

ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА КАК ОРГАН-МИШЕНЬ. ЧАСТЬ III*

Потешкина Н. Г.

Статья посвящена проблеме оценки влияния потребления соли на сердечно-сосудистую систему в клинической практике. Рассмотрены терапевтические возможности регрессии структурных сердечно-сосудистых изменений при снижении потребления поваренной соли. Установлено, что повседневное использование обычных, а тем более повышенных объемов соли приводит к комплексному нарушению макро- и микроархитектуры всех компонентов сердечно-сосудистой системы (камер сердца, сосудов артериального и венозного русла, сосудов микроциркуляции) у лиц как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением. Эти влияния опосредуются как гемодинамическим, так и негемодинамическим путем и проявляются даже в отсутствии повышенного артериального давления. Показано, что уменьшение потребления соли приводит к регрессии измененной архитектоники сердца и сосудов.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 84-90

Ключевые слова: артериальная гипертензия, потребление соли, сердечно-сосудистая система, орган-мишень.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России), кафедра общей терапии ФУВ, Москва, Россия.

Потешкина Н. Г. – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой.

Автор ответственный за переписку (Corresponding author): nat-pa@yandex.ru

АГ – артериальная гипертензия, ВСОЖ – внутрисосудистый объем жидкости, ГЛП – гипертрофия левого предсердия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ГПЖ – гипертрофия и правого желудочка, КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ОС – общая смертность, ОТСЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, СТСЛЖ – средняя толщина стенки левого желудочка, СС – сердечно-сосудистые, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССС – сердечно-сосудистую систему, ЦВД – центральное венозное давление.

Рукопись получена 02.10.2012

Принята к публикации 06.11.2012

Последние десятилетия во всем мире активно развивается система научного обоснования ведения здорового образа жизни среди населения территорий, регионов, определенных социально-экономических групп, с учетом их половых, этнических, образовательных и иных особенностей. В США на период 2010–2020 гг разработана и вводится новая концепция «идеального кардиоваскулярного здоровья» (ideal cardiovascular health) [1]. Регулирование потребления соли включено во все критически важные компоненты идеального кардиоваскулярного здоровья [1, 2]. Исследования о влиянии режима потребления соли на состояние органов-мишеней так их как сердце, головной мозг, почки изучались давно. Детальность исследований во многом связана с внедрением тех или иных современных технологичных методов изучения конкретных органов и систем [12].

Наши предшествующие работы по этой теме затрагивали вопросы потребления соли, риски развития артериальной гипертензии (АГ), других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, а так же обоснования рекомендаций по потреблению соли у различных групп населения. Цель настоящей статьи – анализ доступных научных данных по клинической оценке поражения органов-мишеней при избыточном потреблении соли как в зависимости, так и вне зависимости от уровня АД.

Однако прежде чем обсуждать вопрос о влиянии потребления соли на ремоделирование сердечно-сосу-

дистой системы (ССС), справедливо отметить, что АГ вносит существенный вклад в процессе ремоделирования сердца и сосудов. Существенные особенности изменений в строении и функционировании сердца при АГ объединены единым термином «гипертоническое сердце» [13], включающее в себя изменения массы миокарда, размеров полостей и конфигурации сердца, как единого органа, так и влияние этих изменений на кардиальные и некардиальные события и смертность [3, 12].

Отмечено, что при росте массы левого желудочка (ЛЖ) с 75 до 150 г/м² риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых (СС) осложнений увеличивается в 5,1 раза – с 0,85 до 4,34 на 100 пациентов/год ($p < 0,0001$), а смертность в 4,4 раза – с 0,19 до 0,83 ($p < 0,0001$) [4]. При этом концентрическая геометрия вызывает большее число СС осложнений, чем эксцентрическая (3,53 против 2,06 ($p < 0,01$)). Несмотря на более выраженную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) у мужчин, в отличие от женщин (116,2±31 г/м² против 99,5±25 г/м² ($p < 0,01$)), рост массы ЛЖ более опасен для женщин. На каждые 25 г/м² у женщин и 31 г/м² у мужчин риск развития СС осложнений увеличивается на 1,49 и 1,22, соответственно ($p < 0,02$) [4].

В целом ГЛЖ встречается в 24,1% случаев у больных неосложненной АГ [4], у лиц с пограничной АГ в 12% случаев и от 15% [23] до 20% [5] при неосложненной АГ. Кроме этого, у 22% пациентов определя-

* Продолжение публикации цикла статей:

1. Потешкина Н. Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть I. Российский кардиологический журнал 2011; 3 (89):87–95. <http://www.rosccardio.ru/ru/archive-rjc/item/46-rkj-3-81-2011.html>2. Потешкина Н. Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть II. Российский кардиологический журнал 2011; 5 (91):93–102. <http://www.rosccardio.ru/ru/archive-rjc/item/48-rkj-5-91-2011.html>

ется относительное утолщение стенок ЛЖ без гипертрофии [23], а также эксцентрическая форма гипертрофии [6]. У больных АГ, имеющих более высокие цифры АД (175/98 мм рт.ст.) ГЛЖ встречается в 54,1% случаев [7]. ГЛЖ вызывается как гемодинамическими, так и негемодинамическими факторами [6, 8-10, 12]. При АГ одновременно с ГЛЖ развивается и гипертрофия правого желудочка (ГПЖ), несмотря на отсутствие значимых гемодинамических факторов [9, 13]. Развитие ГПЖ связывают с процессами накопления коллагена (фиброзирования) при формировании гипертонического сердца вне зависимости от гемодинамических факторов [13]. Гипертрофия левого предсердия (ГЛП) при АГ рассматривается как единый процесс, сопряженный с ГЛЖ [10].

