

ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ. ПОЧКИ КАК ОРГАН-МИШЕНЬ. ЧАСТЬ IV

Потешкина Н. Г.

Статья посвящена проблеме оценки влияния потребления соли на почечную систему при становлении и развитии артериальной гипертензии. Представлены закономерности, способствующие трансформации нормального гемодинамического профиля в гипертензионный. Рассмотрены экспериментальные и клинические исследования, аргументирующие негативное влияние избыточного потребления соли на морфологию и функцию почек как ключевого органа, регулирующего артериальное давление. Это влияние опосредуется как гемодинамическим, так и негемодинамическим путями, реализуется через механизм соль-чувствительности. Представлены данные об эффективности низосолевой диеты для предотвращения повреждения почек как органа-мишени при артериальной гипертензии.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 68-75

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия.

Потешкина Н. Г. — профессор, д.м.н., заведующая кафедрой общей терапии ФУВ.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АД^{-Na⁺} — давление-натрийурез, ВСБ — водно-солевой баланс, ДАД — диастолическое артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, DKW/RBW (donor kidney weight to recipient body weight) — вес донорской почки к весу почки реципиента, equilibrium point — точка равновесия, NOS3 — nitricoxidesynthase — синтаза оксида азота, NO — nitricoxide — оксид азота, nondipper — неснижаемый steady-state — устойчивое состояние, TBSodiumcontrol (total body sodium control) — контроль содержания Na⁺ в организме, TGF-β₁ (transforming growth factor-β₁) — трансформирующий фактор роста, the low nephron number hypothesis — гипотеза малого числа нефронов.

Рукопись получена 12.03.2013

Принята к публикации 21.10.2013

SALT CONSUMPTION. KIDNEYS AS THE TARGET ORGAN. PART IV

Poteshkina N. G.

The paper is focused in the salt consumption effects on renal system during the development and progression of arterial hypertension. The factors facilitating the transformation of normal hemodynamic profile into the hypertensive one are discussed. The author presents the results of experimental and clinical studies which confirm negative effects of excessive salt consumption on the morphology and function of kidneys as the key organ regulating blood pressure levels. These effects are due to both hemodynamic and non-hemodynamic mechanisms of the salt sensitivity phenomenon. The evidence of the low-salt diet effectiveness in the

prevention of kidney pathology, as the target organ damage in arterial hypertension, is presented.

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

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 68-75

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.

Информация о предыдущих публикациях:

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.roscardio.ru/arhiv-rkj/item/46.html>, <http://www.roscardio.ru/flash/rkj/Poteshkina.P1.RussJCardiol.3-11.pdf>
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.roscardio.ru/arhiv-rkj/item/48.html>, <http://www.roscardio.ru/flash/rkj/Poteshkina.RussJCardiol.5-11.pdf>
3. Потешкина Н. Г. Потребление соли. Сердечно-сосудистая система как орган-мишень заболеваний. Часть III. Российский кардиологический журнал 6 (98): 84-90.
http://cardio.medi.ru/66_120616a.htm

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из немногих нозологий, не имеющих общепринятых этиологических основ. Поиски экспериментальных и клинических обоснований причин и/или причины возникновения АГ пока не нашли единого концептуального и консенсусного решения. Однако за более чем вековую историю изучения патофизиологических основ АГ удалось приоткрыть многие интимные механизмы последней. Исследования изменений отдельных органов и систем, происходящих при становлении и течении АГ, позволили сформировать

научно-обоснованные подходы к определенному пониманию этих процессов, спроецировать их на клиническую практику, обосновать и достойно применять активные, современные методы терапии АГ в рамках доказательной медицины.

Принимая во внимание тот факт, что патофизиология АГ многокомпонентна, мы далеки от мысли отстаивать солевой дисбаланс как основную, а, тем более, единственную причину развития АГ. Вместе с тем, недостаточное внимание, уделяемое в научных публикациях этой проблеме, тревожит. Возможно,

дань “инновационным подходам” в медицине не позволяет обращать должное внимание на базовые физиологические и патофизиологические аспекты этой проблемы. Биологические основы функционирования человеческого организма настолько значимы, что недооценка их влияния на течение АГ не позволит в ближайшее время решить кардинально вопрос контроля АГ как значимой социальной проблемы. В этом контексте стоит отметить, что в Стратегии 2020–2020, принятой в США, определены две ключевые меры по контролю за распространенностью АГ и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это — контроль уровня АД и контроль уровня потребления соли [1]. Appel L.J. et al. настаивают на агрессивном снижении потребления соли ниже установленного в 2010г: 1500 мг/сут Na^+ (65 ммоль/сут Na^+ или 3,8 г/сут NaCl) [1]. Особенно важно, что данный уровень потребления Na^+ значим с точки зрения снижения сердечно-сосудистой смертности даже у лиц с так называемой “предгипертензией”, когда АД выше 127/85 мм рт.ст. [42].

В прежних обзорах рассмотрены вопросы солевого дисбаланса при АГ. В настоящей работе мы коснемся влияния избытка потребления соли при АГ и вовлечении почечной системы. Согласно современным представлениям, почки являются одновременно как актором патофизиологических аспектов развития АГ, так и эффектором многих патологических проявлений при АГ. Именно на уровне почек во многом формируется значимый и, на первый взгляд, невидимый порочный круг становления и прогрессирования АГ. Почки, как орган, находятся на рубеже регуляции водно-солевого, гемодинамического, эндокринно-интракринного гомеостаза как у здоровых лиц, так и у больных АГ [2, 16, 27].

