

Чувствительность к поваренной соли и некоторые показатели кальциевого и натриевого обмена у больных эссенциальной гипертензией

О.Н. Демешко, С.К. Чурина

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Покровская больница, Санкт-Петербург

Резюме. В работе представлены результаты сопоставления показателей артериального давления, обмена натрия и кальция у 44 больных эссенциальной гипертензией при нагрузке поваренной солью до и после лечения растворимыми препаратами кальция. Доказано, что избыточное потребление поваренной соли стимулирует потери кальция с мочой и усиливает нарушения кальциевого обмена, которые в свою очередь способствуют развитию чувствительности к хлориду натрия. Доказано, что препараты кальция, не обладая прямым гипотензивным действием, снижают чувствительность к поваренной соли у больных эссенциальной гипертензией.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, обмен натрия, обмен кальция, чувствительность к хлориду натрия

Sodium chloride sensitivity and some calcium and sodium metabolic parameters in patients with essential hypertension

O.D. Demeshko, S.K. Churina

Summary. The paper deals with the comparison of blood pressures, sodium and calcium metabolic values in 44 patients with essential hypertension during a salt-loading test before and treatment with soluble calcium drugs. There is evidence that excessive consumption of salt stimulates urinary calcium losses and aggravates calcium metabolic disorders that in turn result in sodium chloride sensitivity. Having no direct antihypertensive action, calcium agents have proved to reduce salt sensitivity in patients with essential hypertension.

Keywords: essential hypertension, sodium metabolism, sodium chloride sensitivity

Связь между избыточным потреблением поваренной соли и повышением артериального давления (АД) была установлена во многих эпидемиологических исследованиях. При этом было показано, что только часть (22–58%) больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) реагируют повышением АД на избыточное потребление хлорида натрия [1–4]. Механизмы этого феномена изучены недостаточно. Обсуждается участие генетических факторов, нарушений экскреторной функции почек, гиперинсулинемии, нейрогенных и гуморальных систем регуляции АД. Чувствительность к хлориду натрия наиболее характерна для лиц пожилого возраста, а также при сочетании артериальной гипертензии (АГ) с ожирением, сахарным диабетом. У таких больных часто выявляются и нарушения кальциевого обмена: повышенная экскреция кальция и цАМФ с мочой, более низкий уровень ионизированного кальция сыворотки крови, повышенные уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина D, усиленная абсорбция кальция в кишечнике [5]. Такие нарушения кальциевого обмена могут являться результатом вторичной гиперфункции паращитовидных желез при недостаточном поступлении экзогенного кальция или повышенных его потерях.

В настоящее время считается, что потребление хлорида натрия является одним из важнейших диетических факторов, влияющих на гомеостаз кальция и определяющих экскрецию кальция с мочой, независимо от его абсорбции в кишечнике. Доказано, что увеличение потребления натрия на 100 ммоль приводит к увеличению экскреции кальция на 1 ммоль [6, 7]. В исследованиях на здоровых людях избыточное потребление поваренной соли приводит не только к усиленной экскреции кальция, цАМФ и гидроксипролина с мочой, но и к повышению уровня ПТГ, 1,25-дигидроксивитамина D, остеокальцина. Было также установлено, что у больных АГ экскреция кальция выше, чем у здоровых людей, при одинаковом потреблении поваренной соли. В некоторых работах [5, 6, 8] у больных ЭГ выявляется положительная корреляция между суточной экскрецией кальция с мочой, суточной экскрецией натрия и метаболическими признаками вторичного гиперпаратиреоза. Постоянная гиперкальциурия приводит к потере минеральной массы костей. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем АД и минеральной плотностью кости: повышенное АД при этом предшест-

вует потере костной массы [6, 9, 10]. Механизмы развития сочетанных изменений гомеостаза Ca и Na неизвестны.

В 1989 г. был открыт новый пептид с выраженным гипотензивным действием, который мог бы претендовать на эту роль [11]. Синтез и секреция этого пептида осуществляются в паращитовидной железе в ответ на дефицит экзогенного кальция (в пище и воде) [11]. Он активирует Ca-каналы L-типа в гладкомышечных клетках сосудов и повышает концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} . В настоящее время в литературе обсуждается роль паращитовидного гипотензивного фактора (ПГФ) в патогенезе объемзависимой ЭГ [11]. Имеются также многочисленные сообщения о гипотензивном эффекте препаратов кальция при сольиндуцированном повышении АД [12, 13].