Относительно влияния антигипертензивной терапии на регресс гипертрофии миокарда в настоящее время складывается двойственное мнение. С одной стороны установлено, что ГЛЖ является независимым предиктором кардиальных и некардиальных событий и смертности [12], а ее уменьшение носит протективное значение [3]. При АГ снижение исходно имеющейся ГЛЖ приводит к снижению общей смертности (ОС) на 28%, СС смертности на 38%, смертности от инфаркта миокарда (ИМ) на 15%, а от инсульта на 22% в периоде наблюдения 4,6 лет [3]. При этом важно отметить, что большое значение имеет не только снижение массы миокарда, но и исходно наличие или отсутствие ГЛЖ как таковой [3, 27]. У пациентов с исходной ГЛЖ ОС была выше на 66%, СС смертность на 64%, смертность от ИМ на 52%, а от инсульта на 28%, чем при отсутствии ГЛЖ [3]. При этом локальные гипертрофические процессы в миокарде не полностью регрессируют даже при адекватном устранении гемодинамического фактора, т.е. при должном контроле АД [11], а риск развития СС осложнений у адекватно леченных больных АГ остается более высоким, чем у здоровых лиц [6, 10].

С другой стороны, при очевидных успехах в отношении снижения смертности при успешном контроле АД [11], в настоящее время не удается надежно уменьшить такие проявления поражения органов-мишеней при АГ, как нарушенная кардиальная анатомия [11], сердечная (как систолической, так и диастолической природы) и почечная недостаточность [10]. Все это говорит о том, что не только гемодинамические аспекты влияют на развитие и регресс изменений, свойственных гипертоническому сердцу [2].

Принимая во внимание тот факт, что потребление соли коррелирует с уровнем АД, стоит ожидать выявление связи между повреждениями органов-мишеней, в частности сердца, и потреблением соли [12].

Экспериментальные данные указывают на то, что Na^+ является одним из критических кофакторов развития гипертрофии миокарда [13], особенно при избытке минералокортикоидов, и оказывает влия-

ние, как при наличии, так и при отсутствии повышенного АД. При этом гипертрофия миокарда, вызванная повышенным потреблением соли, может быть уменьшена большим потреблением солей K^+ [8]. ГЛЖ, как проявление универсальных механизмов ремоделирования миокарда, развивается так же вследствие прямой активации солями Na^+ тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [12–14] и симпатической нервной системы как у соль-чувствительных, так и у соль-резистентных пациентов [12]. При избытке Na^+ в межклеточной ткани увеличивается Na^+/H^+ мембранный обмен, что уменьшает Na^+ трансмембранный градиент и усиливает $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ обмен с последующей перегрузкой кардиомиоцита ионами Ca^{++} [15]. Рост внутриклеточной концентрации Na^+ приводит к активации генов, регулирующих клеточный рост [9].

Особенно важно эти данные звучат на фоне широко обсуждаемых свойств тканевой РААС, выступающей и как тканевая гормональная субстанция, и как внутриклеточный (интракринный) медиатор образующийся и действующий во внутриклеточном пространстве самых различных тканей организма, включая сердце и сосуды [16]. Ангиотензин, как эндокринный фактор, попадает из системной циркуляции в межклеточное пространство и действует на клеточные структуры извне. Либо, предшественники ангиотензина, такие как проренин или ренин, проникают в клетку, в клетке трансформируются до ангиотензина и действуют как интракринный компонент РААС. Интракринная РААС самостоятельно вызывает развитие кардиальной или сосудистой патологии. Предполагается, что интракринная РААС выполняет в клетке три главных действия: действует как внутриклеточный регулятор, формирует определенную клеточную память и опосредует сигнальные (связные) функции клетки [16]. В частности, ангиотензин, посредством реализации сигнальных функций, стимулирует процессы так называемой патологической малоадаптивной формы гипертрофии миокарда, приводящей, в свою очередь, к аритмогенности и трансформации в сердечную недостаточность [15].

Признано, что рецепторы другого компонента РААС, альдостерона, содержатся как в эпителиальных, так и в неэпителиальных (мозг, сердце, кровяные сосуды) структурах тканей, стимуляция которых вызывает оксидативный стресс, с последующим развитием воспалительной реакции, фиброза и структурных изменений миокарда [17]. Кроме того, альдостерон усиливает провоспалительный эффект ангиотензина II. Интересно, что провоспалительный эффект и альдостерона и ангиотензина II усиливается NaCl в такой степени, что при отсутствии соли негативные эффекты названных гормонов не проявляются [17, 28]. Этот тезис подтверждается и данными больших эпидемиологических исследований, согласно которым при

низком потреблении соли, влияние повышенных уровней компонентов РААС на структурное построение CCC не проявляется [18]. В соответствии с данными INTERSALT, при ежедневном потреблении соли на уровне 60–70 ммоль/сут Na^+ (3,51–4,09 г/сут NaCl) и выше начинают проявляться неблагоприятные эффекты как собственно соли, так и РААС [18, 19, 28].