Первое значимое теоретическое предложение о существенной роли почек в регуляции АД высказали в середине 1960-х годов Coleman T. и Guyton A. [2, 16]. По сформулированному ими и общепринятому в настоящее время пониманию известно, что уровень АД регулируется каскадом краткосрочных и долгосрочных механизмов. Краткосрочные механизмы регуляции АД, включающиеся в первые секунды и действующие в сроки до нескольких дней, отнесены авторами к пропорциональной регулирующей системе. Длительно действующая устойчивая регуляция АД включается позже, после 2х-4х суток и реализуется через долгосрочные почечные механизмы, основанные на поддержании водно-солевого баланса (ВСБ). Они отнесены авторами к интегральной системе регуляции и контроля [2, 3].

Важно акцентировать внимание на изучении долгосрочных механизмов, поддерживающих жидкостный баланс организма и, тем самым, влияющих на уровень АД, как долгосрочного регулируемого устойчивого взаимодействия сердечно-сосудистой сис-

темы (ССС) и ВСБ [15]. Почечная система является центром этих долгосрочных механизмов регуляции АД через регуляцию ВСБ, в основе которого лежит “renal-body fluid feed back” механизм [3, 4], который обеспечивает контроль содержания Na^+ в организме посредством системы “total body sodium control” (TB Sodium control) [15]. При этом, Coleman T. и Guyton A. делали акцент именно на долгосрочность регулирующего влияния почек, так как основы краткосрочных влияний были изучены еще в XIX и XX веках в работах Goll F. (1854) и Selkurt E.E. (1949) [3].

Guyton A. считает неправомерно избыточным акцент на первичное влияние сердечного выброса и общего периферического сопротивления в механизмах долгосрочного контроля АД [2]. Более важным с этой точки зрения является учет претубулярных и тубулярных почечных факторов и регуляция ВСБ. Управление скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), как основы претубулярного фактора, рассматривается как наиболее значимый и эффективный первый уровень контроля ВСБ и АД. Канальцевая реабсорбция, как представитель тубулярного фактора, рассматривается как комплекс из второго, третьего и четвертого уровней управления ВСБ и АД [2].

В соответствии с современными представлениями, в проксимальных канальцах ионы Na^+ реабсорбируются в кровь в обмен на ионы H^+ [8]. На этом этапе в кровь возвращается до 60% ионов Na^+ . Процесс может усиливаться под воздействием активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Именно под влиянием ангиотензина II прямо стимулируется реабсорбция Na^+ через $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ обмен [5]. На участке восходящей петли Генле в кровь возвращается еще 30% ионов Na^+ . Оставшиеся 7% ионов Na^+ реабсорбируются на уровне дистальных канальцев под влиянием альдостерона, а 2–3% — в собирательной трубке. Если в диете присутствует большое содержание Na^+ , то на уровне проксимальных канальцев и восходящей петли Генле ион-обменные насосы не успевают реабсорбировать большое количество Na^+ , отфильтрованного с первичной мочой. Сенсорный участок macula densa, расположенный в юктагломерулярном аппарате почек, реагирует на высокую концентрацию Na^+ в дистальных канальцах, распознавая это как избыток потери Na^+ . Вызывается активация локальной РААС, что приводит к стимуляции возврата Na^+ в кровь на уровне дистальных канальцев путем увеличения числа Na^+ -каналов альдостероном и в проксимальных канальцах под влиянием ангиотензина II через $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ обмен. Эта патофизиологическая реакция на большую потерю Na^+ , так как локальная РААС реагирует только на локальные события. При этом локальная почечная РААС не связана с РААС в системной цир-

куляции [5]. Параллельно этому в просвет канальца выводится K^+ за счет стимуляции Na^+ — Cl^- котранспорта [8]. Локальная РААС активируется также и при низком содержании Na^+ в первичной моче. В этом случае это нормальная физиологическая реакция, направленная на сохранение действительного дефицита Na^+ .

Выведение почками жидкости и соли отражается “почечной функциональной кривой”, предложенной в середине 60-х годов XX века Coleman T. и Guyton A. [6]. Авторы, используя методы математического моделирования и лабораторных исследований, рассчитали кривую и определили так называемую “равновесную точку” (equilibrium point) среднего АД, на которую не влияют изменения водно-солевых взаимодействий. Она соответствует 96 мм рт.ст. В здоровой почке относительно этого значения АД колеблются регулирующие стимулы. Возрастание АД вызывает увеличение выведения соли и воды, снижение АД уменьшает их выведение [6]. Сам принцип описанной закономерности получил название “АД- Na^+ -урез”.