Целью настоящего исследования является изучение влияния высокого потребления хлорида натрия на некоторые показатели кальциевого обмена, а также влияние препаратов кальция на чувствительность к поваренной соли у больных ЭГ.

Материалы и методы

Обследовано 44 больных с ЭГ (средний возраст 51 ± 3 года, 18 мужчин и 26 женщин) I–II степени по классификации ВНОК. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, а также имевших клинические проявления ишемической болезни сердца, признаки сердечной и почечной недостаточности. Гипотензивную терапию отменяли за неделю до начала исследования. Оценку показателей кальциевого и натриевого обмена, АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), массы тела проводили на фоне диеты с ограниченным потреблением поваренной соли (100 ммоль/сут) и на фоне нагрузки хлоридом натрия (340 ммоль/сут), до и после лечения препаратами кальция. Кальций больные получали в течение 4 нед в виде Calcium-Sandos forte в дозе, эквивалентной 1000 мг/сут ионизированного Ca^{2+} . Нагрузку поваренной солью осуществляли приемом дополнительного количества хлорида натрия в таблетированной форме (10,2 ммоль в 1 таблетке) в течение недели. Калорийность диеты не меняли на протяжении всего исследования.

Массу тела, АД, ЧСС, показатели кальциевого и натриевого обмена изучали на 7, 14, 43-и (через сутки после последнего приема препаратов кальция) сутки и в конце

Уровень АД, масса тела и некоторые показатели обмена Na и Ca при нагрузке поваренной солью до и после лечения препаратами кальция

Показатель	До лечения препаратами кальция		После лечения препаратами кальция	
	100 ммоль/сут NaCl	340 ммоль/сут NaCl	100 ммоль/сут NaCl	340 ммоль/сут NaCl
Масса тела, кг	75,0±9,4	75,4±9,3	73,6±8,9	76,1±9,9
ЧСС, уд/мин	75,2±12,8	73,8±14,0	71,9±14,2	76,5±11,3
Систолическое АД	156,2±24,2	168,9±20++	153,4±23,6	164,7±17,8++
Диастолическое АД	102±12,6	109,5±10,9++	98,1±12,7	106,1±13,3++
Среднее АД	106,8±14,7	123,0±12,5++	109,1±14,3	120,2±23,4++
Концентрация натрия в плазме, ммоль/л	142,6±1,3	144,7±2,0+++	144,1±1,9	145,2±1,8+++
Концентрация общего кальция в плазме, ммоль/л	2,28±0,17	2,19±0,14++	2,35±0,13	2,26±0,15
Экскреция натрия, ммоль/сут	110,4±12,8	217,0±49,3+	168,1±16,9	232±16,8+
Экскреция кальция, ммоль/сут	2,89±1,11	4,28±1,74+	2,84±0,99	3,36±1,54*
Содержание кальция в эритроцитах, нМ	52,2±5,3	68,1±8,3+	18,1±2,5*	23,0±2,1+*
Содержание натрия в эритроцитах, ммоль/л клеток	8,23±1,98	11,4±1,87+	8,10±1,75*	10,6±1,91+*
ПТГ, нмоль/л	118±30	108±26	102±24*	110±26
Активность ренина плазмы, нг/мл·ч	2,01±1,55	1,16±0,80	2,03±1,52*	1,51±1,32+

Примечание. + – $p < 0,01$ при нагрузке NaCl по сравнению с ограниченным потреблением NaCl; ++ – $p < 0,02$ при нагрузке NaCl по сравнению с ограниченным потреблением NaCl; +++ – $p < 0,05$ при нагрузке NaCl по сравнению с ограниченным потреблением NaCl; * – $p < 0,05$ после лечения препаратами кальция по сравнению с периодом до лечения.

исследования, на 49-е сутки (рис. 1). Утром натощак забирали венозную кровь, собирали суточный диурез. Все показатели сравнивали с соответствующими показателями у этих же больных до и после приема препаратов кальция.

Пациентов, у которых прирост среднего АД в период пребывания на диете с высоким содержанием поваренной соли составил 10 мм рт. ст. и более, считали чувствительными к хлориду натрия [14].

Концентрацию ПТГ, активность ренина в плазме крови определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных диагностических систем.

Уровень общего Ca и Na в сыворотке крови, суточную экскрецию Ca и Na с мочой (мг/сут), содержание Ca^{2+} и Na^+ в эритроцитах оценивали методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии (AAC-3, "Karl Zeiss", Германия).