Поэтому неудивительно, что гипертрофические процессы, затрагивающие только кардиомиоцит с его структурным ремоделированием, дополняются другими коморбидными изменениями, такими как вентрикулярный и периваскулярный фиброз экстрацеллюлярного матрикса, приводящий к скрытым нарушениям коронарного кровообращения, эндотелиальной дисфункции, тромбозу и ускоренному апоптозу кардиомиоцитов [2, 10, 13, 15]. По мнению Frohlich E. D., [13] и других авторов [2, 11], именно эти компоненты прямо влияют на риск развития СС осложнений и не могут быть устранены даже при должном уровне исключительно медикаментозного контроля АД.

Избыток потребления соли непосредственно приводит к увеличению фиброгенного цитокина $\text{TGF-}\beta_1$ в интерстициальном матриксе интрамиокардиальной ткани, что также обеспечивает развитие интерстициального и периваскулярного фиброза [10, 20]. Миокардиальный интерстициальный фиброз, увеличивающий жесткость миокарда, а также периваскулярный фиброз интрамиокардиальных артерий каждый в отдельности и совместно снижают коронарный резерв у больных АГ [13, 20]. Интересно, что развитие фиброза прямо коррелирует с изменением как коронарного резерва, так и почечной микроциркуляции [13, 20]. Установленные экспериментальные и статистические данные по негативному взаимовлиянию NaCl с эндокринными и интракринными компонентами РААС на структурные изменения CCC находят подтверждение в клинических исследованиях. В последней работе Jin Y. [25] установлено, что влияние Na^+ и компонентов РААС имеют общее следствие — гипертрофические процессы в миокарде, но разные точки приложения в сердце с точки зрения влияния на гипертрофические процессы.

Первые объективные исследования сердца при АГ подразумевали изучение его размеров на рентгенограммах и изменений характеристик волн ЭКГ. В частности еще 50-е годы XX века в работе Sorcoran A. C. выявлено, что исходно увеличенные размеры сердца снижались при снижении потребления соли (уменьшение размеров сердца, коррекция АД) [21].

В конце 80-х годов XX века Schmieder R. E. с соавт. изучили вопросы структурной адаптации ЛЖ при АГ [22]. При исследовании 37 лиц среднего возраста 48,2 лет, с нелеченой АГ I и II стадии установлена корреляция слабой силы между суточным Na^+ -урезом и массой ЛЖ ($r=0,37$, $p<0,05$), толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,38$, $p<0,05$), толщиной задней

стенки ЛЖ ($r=0,64$, $p<0,001$). При исключении из расчета лиц с изолированной септальной ГЛЖ, корреляция по толщине межжелудочковой перегородки выросла с $r=0,38$ до $r=0,78$ ($p<0,001$). Величина суточной экскреции Na^+ являлась наиболее сильным регрессионным коэффициентом для толщины стенки ЛЖ $\beta=0,495$ ($p<0,02$) и для относительной толщины стенки ЛЖ $\beta=0,379$ ($p<0,05$). Авторы считали, что гипертрофические процессы в миокарде связаны как с гемодинамическим влиянием избытка потребления соли, так и с негемодинамическими ее влияниями [22].

В составе исследования The Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Liebson P. R. с соавт. у 844 больных умеренной АГ выявили, что на степень развития ГЛЖ повышенное потребление соли влияет так же, как и уровни повышенного систолического АД [23]. Kupari M. с соавт. исследовали влияние потребления соли на массу ЛЖ у 93 человек (42 мужчин и 51 женщина) в возрасте 36–37 лет в Финляндии [24]. Установлена достоверная связь между потреблением NaCl и САД ($p<0,001$). Отмечено что при САД более 121,0 мм рт.ст. положительная взаимосвязь была средней силы ($r=0,61$, $p<0,001$), а при САД менее 121,0 мм рт.ст. корреляция отсутствовала ($r=0,06$, $p<0,71$). При разделении пациентов на четыре группы: две группы с высоким потреблением соли ($\text{Na}^+>148$ ммоль/сут и САД $>121,0$ мм рт.ст.; $\text{Na}^+>148$ ммоль/сут и САД $<121,0$ мм рт.ст.) и две группы с низким потреблением соли ($\text{Na}^+<148$ ммоль/сут и САД $<121,0$ мм рт.ст.; $\text{Na}^+<148$ ммоль/сут и САД $>121,0$ мм рт.ст.) получили, что у пациентов первой группы масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) составила 186 ± 42 г ($p\leq 0,004$) и была достоверно выше по сравнению с лицами второй, третьей и четвертой групп (165 ± 29 г, 161 ± 20 г, 153 ± 18 г, соответственно) [24]. Согласно выводам авторов на массу миокарда влияет как повышенное АД, так и обязательно сопутствующее высокое потребление соли.