Развитие подхода T. Coleman и A. Guyton получило в работе G. Kimura [7, 3], выполнившего построение кривой для человеческого организма при колебании потребления соли в 5–6 раз больше или меньше нормального. Детализированную кривую автор назвал “хронической кривой почечной функции” или “соль-нагрузочной почечной кривой” [7]. Кривая почечной функции смещается под влиянием тех или иных факторов, выполняя адаптивную роль. Нормальная почечная функция обеспечивает хорошее выведение избытка соли и воды даже при многократной перегрузке. Здоровый человек может потребить в 50 раз больше соли без существенного роста АД [3], т.к. здоровые почки должны справиться с такой нагрузкой. В нормальных условиях при солевой нагрузке почки увеличивают клубочковый кровоток, коэффициент клубочковой фильтрации и выводят избыток соли [8, 15]. Почкам требуется одна неделя для установления нового устойчивого баланса “steady-state” солевого режима [9]. Потеря почечной массы с нарушением функции почек смещает “равновесную точку” АД в сторону более высокого АД, которое требуется для увеличения СКФ и поддержания необходимого уровня выведения соли. Наблюдения показывают, что при потере почечной массы до 70% для выведения 3-х кратного избытка соли требуется АД, повышенное на 40 мм рт.ст. [2, 3, 10]. Увеличение потребления соли в 10–150 раз от нормального вызывало рост среднего АД от 4–6 до 10–20 мм рт.ст. [10]. При этом следует учитывать, что даже современные фармакологические воздействия на претубулярный фактор и, соответственно СКФ, ограничены и присущи только определенному ряду гипотензивных препаратов.

Второй уровень управления Na^+ -урезом, локализованный в начальных отделах дистальных канальцев A. Guyton рассматривает как принципиально важный тубулярный фактор [10] вплоть до придания ему фундаментального значения с точки зрения клинического воздействия на Na^+ -урез [11] как площадки действия ангиотензина II [5]. Петлевой, третий уровень контроля, клинически значим и имеет определенный спектр диуретиков (петлевых), целевым образом воздействующих на него. И, наконец, дистальный отдел, как своеобразный четвертый уровень контроля за Na^+ -урезом, в отношении которого разработаны и широко применяются соответствующие классы диуретиков (тиазидные и тиазидоподобные).

По мнению Adrogué H.J. et al. [8], неспособность почек обеспечить выведение Na^+ приводит к формированию соль-чувствительности и носит название “ $NaCl$ индуцированная почечная дисфункция” или “солевая нефропатия”. С точки зрения последовательности вовлечения претубулярных и тубулярных почечных факторов в становлении и развитии АГ, Hall J. E. [3], как и другие авторы [11] рассматривает следующую очередность каскада. Первоначально нарушается способность почек поддерживать Na^+ -урез вследствие нарушенной (увеличенной) тубулярной реабсорбции Na^+ [11]. Происходит накопление жидкости в организме, включаются механизмы роста скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока. Механизмы вазоконстрикции почечных артерий присоединяются позже [3].

Почечная ткань (как и мозговая) наиболее ранима к повышенному уровню АД. Это связано с тем, что именно ткань почек страдает от избыточной перфузии, гидродинамического удара или повышенного пульсационного стресса [12] в условиях возрастающей жесткости аорты, крупных артерий и снижения их эластических свойств [13]. Почки, как и головной мозг, имеют низкое сосудистое сопротивление. Кровоток по ним очень массивен, продолжается в постоянном режиме и в систолу, и в диастолу, а механизмы вазоконстрикторной защиты от пульсационного феномена выражены слабо, что проявляется отсутствием отраженной волны кровотока [12]. Сосудистое русло почечной и мозговой ткани испытывает на себе эффекты кольцевого “пульсирующего” и протяженного “стрижущего” стресса, как следствие избыточного кровотока [12]. Избыточные пульсовые влияния хорошо проникают в саму ткань органа, особенно при гломеруломегалии, вызывая дегенерацию гломерул нефрона [21, 24].

Что же приводит к невидимой, но значимой нефропатии, нарушающей почечную функцию и оказывающей влияние на уровень АД: врожденное снижение числа и функции нефронов или приобретенное поражение структуры почек, в том числе и от

влияния соли? Ответ состоит в том, что обе позиции верны.

В 1988г Brenner B. M. et al. (цит. по Kaplan N. M.) [14] предположили, что в основе снижения фильтрационной поверхности почек лежит уменьшение абсолютного количества нефронов. Это приводит к снижению общей экскреторной способности почек и, тем самым, оказывает влияние на уровень АД и экскрецию Na^+ . Гипотеза получила название “the low nephron number hypothesis” [19]. Для поддержания кумулятивной почечной функции, в том числе и для выведения Na^+ , происходит компенсаторный рост размера клубочков (гломеруломегалия) и увеличение скорости клубочковой фильтрации (гиперфильтрация) [19]. Резервы этой адаптации конечны. Прогрессирует снижение функционирующей почечной массы [3]. Формируются фокальные и/или сегментарные очаги гломерулярного склероза, что еще больше снижает фильтрационную площадь почек. Na^+ -урез снижается и компенсаторно повышается АД для его поддержания [19]. Тем самым замыкается патогенетический порочный круг. В конечном итоге снижение экскреции соли приводит к повышению содержания Na^+ и воды в тканях организма [15, 16, 19]. В период становления АГ первично увеличивается объем внеклеточной жидкости (межклеточное и внутрисосудистое пространство). Рост периферического сопротивления присоединяется позже [16].

