензии” существует около 30% генетического наследования. Основываясь на экспериментах, рассматриваются многочисленные кандидаты на роль генов

гипертензии, но в отношении людей об этом известно очень мало. Имеющиеся скудные данные получены в основном из исследований моногенных заболеваний, которые вызывают редкие формы гипертензии (таблица).

Локусы генома человека, возможно, ассоциированные с гипертензией

Хромосома	Исследование
1q23-1q32	Mansfeld (1997)
2q23.2	Kruskkal (1999)
5q31.1-5q ^{ter}	Kruskkal (1999)
7q21-22	Xu (1999)
8q22	Curnow (1993)
1p	Rice (2000)
2p13-2p16	Kruskkal (1999)
7q	Rice (2000)
15q25.1-15q26.1	Kruskkal (1999)
17q	Julier (1997)
	Baima (1999)
	Mansfeld (1997)
	Levi (2000)

В настоящее время проведено несколько исследований у гипертензивных больных с целью определения роли различных генотипов белков ангиотензиноген-ренин-ангиотензивной и альдостероновой систем. Изучены, например, мутация A530T гена ангиотензиногена, микросателлитная повторность, связанная с геном ангиотензин-конвертирующего фермента, генотипические изменения предсердного и церебрального натрийуретических факторов. Многие из этих работ не пролили свет на генетические механизмы, определяющие гипертензию, что свидетельствует о более сложных комбинациях и взаимодействии генов [22]. Большой интерес вызывает также такой подход, как исследование насосов, транспортеров и каналов, регулирующих ионный транспорт. Например, хорошо известно, что натрий, поступающий в форме хлорида, вызывает более выраженный гипертензивный эффект, чем тот же катион в составе других химических соединений. В связи с этим, клонирование эпителиального натриевого канала, присутствующего в дистальном отделе нефрона, и анализ его роли в физиологии почек открывают новые пути понимания патогенеза нарастания АД [24].

Эпителиальный натриевый канал состоит из трех субъединиц: α , β и γ . С мутациями этих белков, в особенности β -субъединицы, связан синдром Лиддла, включающего гипертензию, гипокалиемию и метаболический алкалоз при угнетении секреции ренина и альдостерона. При этом

заболевании, так же, как и при таких редких патологических состояниях, как кажущийся избыток минералокортикоидов и излечиваемый глюкокортикоидами альдостеронизм, повышенная реабсорбция натрия в канальцах, приводящая к соль-чувствительной форме гипертензии, подтверждает важность изменений почечного транспорта этого катиона в патогенезе нарастания АД. Недавно выявлена связь повышения АД с мутацией в β -субъединице у больного с отсутствием полной картины синдрома Лиддла [20].