Другое исследование, выполненное Jin Y. с соавт. в Бельгии включало 317 нелеченых лиц (143 женщины и 174 мужчины) в возрасте 48,2 года, из которых 21,1% имели АГ, что близко к распространенности АГ среди всей популяции [25]. Установлено, что при четырех уровнях Na^+ -уреза — низком $97,1\pm 29,4$ ммоль/сут (5,68 г/сут NaCl), умеренно низком $146,3\pm 26,8$ ммоль/сут (8,56 г/сут NaCl), умеренно высоком $181,5\pm 31,3$ ммоль/сут (10,61 г/сут NaCl) и высоком $259,2\pm 54,9$ ммоль/сут (15,16 г/сут NaCl), уровни САД/ДАД в названных группах были относительно невысокими 124,9/73,3 мм рт.ст., 128,8/76,8 мм рт.ст., 124,4/75,6 мм рт.ст., 130,9/77,9 мм рт.ст., соответственно. По мере роста потребления соли ММЛЖ увеличилась от $159,8\pm 45,9$, $159,1\pm 4,2$, $173,0\pm 5,4$ до $182,7\pm 5,3$ г ($p<0,001$), соответственно. Кроме этого, увеличился индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) с $87,4\pm 16,3$, $85,7\pm 16,7$, $93,0\pm 21,1$ до $93,9\pm 19,8$ г/м² ($p\leq 0,011$), средняя толщина стенки

ЛЖ (СТСЛЖ) с $8,83 \pm 1,21$ мм, $8,97 \pm 1,34$ мм, $9,47 \pm 1,58$ мм до $9,50 \pm 1,52$ мм ($p \leq 0,003$) и относительная толщина стенки ЛЖ (ОТСЛЖ) от $0,35 \pm 0,05$, $0,36 \pm 0,07$, $0,38 \pm 0,07$ до $0,37 \pm 0,07$ ($p = 0,05$), соответственно. Выявлена слабая положительная, но высоко достоверная корреляция между ИММЛЖ ($r = 0,19$, $p = 0,001$) и толщиной СТСЛЖ ($r = 0,16$, $p = 0,005$) с уровнем потребления соли. Корреляции между конечно-диастолическим размером ЛЖ (КДРЛЖ) и уровнем потребления соли не найдено ($r = 0,03$, $p = 0,6$). При проведении многофакторного анализа (пол, возраст, рост, САД) установлено, что каждое увеличение потребления Na^+ на 70 ммоль/сут приводит к увеличению ММЛЖ на 3,56 г ($p = 0,038$) и ИММЛЖ на $2,39 \text{ г/м}^2$ ($p = 0,007$).

При том, что ИММЛЖ независимо увеличивается как при росте экскреции Na^+ на $2,48 \text{ г/м}^2$ ($p = 0,005$), так и при росте экскреции альдостерона на $2,63 \text{ г/м}^2$ ($p = 0,004$), влияние этих двух составляющих на сердце реализуется разными путями. Высокая экскреция Na^+ сочетается с ростом СТСЛЖ на $0,126$ мм ($p = 0,054$) и отсутствием влияния на КДРЛЖ ($+0,12$ мм, $p = 0,64$). Увеличение же экскреции альдостерона приводит к росту КДРЛЖ ($+0,54$ мм, $p = 0,017$), но отсутствием изменения СТСЛЖ ($+0,070$ мм, $p = 0,28$) [25]. Эти данные позволяют судить о том, что солевая нагрузка, видимо, напрямую влияет на гипертрофические процессы в миокарде, тогда как активация РААС опосредует свое «гипертрофическое» действие через рост преднагрузки сердца.

На основании собранной информации была проведена оценка возможности терапевтического воздействия снижения потребления соли на гипертрофию миокарда [12, 27].

Так, в 4-х летнем исследовании TOMHS, у 844 больных умеренной АГ при сравнении групп получавших и не получавших антигипертензивную терапию, Liebson P.R. с соавт. выявили, что степень уменьшения ГЛЖ при изменении образа жизни, включая снижение потребления соли, была практически одинакова ($p = 0,65$) [26]. Было показано, что у больных АГ, получавших антигипертензивную терапию в течение 48 месяцев наблюдения масса ЛЖ снизилась на 26,1 г, тогда как у пациентов изменивших только стиль жизни на 27 г ($p = 0,65$). Интересно, что начальные изменения наблюдались уже после 3-х месяцев исследования (масса ЛЖ = $-21,3$ г и $-23,9$ г в группах, соответственно, $p = 0,62$). САД/ДАД уменьшилось в группе, получавшей медикаментозное лечение на $-12,3/-15,9$ мм рт.ст., а Na^+ -урез на $10,1$ ммоль/8ч ($0,59 \text{ г/8ч NaCl}$), что соответствует $30,3$ ммоль/сут Na^+ ($1,77 \text{ г/сут NaCl}$). В группе, не получавшей медикаментозной терапии, САД снизилось на $-8,6/-9,1$ мм рт.ст., а Na^+ -урез на $10,6$ ммоль/8ч ($0,62 \text{ г/8ч NaCl}$), что соответствует $31,8$ ммоль/сут Na^+ ($1,86 \text{ г/сут NaCl}$) [26].