В подтверждение этого Weder A. et al. [17] выявили, что соотношение массы, размера почек и ее отдельных составляющих — таких, как клубочки и каналцы, находятся в аллометрическом, постоянном соотношении. Вес правой почки составляет $4,456 \cdot (\text{вес тела})^{0,795}$, а вес левой почки — $4,214 \cdot (\text{вес тела})^{0,823}$. С возрастом размер и объем почек, как и организма в целом, увеличивается. Однако этот процесс не является линейным и пропорциональным. Если при рождении на 1 кг тела приходится 4,5 мл объема почек, то при достижении 16 лет и увеличении веса тела до 55 кг, на 1 кг тела приходится только 2 мл объема почечной ткани. С возрастом фильтрационные (в клубочках) и реабсорбционные (в каналцах) площади почечной ткани перестают соответствовать массе тела. Вместе с тем, масса тела и объем жидкости в организме с постоянным содержанием в нем соли пропорциональны. Это означает, что водная и солевая нагрузка на единицу почечной ткани, даже в обычных условиях, существенно возрастает. Для поддержания способности почек исполнять свое предназначение по выведению соли и жидкости требуется более высокое АД. С 30-летнего возраста фильтрационная поверхность почек снижается на 40% к 80-летнему возрасту [18]. Guyton A. наблюдал рост АД на 30% — 40% на фоне увеличения потребления соли при снижении функциональной массы почек до 30% от нормальной. Избыток воды и соли

выводились только в течение 14 дней [10]. Увеличение H_2O -уреза и Na^+ -уреза становится достижимо только путем роста АД и перевода механизма “АД- Na^+ -урез” в почках на более высокий уровень напряжения [17].

Оригинальное подтверждение “low nephron number hypothesis” нашла в анализе трансплантации почек. 259 реципиентов, имевших коэффициент DKW/RBW (donor kidney weight to recipient bodyweight) $>4,5$ г/кг имели лучшую аллографическую функцию, проявлявшуюся в меньшей протеинурии в сравнении с реципиентами с соотношением DKW/RBW $<3,0$ г/кг [19].

Исследование количества нефронов в почках показало, что их число существенно различается у больных АГ и здоровых лиц. В человеческой популяции число нефронов на одну почку варьирует от 331 000 до 2 000 000 вне зависимости от пола [22], в среднем около 600 000 [14] — 1 000 000 на каждую почку [19].

Число нефронов зависит от веса тела при рождении. Установлено, что у новорожденного 250 000 клубочков на 1 почку на 1 кг веса [19]. Число нефронов прямо связано с весом новорожденного. Размер клубочка обратно связан с числом нефронов [19].

Снижение количества нефронов в почках имеет врожденную природу вследствие нарушенного фетального программирования [19] и определяется как “врожденная олигонефропатия” [14]. Почки формируются с 8 по 36 недели беременности. 2/3 массы почечной ткани растет во второй половине беременности. Одной из причин нарушения роста почечной ткани — снижение поступления протеинов вследствие плацентарной недостаточности и/или алиментарного фактора. В этом случае активируются проапоптозные гены и снижается как масса почек (на 20%), так и число нефронов (на 28%) [19]. Кроме этого, избыток глюкокортикостероидов приводит к схожим последствиям. В норме глюкокортикостероиды матери (в плаценту попадает до 20% их количества) разрушаются плацентарным ферментом 11β -HSD2. При плацентарной недостаточности и низкопротеиновой диете содержание этого фермента снижается [19]. Имеет значение также врожденное нарушение в синтезе глюкокортикоидов и их рецепторов [16].

Кроме этого, экспрессия компонентов РААС также важна для нефрогенеза. Недостаток РААС сдерживает развитие почечной ткани. Глюкокортикоиды являются негативным регулятором активности РААС в плаценте [19]. Таким образом, склонность к развитию АГ после рождения незаметно, но достаточно жестко может закладываться в период беременности.

Приобретенное поражение структуры и функции почек, в том числе и от влияния соли, не менее важно для становления и развития АГ. Функциональная солевая нагрузка на почки приводит к изменениям их

морфологической структуры вне зависимости от уровня АД [20]. Пролиферативные изменения затрагивают каждый почечный клубочек, увеличивая его размеры, вызывая гиперплазию и пролиферацию под влиянием ряда факторов. В работе Keller G. et al. [22] показано, что изменения касаются структурного состава корковых нефронов. У больных АГ определяются увеличенные клубочки и типичные изменения артериол в виде их гиалиноза, перигломерулярной инфильтрации, утолщения мембраны Боумана (Bowman's capsule) и пролиферации мезангиального матрикса. Микроархитектурные изменения почек начинают формироваться на 7–9 неделе применения высокосолевой диеты [3]. Иницируется фиброз почек, проявляющийся развитием коллагеновых волокон в клубочковой и перитубулярной зонах. Происходит увеличение количества и разветвленности коллагеновых волокон с расширением интерстициального пространства [20]. Сама по себе гипертрофия клубочков является важным независимым фактором развития нефросклероза. Гипертрофия клубочковых капилляров снижает их устойчивость к баротравме. Склеротические изменения афферентных артериол видны у всех больных АГ и отсутствуют у здоровых лиц [21]. Keller G. et al. [22] изучили число нефронов у 10 гипертоников и 10 здоровых. У больных АГ число гломерулярных нефронов было снижено на 46,6%, в сравнении со здоровыми лицами (702 379 у больных АГ против 1 429 200 у здоровых лиц, $p < 0,001$). У больных АГ в клубочках происходят гипертрофические и гиперпластические изменения. Размер клубочка больного АГ в 2,3 раза больше клубочка здорового человека ($6,50 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^3$ против $2,79 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^3$, $p < 0,001$) [22].