Многие гены и комбинации генов изучаются в настоящее время в эпидемиологических исследованиях. У этих исследований есть ряд ограничений, главным образом связанных с исходами, которые должны включать и летальный. Полученные данные указывают, что для понимания механизмов становления гипертензии необходим анализ как взаимодействий генов, так и роли внешних факторов, в том числе потребления соли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чувствительность к натрию контролирует, по крайней мере частично, АД у здоровых людей. Уровень адекватного потребления натрия трудно определить; он зависит от культурных и экономических условий. В странах Запада считается, что содержание соли в рационе должно быть менее 50 ммоль/сут, чтобы обеспечить защиту от гипертензивного эффекта высоконатриевой диеты у чувствительных к ней людей. Однако на практике это, по-видимому, не всегда осуществимо. Для выявления больных с высоким риском соль-зависимого повышения АД многообещающими являются исследования взаимоотношений между особенностями диеты и генетически детерминированными вариантами гипертензии. До сих пор все генетические (моногенные) формы гипертензии с доказанной молекулярной основой оказались соль-зависимыми. Возможно, что дисфункция эпителиального натриевого канала участвует в вовлечении гормонов и рецепторов, регулирующих натрий-минералокортикоидную ось. До сих пор не завершены и требуют более обоснованных исследований дискуссии о том, должно или не должно общественное здравоохранение рекомендовать пониженное потребление натрия. Однако существует согласованное мнение о том, что у больных с нарушением функции почек, даже связанным со старением, содержание соли в пище вносит вклад в развитие гипертензии и должно быть ограничено до возможно более низкого уровня.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure//N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1117-1124.
2. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A markers for renal and cardiovascular risk factors//Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 195-199.
3. Campese V.M. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications//Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 531-550.
4. Chiolerio A., Maillard M., Nussberger J. et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of the blood pressure response to salt//Hypertension. – 2000. – Vol. 36. P. 631-637.
5. Chobanian A.V., Hill M. National heart, lung and blood institute workshop on sodium and blood pressure//Hypertension. – 2000. – Vol.35. – P. 858-863.
6. Cohen J.D., Grandis G., Cutler J.A. et al. Dietary sodium intake and mortality: MRFIT follow-up study results//Circulation. – 1999. – Suppl.1. – P. S1-S24.
7. Cutler J.A., Follmann D., Allender P.S. Randomized trials of sodium reduction: an overview// Am. J. Clin. Nutr. – 1997. – Vol. 65 (suppl.). – P. 6435-6515.
8. De la Sierra A., Lluich M.M., Pare J.C. et al. Increased left ventricular mass in salt-sensitive patients//J. Hum. Hypertens. – 1996. – Vol. 10. – P. 795-799.
9. Denton D., Weisinger R., Mundy N.I. et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees//Nature med. – 1995. – Vol.1. – P. 1003-1016.
10. Elliott P., Stamper J., Nichols R. et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations// Brit. med. J. – 1996. – Vol. 312. – P. 1249-1253.
11. Ganguli M.C., Grimm R.H., Svendsen K.H. et al. Higher education and income are related to a better Na: K ratio in blacks: baseline results of the treatment of mild hypertension study (TOMHS) data//Am. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 979-984.
12. Graudal N.A., Galloe A.M., Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and trygliceride: a meta-analysis// J. Am. Med. An. – 1998. – Vol. 279. – P. 1383-1389.
13. Guyton A.C. Dominant role of the kidneys and accessory role of the whole-body autoregulation in the pathogenesis of hypertension//Am. J. Hypertens. – 1989. – Vol. 2. – P. 575-585.
14. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion on blood pressure: results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion//Brit. med. J. – 1988. – Vol. 297. – P. 319-328.
15. Johnson R.J., Schreiner G. Hypothesis: is essential hypertension an acquired tubulointerstitial renal disease?//Kidney Int. – 1997. – Vol. 52. – P. 1169-1179.
16. Kawasaki T., Delea C.S., Bartter F.C., Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension//Am. J. Hypertens. – 1989. – Vol. 2. – P. 575-585.
17. Kimura G., Brenner B.M. A method for distinguishing salt-sensitive from non-salt-sensitive forms of human and experimental hypertension//Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1993. – Vol. 2. – P. 341-349.
18. Midgley J.P., Mettew A.G., Greenwood C.M., Logan A.G. Effects of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials// J. Am. Med. An. – 1996. – Vol. 275. – P. 1590-1597.
19. Morimoto A., Uzu T., Fuji T. et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension// Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1734-1737.
20. Persu A., Babry P., Bassilana F. et al. Genetic analysis of the beta subunit of the epithelial Na⁺ channel in essential hypertension//Hypertension. – 1998. – Vol. 32. – P. 129-137.
21. Sacks F.M., Svetkey L.P., Volmer W.M. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet//N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 3-10.
22. Scheinman S.J., Guay-Woodford L.M., Trakker R.V. et al. Genetic disorders of renal electrolyte transport//N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1177-1187.
23. Uber A., Rettig R. Pathogenesis of primary hypertension. Lessons from renal transplantation studies//Kidney Int. – 1996. – Vol. 49, Suppl. 55. – P. S.42-S.45.
24. Warnock D.G. Genetic forms of human hypertension// Current Opinion Nephrol. Hypertension. – 2001. – Vol. 10. – P. 493-499.
25. Weinberg M.H. Salt sensitivity of blood pressure in humans//Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 481-490.
26. Williams G.H., Hollenberg N.K. Non-modulating hypertension. A subset of sodium-sensitive hypertension// Hypertension. – 1991. – Vol. 17, Suppl.1. – P. 181-185.
27. Zoccali C., Malla Maci F., Cuzzola F., Leonardi D. Reproducibility of the response to short-term low salt intake in essential hypertension//J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – P. 1455-1499.

Поступила в редакцию 09.09.2001 г.