При наличии исходной ГЛЖ ($n = 699$), в группе пациентов получавших медикаментозную терапию и в группе больных изменивших только стиль жизни регрессия массы миокарда была одинакова (на $69,9 \text{ г/м}^2$ и $72,7 \text{ г/м}^2$, соответственно, $p = 0,85$). При отсутствии ГЛЖ ($n = 120$) регресс массы ЛЖ составил $18,9 \text{ г/м}^2$ и $18,4 \text{ г/м}^2$ соответственно, ($p = 0,85$) [26]. Показано, что при наличии исходной ГЛЖ степень снижения массы миокарда в три раза более выражена, чем при ее отсутствии. Проведя многофакторный анализ Liebson P.R. с соавт. установили, что по прошествии 48 месяцев, снижение экскреции Na^+ на 25 ммоль/8ч ($1,46 \text{ г/8ч NaCl}$) является более значимым фактором, определяющим снижение массы ЛЖ, чем снижение САД на $-10,0$ мм рт.ст. Коэффициент β составил 3,7 ($p = 0,007$) и 3,1 ($p = 0,01$), соответственно [23].

Авторы считают, что снижение потребления соли и контроль веса в условиях умеренной, неосложненной АГ (до САД <150 мм рт.ст.) почти так же эффективны, как и медикаментозная терапия АГ [23]. Интересно, что среди различных пяти групп препаратов, диуретики (chlorthalidone), по сути обеспечивающие дополнительный Na^+ -урез, наиболее сильно способствует снижению массы ЛЖ [23]. Эти данные корреспондируются с данными Adroguе H.J. с соавт. [29] о механизмах влияния диуретиков на ремоделирование сосудов.

С другой стороны, проведенный Schmieder R. E. с соавт. [11] мета-анализ 39 клинических исследований с оценкой 84 различных лечебных режимов (71 — лекарственные и 13 плацебо (немедикаментозное лечение АГ)) показал, что достоверно более выраженное снижение АД достигнуто при медикаментозном контроле, чем при плацебо режимах ($11,6/13,9$ мм рт.ст. против $5,2/5,3$ мм рт.ст., $p < 0,001$). В группах, получавших медикаментозную терапию, достоверно снизился только индекс массы ЛЖ ($8,7 \text{ г/м}^2$ против $2,0 \text{ г/м}^2$, $p = 0,03$), тогда как иные показатели гипертрофических изменений миокарда (толщина задней и септальной стенок ЛЖ) достоверно не изменились.

Интересны результаты работы Jula A. M. с соавт. [27]. Обследовали 38 больных, средний возраст 44 года с нелеченой, неосложненной умеренной АГ ($149,3/97,6$ мм рт.ст.) с исходным потреблением соли на уровне 195 ммоль/сут Na^+ . Схожие характеристики были в контрольной группе ($n = 38$), в которой солевой режим не изменялся. В исследуемой группе потребление соли снизили до 94 ($p < 0,01$) и 109 ($p < 0,01$) ммоль/сут Na^+ на 6-й и 12-й месяц, что привело к снижению САД на $14,6/15,5$ мм рт.ст. ($p < 0,001/p < 0,001$) и ДАД на $9,6/8,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001/p < 0,001$), к 6-му и 12-му месяцу соответственно. Авторы выявили снижение ГЛЖ по показателю массы ЛЖ на 5,4% ($p < 0,01$), а по показателю ИММЛЖ на 4,7% ($p < 0,01$) через 12 месяцев после начала исследования (на рубеже 6 месяцев изменения были недостоверными) [27]. Данные изменения произошли в группе снизившей потре-

бление соли при отсутствии изменений в контрольной группе. Отмечено, что более выраженный регресс ГЛЖ наблюдался у пациентов с исходно большей ГЛЖ. Если исходная масса ЛЖ у мужчин была выше 133 г/м^2 , а у женщин 107 г/м^2 , то снижение по показателю индекса масса ЛЖ составило 8,7% ($p < 0,01$) и 7,1% ($p < 0,01$), соответственно [27].

Таким образом, установлено, что потребление соли является строгим, АД-независимым предиктором регулирования массы ЛЖ [12, 15, 26]. По мнению Frohlich E. D. [10], регулирование гипертрофических процессов в миокарде является следствием не только адекватного медикаментозного гемодинамического контроля АД. Достигнутые этим путем успехи в снижении смертности от мозговых и кардиальных катастроф не должны заменять собой иных, не менее важных аспектов лечения АГ. К таким аспектам относят контроль процесса малоадаптивной гипертрофии [15] в составе медленно развивающихся фиброзных процессов в интерстиции и периваскулярных областях миокарда, ускоренного апоптоза [10, 15], напрямую активируемые тканевой РААС под воздействием избытка солей Na^+ [12–14].

Кровообращение, осуществляемое посредством транзита крови по аорте и крупным артериальным и венозным сосудам, существенно изменяется при переизбытке потребления соли. Значимым является вопрос увеличивающейся жесткости аорто-артериального русла, приводящей к нарушению пульсирующего артериального кровотока и систолической гипертензии, особенно в возрасте старше 50 лет, а так же измененного венозного возврата [28].