Механизмы, приводящие к изменениям микроархитектуры почек при солевой нагрузке, изучены. На тканевом почечном уровне происходит сопряжение микрогемодинамических, электролитных, биохимических и геномных факторов [23]. Даже небольшая перегрузка солью приводит к тому или иному, не обязательно длительному, но гипертоническому состоянию [14–16]. Это усиливает пристеночный кровоток у эндотелия аорты и почечных артерий. Тем самым стимулируются “стижущие силы” пристеночного кровотока с последующей активацией выхода ионов K^+ из клетки и гипер Ca^{++} -гистией. Увеличивается активность ряда миоген-активирующих протеинкиназ в цитоплазме клеток коркового вещества почек. Активированные (фосфорилированные) протеинкиназы проникают в ядра клетки эндотелия и выступают там как фосфорилирующие факторы транскрипции генов, реализующих пролиферативный ответ клетки [23].

Показано, что соль-индуцированное повышение уровня цитокинов, в частности, трансформирующего фактора роста — transforming growth factor- β_1

(TGF- β_1), приводит к активации сигнального Smad комплекса в цитоплазме множества тканей, включая ткани почек и эндотелия сосудов, реализуя гипертрофические процессы [16, 20]. Особенно важно, что продукция TGF- β_1 выше в почечной ткани, чем в других органах и тканях и системной циркуляции [23, 24].

Известно, что продукция TGF- β_1 увеличивается двумя независимыми путями: при активации РААС и при повышении потребления NaCl. Блокирование и/или снижение продукции TGF- β_1 даже скорее, чем регуляция АД, становится одной из целей органосохраняющей терапии при АГ [23]. Считается, что эту цель можно достичь двумя путями: блокированием активности РААС и снижением солевой пищевой нагрузки. Кроме того, снижение потребления соли усиливает антипротеинурический эффект ингибирования РААС независимо от уровня АД [23, 43].

Установлено, что солевая нагрузка приводит к увеличению продукции TGF- β_1 , как в самом корковом веществе почечной ткани, так и в эндотелии аорты [3, 20, 23]. Это наблюдается уже с первых суток высокого потребления соли и происходит вне зависимости от уровня АД. TGF- β_1 , в свою очередь, является про-склеротическим и фиброгенным фактором [21], интегрально участвующим в дегенерации подоцитов почек [24] и склеротических процессах. TGF- β_1 также вызывает процессы асептического воспаления и накопления фибробластов [20]. Установлено, что ингибирование TGF- β_1 специфическими антителами уменьшало степень повреждения почечной ткани [23]. Регуляция уровня продукции TGF- β_1 критически важна для уменьшения повреждения почек [20]. Рост TGF- β_1 стимулирует продукцию nitric oxide-synthase (NOS3), которая увеличивает синтез nitric oxide (NO) эндотелием. NO — мощный вазодилататор, снижающий почечное сосудистое сопротивление и увеличивающий почечный кровоток. По механизму обратной связи NO снижает продукцию TGF- β_1 , предотвращая повреждение почек. Это позволяет предотвратить поражение почек при росте потребления Na^+ в 3,3 раза (с 4,5 до 14,6 г/сут NaCl) у здоровых.

У больных АГ уровень TGF- β_1 исходно повышен (в том числе и за счет высокого потребления соли), а рост продукции NO на солевую нагрузку существенно меньше [8, 14]. Недостаток продукции NO не позволяет дилатировать почечные сосуды, а также не снижает продукции TGF- β_1 и, тем самым, дает реализоваться его пролиферативным эффектам в почечной ткани [23].

Экспериментальные исследования на крысах показали, что длительное (36 недель) использование низкосолевой диеты (0,09% NaCl) снижает протеинурию и уменьшает гломерулосклероз в отличие от применения обычной диеты (0,45% NaCl) с парал-

лельным применением диуретиков для стимуляции Na^+ -уреза. Различий в уровнях АД не наблюдалось [25]. Одновременно с этим показано, что при высоком потреблении соли применение диуретиков, как препаратов, выводящих избыток Na^+ , не снижает тканевую продукцию $\text{TGF-}\beta_1$ в почках [26].

В клинических научных исследованиях установлено, что NaCl проявляет свое действие как в зависимости, так и вне зависимости от уровня АД [1]. Главная терапевтическая задача — контроль не только уровня АД, но и предотвращение развития и, при возможности, регресс структурных изменений (гемодинамически зависимых и гемодинамически независимых) в органах-мишенях — в частности, в почках [1, 21].

Понимание доминирующей роли почек в развитии течения АГ становится все более очевидным [19, 21, 27, 28]. С течением времени, при присоединении нефропатии, доля объем-зависимой АГ становится доминирующей [21]. В случае, если АД больного поддается коррекции с помощью многокомпонентной терапии, об этом можно говорить с уверенностью [21]. В отсутствие хронических заболеваний почек при неосложненном течении АГ рассматривают две стадии нефросклеротических нарушений при АГ: начинающийся и злокачественный нефросклероз. Первый характеризуется медленным развитием гиалинизации сосудов нефрона, второй связан с острым деструктивным поражением сосудов и самого нефрона, фибриноидным некрозом и тромбозом [21].

Клинический подход в определении вклада NaCl в этом процессе имеет две грани. С одной стороны, потребление NaCl , независимо от влияния на АД, приводит к структурно-функциональным изменениям в почках, как органе-мишени. Эти изменения носят скрытый характер и тяжело оцениваются имеющимися клинико-лабораторными методами. С другой стороны, потребление NaCl оказывает вариабельное, но значимое влияние на уровень АД, что достаточно просто оценивается клинически.