При статистической обработке результатов использовали критерий Стьюдента и коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Показатели обмена натрия и кальция, АД, ЧСС, масса тела у больных ЭГ при различном потреблении поваренной соли (NaCl) до и после лечения препаратами кальция представлены в таблице.

Как видно, систолическое, диастолическое и среднее АД были достоверно выше на 2-й неделе исследования, в период нагрузки поваренной солью, чем на 1-й неделе – в начале исследования, в период ограниченного потребления поваренной соли как до, так и после лечения препаратами кальция ($p < 0,02$). Однако были выявлены различия в чувствительности больных к хлориду натрия: чувствительными к нагрузке поваренной солью до лечения препаратами кальция оказались 25 человек (57,3%), после – 19 (42,6%) ($p < 0,05$, см. рис. 1). Средний прирост среднего АД при проведении нагрузки NaCl до лечения препаратами кальция составил $14,6 \pm 3,1$ мм рт. ст., после лечения – $11,1 \pm 3,0$ мм рт. ст., ($p < 0,05$, рис. 2).

Масса тела и ЧСС существенно не менялись на протяжении всего исследования (см. таблицу).

На фоне нагрузки NaCl концентрация Na^+ в сыворотке крови достоверно повышалась ($p < 0,05$) и составляла $144,7 \pm 2,0$ ммоль/сут против $142,6 \pm 1,3$ ммоль/сут после нагрузки. При этом суточная экскреция натрия с мочой достоверно возрастала и составила $217,0 \pm 49,3$ ммоль/сут и $110,4 \pm 12,8$ ммоль/сут соответственно ($p < 0,01$). Прием препаратов кальция не влиял на содержание Na^+ в сыворотке крови и натрийурез ($p > 0,05$).

В то же время концентрация общего Ca в сыворотке крови при нагрузке NaCl (см. таблицу) была достоверно ниже ($2,19 \pm 0,14$ ммоль/л) по сравнению с исходным уровнем $2,28 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,02$). После курса лечения препаратами кальция не было обнаружено достоверных изменений уровня общего Ca сыворотки в зави-

Рис. 1. Схема протокола исследования.

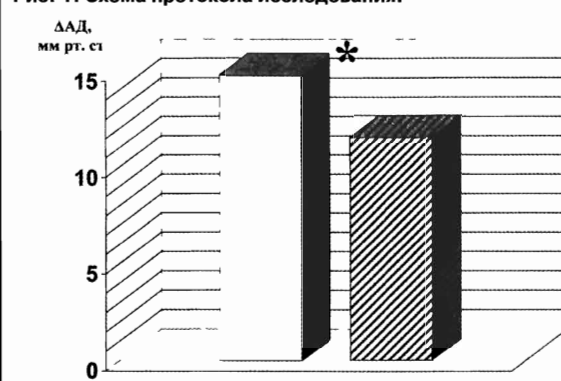
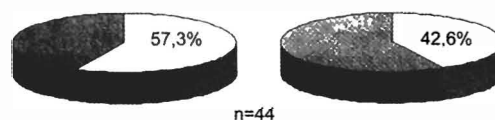


Рис. 2. Влияние растворимых препаратов кальция на чувствительность к поваренной соли у больных ЭГ.

Слева – количество чувствительных к хлориду натрия больных ЭГ (в %) до лечения препаратами кальция. Справа – количество чувствительных к хлориду натрия больных ЭГ (в %) после лечения препаратами кальция, светлый фон – солечувствительные больные; темный фон – солерезистентные больные



симости от потребления поваренной соли ($p > 0,05$).

Суточная экскреция Ca с мочой достоверно возрастала на фоне высокого потребления NaCl и составляла $4,28 \pm 1,74$ ммоль/сут ($p < 0,01$). После курса лечения препаратами кальция, потери Ca с мочой достоверно снижались до $3,36 \pm 1,54$ ммоль/сут по сравнению с соответствующим периодом до лечения ($p < 0,05$).

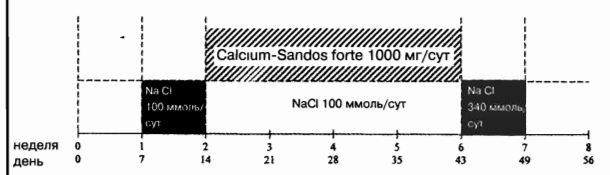
Избыточное потребление поваренной соли также сопровождалось повышением концентрации Ca^{2+} и Na^+ в эритроцитах ($p < 0,01$). После лечения препаратами кальция концентрация внутриклеточного Ca^{2+} и Na^+ была достоверно ниже ($p < 0,05$) соответствующих показателей до лечения (см. таблицу).