У больных АГ определяется повышенная жесткость всей артериальной системы, что проявляется снижением ее вместимости для внутрисосудистого объема жидкости (ВСОЖ). Установлено, что в ответ на одинаковое увеличение преднагрузки (посредством кратковременного увеличения ВСОЖ) у больных АГ сердечный выброс увеличивается в 1,5 раза больше, чем у лиц с нормальным АД. Показатель эффективной сосудистой податливости, отражающей способность увеличить ВСОЖ без увеличения центрального венозного давления (ЦВД), ВСОЖ/ЦВД (мл/мм рт.ст.) у больных АГ составляет 118 ± 6 , против 148 ± 6 ($p < 0,001$) у лиц с нормальным АД [28]. При АГ наблюдается снижение потенциальных резервных способностей ССС к восприятию увеличивающейся водно-солевой нагрузки при неконтролируемом применении соли. Через систему кардиопульмональных рецепторов стимулируется симпатическая система и формируется гипердинамический тип кровообращения. У здоровых лиц снижается выброс ренина юкстагломерулярным аппаратом почек [2]. При АГ процессы, приводящие к формированию жесткости сосудистой стенки, затрагивают места расположения рецепторов высокого давления кардиопульмональной, каротидной области

и сигналы по снижению продукции ренина не генерируются или генерируются ошибочно, а сам процесс его продукции начинает контролироваться иными сигналами, сформированными на базе региональных потребностей тканей [28].

Собственные причины увеличения жесткости аорто-артериального звена ССС лежат в гипертрофии клеточных элементов, изменения их функциональных свойств и разрастания экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки, увеличения содержания коллагена, а также увеличение точек контакта между гладкомышечными клетками и фиброзными волокнами. Эти процессы напрямую зависят от Na^+ , носят обратимый характер при снижении потребления соли и/или назначении диуретиков [29], блокаде РААС, а также независимы от уровня АД [28].

Впервые увеличение жесткости аорто-артериального звена выявил Avolio A. P. с соавт. в 1985 г при исследовании в КНР лиц с различным потреблением соли и низким уровнем холестерина [30]. Сравнили сельское население Шанхая, где преваленс АГ составил 4,9%, потребление Na^+ 132 ммоль/сут ($7,72 \text{ г/сут NaCl}$) и городское население Пекина, где соответствующие показатели были 15,6%, $230 \text{ ммоль/сут Na}^+$ ($13,45 \text{ г/сут NaCl}$). Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) была значительно ниже на аорте, плече и бедре у лиц с низким потреблением соли. Сравнения двух групп показало, что при сопоставимом возрасте и уровне АД растяжимость аорты была достоверно выше в группе с низким потреблением соли. Авторы заключают, что соль является независимым фактором, влияющим опосредованно на рост артериального тонуса и прямо на увеличение жесткости сосудистой стенки [30].

В другой работе этот же автор наблюдал в Австралии 57 здоровых лиц с разными солевыми режимами в течение $28,4 \pm 2,5$ месяцев. Низкосолевая диета обеспечивала потребление соли в пределах 68, 41, 22 ммоль/сут Na^+ , соответственно, возрастным группам (до 19 лет, 29–44 и 45–66 лет). При обычном питании потребление соли составило в пределах 130–200 ммоль/сут Na^+ . Было установлено, что при потреблении Na^+ ниже 44 ммоль/сут ($2,57 \text{ г/сут NaCl}$) можно существенно снизить жесткость артериальной стенки и этот эффект будет влиять на уровень АД [31]. Вместе с тем жесткость стенки снижается и тогда, когда влияние низкосолевой диеты практически не отражается на уровне АД. В возрасте до 19 лет различия в СРПВ практически не наблюдались. У пациентов, в возрасте 29–44 лет, получавших низкосолевую диету СРПВ была ниже на аорте на 21,8% ($p < 0,001$), на плече на 10,7% ($p < 0,05$) и на бедре на 13,3% ($p < 0,05$) в отличие от контрольной группы. В возрасте 45–66 лет наблюдалась схожая картина, СРПВ на аорте была на 22,7% ($p < 0,05$) и на бедре на 22,3% ($p < 0,05$) ниже среди пациентов получавших низкосолевую диету [31].

Последние десятилетия степень эндотелиальной дисфункции рассматривают как «барометр» кардиоваскулярного здоровья и используется как руководство по выбору терапевтических стратегий [32]. Избыток потребления NaCl приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к нарушению NO-опосредованной дилатации крупных артерий. Эти данные выявлены в исследовании Dickinson K. M. с соавт. [33]. Обследовав 29 лиц с повышенной массой тела без высокого АД (116/73 мм рт.ст.) исследователи определили, что NO-опосредованная дилатация брахиальной артерии была высокодостоверно лучше ($p=0,001$) при применении в течение двух 2-х недельных циклов низкосолевого диеты (50 ммоль/сут Na^+) в сравнении с обычной американской диетой (150 ммоль/сут Na^+). Эти эффекты проявлялись независимо от уровня АД и характеристикам движения крови по аорте и крупным артериям. Вместе с тем, даже на таких низких цифрах АД удавалось добиться более низкого САД при низкосолевого диете, чем при обычной диете (112 против 117 мм рт.ст., $p=0,002$) [33].