С клинической точки зрения концептуальным консенсусом места NaCl в развитии АГ является введение в клиническую практику термина “соль-чувствительность”. По мнению Kaplan N. M., распространенность соль-чувствительности в популяции составляет до 51% у больных АГ и у 26% здоровых лиц [14]. Weinberger M. H. [29] определил, что среди здоровых лиц моложе 30 лет соль-чувствительность определена в 35%, тогда как среди лиц 50 лет и старше уже в 75% случаев. У больных АГ моложе 30 лет соль-чувствительность определена в 50%, тогда как у лиц 50 лет и старше уже в 85% случаев [29].

Одни авторы считают, что доказанного общепринятого определения соль-чувствительности не выработано [1]. Ряд авторов делают попытки предложить те или иные подходы в ее определении. В частности,

в клинической ситуации соль-чувствительность проявляется как увеличение/снижение среднего АД ($\geq 10\%$) при резком изменении потребления NaCl [14, 30, 35] и/или применении диуретиков [14, 31]. Другие авторы оценивают уровень ночного АД. При соль-чувствительности отсутствует снижение ночного АД (на 10–20%) происходящее в нормальных условиях [32]. Ночное поддержание повышенного АД требуется для выведения избытка Na^+ почками в полном соответствии с механизмом “АД - Na^+ -урез”. Чем меньше сохранено Na^+ -уретической способности почек, тем дольше продолжается подъем ночного АД [32].

Механизмы соль-чувствительности глубже, чем просто изменение уровня АД. АГ становится реальностью и определяется как соль-чувствительная, когда или снижается коэффициент клубочковой фильтрации [32], или увеличивается реабсорбция Na^+ в проксимальных канальцах [35], или оба этих механизма присутствуют одновременно [33–35]. Фильтрационная способность гломерул является основной детерминантой соль-чувствительности [32]. В ответ на увеличение Na^+ возникает вазоконстрикция приносящих и выносящих артериол почек с невозможностью увеличения скорости клубочковой фильтрации [35]. Эта дисфункция присутствует в патогенезе АГ вне зависимости от уровня АД [34].

Общепринятыми показателями оценки степени почечного органного поражения, вследствие повседневного потребления соли, являются показатели клиренса креатинина, альбуминурии, в том числе микроальбуминурии [36, 39]. Микроальбуминурия — общепринятый маркер начального повреждения почечной ткани — предлагается как дешевый тест для скрининга сердечно-сосудистых рисков [37]. Она коррелирует с ростом смертности как от ССЗ [36–38, 43], так и от некардиальных причин [38] даже у здоровых лиц [38, 39]. По предложенной в XX веке гипотезе (Stenohypothesis) микроальбуминурия — отражение поражения сосудистого ложа почек и системной эндотелиальной дисфункции [40]. Приняты и применяются клинические подходы в определении адекватности контроля уровня АД по степени выраженности протеинурии [27]. Считается оптимальным уровень САД в пределах 125–130 мм рт.ст. и ниже, если не достигнут целевой уровень протеинурии (< 1 г/сут) [27]. САД в пределах 140–150 мм рт.ст., вероятно, не является достаточно низким для предотвращения баротравмы гломерулярного аппарата [21]. Даже эпизоды повышения АД опасны с этой точки зрения [21].

Эффективность снижения потребления соли и улучшения почечной функции оценивалась в клинических исследованиях. Cianciaruso B. et al. после трехлетнего наблюдения определили, что у лиц с нарушенной функцией почек, потреблявших более 200 ммоль/сут Na^+ СКФ снизилась сильнее — на 0,51

мл/мин/месяц против 0,25 мл/мин/месяц — в сравнении с лицами, потреблявшими менее 100 ммоль/сут Na^+ ($p < 0,05$). Протеинурия заметно увеличилась в группе, потреблявшей большее количество соли, несмотря на одинаковый уровень АД [41].

В исследованиях He F.J. et al. было установлено, что при снижении потребления Na^+ в течение 6 недель с 165 ± 58 до 110 ± 49 ммоль/сут (с 9,7 до 6,5 г/сут NaCl) альбуминурия снизилась на 11% (с 10,2 до 9,1 мг/сут, $p < 0,001$), а показатель альбумин/креатинин — с 0,81 до 0,66 мг/ммоль, $p < 0,001$ [42]. При этом АД снизилось лишь со $146/91 \pm 13/8$ до $141/88 \pm 12/9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Исследования проводились у лиц европеоидной, негроидной и азиатской расы. Тенденции и степени снижения во всех группах были одинаковыми.

Fukuda M. et al. [32] исследовали 65 лиц без диабетической нефропатии и нефротического синдрома, не получавших антигипертензивной терапии и диуретиков с обычным потреблением соли (около 8 г/сут NaCl). Установлено, что Na^+ -урез напрямую связан с фильтрационной способностью почек и различается в разное время суток. По клиренсу креатинина выделены три группы: первая 91–164 мл/мин, вторая 50–90 и третья 5–41 мл/мин. Дневной Na^+ -урез по группам составил $5,4 \pm 1,7$; $5,1 \pm 1,9$ и $3,1 \pm 1,7$ ммоль/ч соответственно, $p < 0,0001$. Ночной Na^+ -урез, наоборот, вырос до: $3,3 \pm 1,7$; $3,9 \pm 1,6$ и $4,5 \pm 3,2$ ммоль/ч соответственно, $p = 0,08$. Соотношение ночной/дневной экскреции Na^+ возрастало по группам $0,59 \pm 0,23$; $0,86 \pm 0,38$ и $1,69 \pm 0,7$ ($p < 0,0001$) и имело негативную связь с клиренсом креатинина ($r = -0,69$, $p < 0,0001$). Концентрация Na^+ в моче была тем меньше, чем хуже функция почек. В дневное время — 105 ± 59 ; 75 ± 40 ; 54 ± 30 ммоль/л ($p < 0,001$), в ночное время — 96 ± 52 ; 78 ± 48 ; 58 ± 26 ммоль/л ($p < 0,01$). Компенсация неадекватного дневного Na^+ -уреза происходит ночью за счет повышения ночного АД. В нормальных условиях ночное АД ниже дневного на 10–20%. В представленном исследовании ночное АД повышалось по группам, а в третьей было даже выше дневного. Коэффициент отношения ночное/дневное АД составил $0,9 \pm 0,06$; $0,97 \pm 0,11$; $1,04 \pm 0,11$ ($p < 0,0001$). Начало ночного снижения АД было тем позже, чем хуже была функция почек: через $2,7 \pm 2,0$; $5,2 \pm 3,8$; $7,3 \pm 2,6$ часов от начала сна, соответственно по группам ($p < 0,0001$). Ночное АД снизилось только тогда, когда был выведен дневной избыток соли. По сути, авторами представлен клинический индикатор соль-чувствительной АГ в виде пациентов “nondipper” [32]. Исключительно фильтрационная способность почек стала лидирующим фактором в регуляции АД (не возраст, не пол, не индекс массы тела). Подтверждается позиция Ritz E. о необходимости поддержания круглосуточного (а не однократного в течение суток) Na^+ -уреза путем применения диуретиков, даже с акцентом на более агрессивное их использование в дневное

время [27]. Эпизодические подъемы АД, как следствие его недостаточного контроля, способствуют баротравме гломерулярного аппарата [21].

В других клинических исследованиях оценивали влияние снижения потребления Na^+ в 2 раза — с 169 ± 73 до 89 ± 52 ммоль/сут (с 10 до 5 г/сут NaCl, $p < 0,001$) в течение 4-х недель. Помимо гипотензивного эффекта в виде снижения САД на 8 ± 13 мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД на 3 ± 7 мм рт.ст. ($p < 0,009$) и АД со $159/101 \pm 13/8$ до $151/98 \pm 13/8$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), отмечено также снижение протеинурии. Экскреция протеина уменьшилась на 19 ± 39 мг/сут — с 93 ± 48 до 75 ± 30 мг/сут ($p < 0,008$), показатель протеин/креатинин — с $6,6 \pm 3,2$ до $5,7 \pm 2,2$ мг/ммоль ($p < 0,03$). Взаимосвязь снижения САД и ДАД со снижением протеинурии статистически незначима. Установлена связь изменения уровня Na^+ -уреза и уровня протеинурии ($r = 0,53$; $p < 0,001$) [43]. Авторы считают, что антипротеинурический эффект ингибиторов РААС может быть нивелирован приемом избытка соли. Стоит ожидать дополнительный, а, возможно, и синергичный эффект блокады РААС и малосолевой диеты [21, 43]. Это согласуется с позицией других авторов относительно наблюдаемого взаимодействия по приему соли и действия лекарств [1].

Можно сказать, что в соответствии с имеющимися в настоящее время статистическими данными, высокий уровень АД, безусловно, негативно влияет на органы — мишени. В частности, риск развития катастроф сосудистого генеза существенно возрастает при превышении порогового АД 115/75 мм рт.ст. [1]. Однако в 2005г в США высокое АД было лишь второй причиной сердечно-сосудистой смертности [1]. В мире около половины всей сердечно-сосудистой смертности пришлось на причины, не связанные с высоким АД [1]. Это говорит о том, что негемодинамические факторы (а потребление NaCl относится к ним) примерно с такой же частотой, как и гемодинамические, приводят к сосудистым катастрофам. Негемодинамические факторы очень весомы и заслуживают большого внимания как с точки зрения клинико-диагностической оценки, так и с точки зрения приложения терапевтического воздействия. Почки, в силу их значения для становления и развития АГ, должны быть объектом пристального внимания клинициста и сохранение их монополярной экскреторной функции крайне важно для сохранения здоровья человека [21, 27, 28].

Итак, есть два простых постулата для достижения идеального кардиоваскулярного здоровья: поддержание уровня АД ниже 120/80 мм рт.ст. и снижение потребления Na^+ ниже 1500 мг/сут Na^+ (65 ммоль/сут Na^+ или 3,8 г/сут NaCl). Соблюдение этих, с нашей точки зрения, вполне доступных правил, должны найти широкое применение в повседневной клинической практике и здоровом образе жизни [1].