В исследовании Gates P. E. с соавт. [34] установлено, что у нелеченых больных с систолической АГ в возрасте 64 ± 2 лет снижение потребления Na^+ на 60% (с 135 ± 18 ммоль/сут Na^+ до 52 ± 4 ммоль/сут Na^+) через 1 и 2 недели привело к снижению САД/ДАД с $148/84$ мм рт.ст. на $5/3$ мм рт.ст. ($p<0,05$) и $12/6$ мм рт.ст. ($p<0,001$), соответственно. За период наблюдения увеличивалась эластичность каротидной артерии на 27% ($p<0,05$) и 46% ($p<0,001$), а каротидное пульсовое давление снизилось на 10 мм рт.ст. с 50 ± 6 до 40 ± 6 мм рт.ст. ($p<0,05$) [34]. Авторы связывают это со снижением активности РААС и симпатической нервной системы, а также снижением оксидативного стресса, увеличением продукции NO и поддерживают мнение, что улучшение эластичности крупных артерий является одним из ключей целевой антигипертензивной терапии, в том числе у пожилых лиц.

Изменениям так же подвержена и система микроциркуляции. В малых артериях изменения затрагивают не только гладкомышечный компонент, описанный в соответствии с теорией Blaustein [28, 29]. Избыточное присутствие ионов Na^+ в межклеточной жидкости приводит к перегрузке и недостаточности Na^+/K^+ обмена, с последующей гипополяризацией клеточной мембраны, компенсаторному усилению механизма $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ обмена, с перегрузкой ионами Ca^{++} цитоплазмы гладкомышечных клеток [29]. Вместе с тем, структурным изменениям подвержены и эндотелиальные и медиальные части сосудистой стенки. Повышение содержания Na^+ во внеклеточной жидкости, даже при сохранении ее осмолярности, вызывает увеличение жесткости эндотелия [28] и снижает продукцию эндотелием природного вазодилатора — оксида азота [33], в том числе и путем увеличения продукции его эндогенного ингибитора диметил L-аргинина [29, 33, 35].

Нарушение продукции NO происходит уже при уровне потребления 250 ммоль/сут Na^+ [33]. Наследуемый и/или приобретенный (возраст, воспалительный процесс в стенке артерий) дефект продукции NO позволяет не препятствовать действию тканевого фактора роста ($\text{TGF-}\beta_1$) [35, 36], снижается чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к NO [33]. Избыток соли, приводя даже к незначительному росту АД и тканевого кровотока, активирует «стрижущие силы» кровотока вызывая тем самым растяжение эндотелия, который как биосенсор через сигнальные механизмы увеличивает продукцию $\text{TGF-}\beta_1$ [35]. В свою очередь $\text{TGF-}\beta_1$ гипертрофирует гладкие мышцы сосудов, увеличивает продукцию первичных коллагеновых волокон и усиливает их взаимодействие с гладкомышечными клетками, глюкозамингликанами и другими коллагеновыми волокнами, формируя перекрестные связи, что и приводит к росту жесткости малых артерий. Увеличение адгезии молекул фибронектина и $\alpha_5\beta_1$ интегрина, участвующих в описанном выше процессе, напрямую стимулируется Na^+ и, более того, не прекращается при блокаде ангиотензина II и альдостерона [28, 35]. Кроме этого, $\text{TGF-}\beta_1$ ингибирует активность металлопротеиназ, вызывающих разрушение коллагеновых волокон [35]. Присутствующий персистирующий оксидативный стресс и воспалительный процесс способствует формированию фиброза [28]. Интересно, что по мнению Adrogué H. J. с соавт. [29], антигипертензивный эффект малых доз диуретиков связан не со снижением объема циркулирующей крови как таковым, а со снижением резистивности малых артерий вследствие нормализации ионных компонентов в сосудистой стенке, происходящих, в свою очередь, вследствие дополнительного медикаментозного Na^+ -уреза.

Стоит отметить, что у человека сосудистая стенка в 1000 раз более насыщена ангиотензином II, чем системная циркуляция и, в связи с этим, любые стимулирующие факторы, а NaCl к ним относится, вызывают целую серию каскадных реакций, многие из которых блокируются ингибиторами и/или блокаторами РААС [28].

Таким образом, система микро- и макроциркуляции всех органов и тканей изменяется при АГ односторонне в сторону повышения сосудистой жесткости и во многом это происходит вследствие прямого стимулирующего влияния соли на целый ряд реакций сосудистого ремоделирования (таких как продукция $\text{TGF-}\beta_1$, нарушенный синтез NO, оксидативный стресс, провоцирующий неспецифические воспалительные реакции). Клинические и субклинические проявления поражения того или иного органа определяются особенностями его микро- и макроархитектуры и происходят как по гемодинамическим, так и по негемодинамическим причинам.

Заключение

1. Уровень потребления соли постоянно и существенно влияет на структуру и функционирование сердечно-сосудистой системы.

2. Снижение потребления соли приводит к снижению оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, уменьшает и вызывает обратимость пролиферативных изменений межклеточной ткани в стенках крупных, средних и мелких сосудов, системе микроциркуляции.

3. Уменьшение потребления соли влияет на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы как гемодинамическим, так и негемодинамическим путем, что приводит к снижению гипертрофии камер сердца, увеличению эластических свойств сосудов.

4. Для формирования позитивного гемодинамического ответа на уменьшение потребления соли требуется до 2-х недель, тогда как для регрессии поражений органов-мишеней требуется более длительное время.