Литература

- Appel L.J., Frohlich E.D., Hall J.E., et al. AHA Presidential Advisory. 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.
- Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W. Brief Reviews: A Systems Analysis Approach to Understanding Long-Range Arterial Blood Pressure Control and Hypertension. *Circ. Res* 1974; 35:159–76.
- Hall J.E. The Kidney, Hypertension, and Obesity. *Hypertension* 2003; 41:625–33.
- Guyton A.C. Blood Pressure Control Special Role of the Kidneys and Body Fluids. *Science* 1991; 252:5014:1813–6.
- Lavoie J.L., Sigmund C.D. Minireview: Overview of the Renin-Angiotensin System — An Endocrine and Paracrine System. *Endocrinology* 2003; June; 144 (6):2179–83.
- Guyton A.C. Renal function curve—a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 1987; 10:1–6.
- Kimura G., Saito F., Kojima S., et al. Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. *Hypertension* 1987; 10:11–5.
- Adrogué H.J., Madias N.E., Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356:1966–78.
- Kimura G. Kidney and Circadian Blood Pressure Rhythm. *Hypertension* 2008; 51:827–8.
- Guyton A.C. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol* 1990; November 1; 259: R865–R877.
- Strazzullo P., Galletti F., Barba G. Altered Renal Handling of Sodium in Human Hypertension: Short Review of the Evidence. *Hypertension* 2003; 41:1000–5.
- O'Rourke M. F., Safar M.E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46:200–4.
- London G.M., Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol. Dial. Transplant* 2010; December 1; 25 (12):3815–23.
- Kaplan N.M. Kaplan's Clinical Hypertension. 9th ed., Philadelphia/Baltimore/New York/London/Buenos Aires/Hong Kong/Sydney/Tokyo: Lippincott Williams & Wilkin. A WoltersKlummer Company USA. 2006, 50–121.
- Reinhardt H.W., Seeliger E. Toward an Integrative Concept of Control of Total Body Sodium. *Physiology* 2000; 1: 15; 319–25.
- Rodriguez-Iturbe B., Vaziri N.D. Salt-sensitive hypertension — update on novel findings. *Nephrol Dial Transplant* 2007 22:992–5.
- Weder A.B. and Schork N.J. Adaptation, allometry, and hypertension. *Hypertension* 1994; 24:145–56.
- Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H.E. et al. Links Between Dietary Salt Intake, Renal Salt Handling, Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases. *Physiol Rev* 2005; 85:679–715.
- Zandi-Nejad K., Luyckx V.A., Brenner B.M. Adult Hypertension and Kidney Disease. The Role of Fetal Programming. *Hypertension* 2006; 47:502–8.
- Yu H.C. M., Burrell L.M., Black M.J., et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998; 98:2621–8.
- Bidani A.K., Griffin K.A. Pathophysiology of Hypertensive Renal Damage: Implications for Therapy. *Hypertension* 2004; 44:595–601.
- Keller G., Zimmer G., Mall G., et al. Nephron Number in Patients with Primary Hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348; № 2:101–8.
- Sanders P.W. Salt Intake, Endothelial Cell Signaling, and Progression of Kidney Disease. *Hypertension* 2004; February 1; 43 (2):142–6.
- Pavenstadt H., Kriz W., Kretzler M. Cell Biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83:253–307.
- Benstein J.A., Feiner H.D., Parker M., et al. Superiority of salt restriction over diuretics in reducing renal hypertrophy and injury in uninephrectomized SHR. *Am J Physiol* 1990; (6 Pt 2); 258: F1675–F1681.
- Ying W-Z, Sanders P.W. Dietary salt modulates renal production of transforming growth factor- β in rats. *Am J Physiol* 1998; 274 (4 Pt 2): F635–F641.
- Frohlich E.D. The Salt Conundrum A Hypothesis. *Hypertension* 2007; 50:161–6.
- Ritz E. The Kidney: Both Culprit and Victim. *Hypertension* 2009; 54:25–26.
- Weinberger M.H., Fineberg N.S. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991; 18; 67–71.
- Weinberger M.H. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. *Hypertension* 1996; 27:481–90.
- Reuter S., Bussemaker E., Hausberg M., et al. Effect of excessive salt intake: role of plasma sodium. *Current Hypertension Report* 2009 April; vol. 11; № 2: 91–7.
- Fukuda M., Mizuno M., Yamanaka T., et al. Pressure Dips During the Night Patients With Renal Dysfunction Require a Longer Duration Until Blood. *Hypertension* 2008; 52: 1155–60.
- Schmidlin O., Forman A., Sebastian A., et al. What Initiates the Pressor Effect of Salt in Salt-Sensitive Humans? Observations in Normotensive Blacks. *Hypertension* 2007; 49:1032–39.
- Schmidlin O., Forman A., Tanaka M., et al. NaCl-induced renal vasoconstriction in salt-sensitive African-Americans: Antipressor and hemodynamic effects of potassium bicarbonate. *Hypertension* 1999; 33:633–9.
- Chiolero A., Würzner G., Burnier M. Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 1; 16:452–8.
- Chelliah R., Sagnella G.A., Markandu M.D., et al. Urinary protein and essential hypertension in black and in white people. *Hypertension* 2002; 39:1064–70.
- Pontremoli R., Leoncini G., Viazzi F., et al. Role of Microalbuminuria in the Assessment of Cardiovascular Risk in Essential Hypertension. *J Am SocNephrol* 2005; 16: S39–S41;
- Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. H., et al. Urinary Albumin Excretion Predicts Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality in General Population. *Circulation* 2002; 106:1777–82.
- Ärnlov J., Evans J.C., Meigs J.B., et al. Low-Grade Albuminuria and Incidence of Cardiovascular Disease Events in Nonhypertensive and Nondiabetic Individuals. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112:969–75.
- Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K., et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32:219–26.
- Cianciaruso B., Bellizzi V., Minutolo R. et al. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24:296–301.
- He F.J., Marciniak M., et al. Effect of modest salt reduction on blood pressure, urinary albumin, and pulse wave velocity in white, black, and Asian mild hypertensives. *Hypertension* 2009; 54:482–8.
- Swift P.A., Markandu N.D., et al. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension* 2005; 46:308–12.