Литература

- Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D. et al. AHA Special Report. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction. The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond. *Circulation*. 2010; 121:586–613.
- Appel L.J., Frohlich E.D. et al. The Importance of Population-Wide Sodium Reduction as a Means to Prevent Cardiovascular Disease and Stroke. A Call to Action From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:1138–43.
- Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E., et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 17:2350–6.
- Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C. et al. Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2000; 35:580–6.
- Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7:639–50.
- Mancia G., Carugo S., Grassi G. et al. Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients Without and With Blood Pressure Control. Data From the PAMELA Population. *Hypertension*. 2002; 39:744–9.
- Dahl f B., Devereux R.B.; Julius S.; et al.; for the LIFE Study Group. *Hypertension*. 1998; 32:989–97.
- Burnier M., Phan O., Wang Q. High salt intake: a cause of blood pressure-independent left ventricular hypertrophy? *Nephrol. Dial. Transplant.*, September 1, 2007; 22 (9):2426–9.
- Schmieder R.E. The role of non-haemodynamic factors of the genesis of LVH. *Nephrol. Dial. Transplant.*, December 1, 2005; 20 (12): 2610–2.
- Frohlich E.D. Left ventricular hypertrophy: a "factor of risk". *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43:2216–8.
- Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Double-blind Studies. *JAMA*, 1996; May 15, 275 (19):1507–13.
- Messerli F.H., Schmieder R.E., Weir M.R. Salt: A Perpetrator of Hypertensive Target Organ Disease? *Arch Intern Med*, November 24, 1997; 157 (21): 2449–52.
- Frohlich E.D. Risk Mechanisms in Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*. 1999;34:782–9.
- Takeda Y., Yoneda T., Demura M., et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2000; 141:1901–4.
- Frey N., Katus H.A., Olson E.N., et al. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation*. 2004; 109:1580–9.
- Re R.N. Intracellular Renin and the Nature of Intracrine Enzymes. *Hypertension*. 2003; 42:117–22.
- Kotchen T.A. Sodium Chloride and Aldosterone: Harbingers of Hypertension-Related Cardiovascular Disease. *Hypertension*, 2009; September 1, 54 (3):449–50.
- Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297:319–28.
- Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener Hugh E., et al. Links Between Dietary Salt Intake, Renal Salt Handling, Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases. *Physiol. Rev*. 2005; 85:679–715.
- Yu H.C., Burrell L.M., Black M.J. et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998; 98:2621–8.
- Corcoran A.C., Taylor R.D., Page I.H. Controlled Observations on the Effect of Low Sodium Dietotherapy in Essential Hypertension. *Circulation* 1951; 3:1–16.
- Schmieder R.E., Messerli F.H., Garavaglia G.E., et al. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation*. 1988; 78: 951–6.
- Liebson P.R., Grandits G., Prineas R., et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993; 87:476–86.
- Kupari M., Koskinen P., Virolainen J. Correlates of left ventricular mass in a population sample aged 36 to 37 years. Focus on lifestyle and salt intake. *Circulation* 1994; 89: 1041–50.
- Jin Y., Kuznetsova T., Maillard M., et al. Independent Relations of Left Ventricular Structure With the 24-Hour Urinary Excretion of Sodium and Aldosterone. *Hypertension*, September 1, 2009; 54 (3): 489–95.
- Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., et al. Comparison of Five Antihypertensive Monotherapies and Placebo for Change in Left Ventricular Mass in Patients Receiving Nutritional-Hygienic Therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; February 1, 91 (3): 698–706.
- Jula M., Karanko H.M. Effects on left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. *Circulation* 1994; 89:1023–31.
- Safar M.E., Temmar M., Kakou A. et al. Sodium Intake and Vascular Stiffness in Hypertension. *Hypertension*. 2009; 54: 203–9.
- Adrogué H.J., Madias N.E. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med*. 2007; 356:1966–78.
- Avolio A.P., Deng F.Q., Li W.Q., et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71:202–10.
- Avolio A.P., Clyde K.M., Beard T.C., et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986; 6:166–9.
- Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. Jr., et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:1149–60.
- Dickinson K.M., Keogh J.B., Clifton P.M. Effects of a low-salt diet on flow-mediated dilatation in humans. *Am J Clin Nutr* 2009; February 1, 89 (2): 485–90.
- Gates P.E., Tanaka H., Hiatt W.R., et al. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44:35–41.
- Sanders P.W. Vascular consequences of dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, August 1, 297 (2): F237–F243.
- Sanders P.W. Dietary Salt Intake, Salt Sensitivity, and Cardiovascular Health Hypertension 2009, March 1, 53 (3):442–5.

Salt consumption. Cardiovascular system as a target organ. Part III

Poteshkina N. G.

The review discusses the clinical impact of salt consumption on the cardiovascular system status. The therapeutic potential of reduced salt intake, in order to facilitate regression of cardiovascular disturbances, is also discussed. Daily consumption of standard or increased amounts of salt results in the complex multilevel changes of cardiac chambers, arterial and venous vessels, and microcirculation in individuals with normal and elevated blood pressure (BP). The underlying mechanisms, both hemodynamic and non-hemodynamic, are present even in normotensive people. Reduced salt consumption is associated with the regression of structural cardiovascular disturbances.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 84-90

Key words: arterial hypertension, salt consumption, cardiovascular system, target organ.

N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Post-diploma Medical Education Faculty, Therapy Department, Moscow, Russia.