Не было обнаружено достоверных изменений в уровне ПТГ (118 ± 30 и 108 ± 26 нмоль/л) на фоне нагрузки NaCl. Следует лишь отметить, что после лечения препаратами кальция уровень ПТГ в плазме больных ЭГ достоверно снижился ($p < 0,05$).

Активность ренина плазмы, как и ожидалось, была достоверно ниже в период избыточного потребления поваренной соли – $1,16 \pm 0,80$ и $2,01 \pm 1,55$ соответственно ($p < 0,01$). Прием препаратов кальция не влиял на эти взаимоотношения.

Сопоставление показателей обмена кальция и изменений среднего АД при нагрузке поваренной солью вы-

Рис. 3. Изменение среднего АД у больных ЭГ при нагрузке NaCl до и после приема препаратов кальция.
Светлый столбик – до лечения; заштрихованный столбик – после лечения; * – $p < 0,05$



явило положительную корреляцию между приростом среднего АД и содержанием Ca^{2+} в эритроцитах ($r=0,46$; $p<0,05$), отрицательную корреляцию между приростом среднего АД и изменением концентрации общего кальция сыворотки ($r=-0,50$; $p<0,05$), а также отрицательную корреляцию между концентрацией внутриклеточного кальция и изменением концентрации общего кальция сыворотки ($r=-0,66$; $p<0,01$).

Обсуждение

Результаты исследований влияния пищевого кальция на уровень АД противоречивы. По некоторым данным, длительный хронический дефицит кальция в пище может приводить к повышению АД. Существует порог потребления кальция (400–500 мг/сут), ниже которого частота АГ возрастает в несколько раз [15]. Результаты предшествующих исследований показали, что уровень общего и ионизированного кальция сыворотки у больных ЭГ ниже, чем у здоровых людей [5], что авторы связывали с прямым действием кальция, а также с активностью ПТГ и/или 1,25-дигидроксивитамина D_3 на уровень АД. Анализ результатов эпидемиологических исследований показал, что препараты кальция обладают гипотензивным действием только в случае исходного его дефицита [16]. По нашим данным, препараты кальция, не обладая прямым гипотензивным действием, достоверно снижают прирост АД, вызванный избыточным потреблением поваренной соли, а также уменьшают количество чувствительных к хлориду натрия больных АГ. Приведенные данные свидетельствуют о том, что недостаточное поступление кальция может быть одним из факторов, способствующих развитию чувствительности к поваренной соли, тогда как избыточное потребление хлорида натрия усугубляет нарушения кальциевого обмена у больных ЭГ. В пользу этого предположения говорит и тот факт, что объемзависимая форма АГ свойственна больным, у которых нарушения кальциевого обмена наиболее выражены. Избыточное потребление хлорида натрия усугубляет эти нарушения за счет усиления экскреции кальция с мочой. По нашим данным, прием препаратов кальция нормализует уровень общего кальция в плазме, а также приводит к достоверному снижению потери кальция с мочой (при нагрузке хлоридом натрия).

Содержание Ca^{2+} в эритроцитах больных ЭГ при избыточном потреблении поваренной соли повышалось. После лечения препаратами кальция концентрация Ca^{2+} в эритроцитах достоверно снижалась по сравнению с соответствующими показателями до лечения.

Причина высокого содержания Na^+ и Ca^{2+} в эритроцитах части больных ЭГ до настоящего времени не вполне ясна. Существует мнение о врожденном или приобретенном нарушении функции трансмембранных транспортных систем. Возможно, что причиной более высокого содержания Na^+ в клетках является угнетение активности Na^+ , K^+ -АТФазы. При высоком потреблении кальция наблюдается снижение сосудистой проницаемости, повышение активности Ca^{2+} -АТФазы и Na^+ , K^+ -АТФазы и снижение содержания внутриклеточного Ca^{2+} [17]. Также показано [18], что экзогенный кальций может снижать активность ПГФ и влиять на механизмы, ответственные за повышение содержания внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} . Связь между повышенным АД и увеличением концентрации внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} подтверждена данными и других авторов.

Мы не обнаружили каких-либо значимых изменений в уровне ПТГ при нагрузках поваренной солью. Следует отметить, что исходный уровень ПТГ у обследованных больных несколько превышал нормальные значения и снижался после курса лечения препаратами кальция, по-видимому, в результате вторичной активации паращитовидных желез, в ответ на дефицит экзогенного кальция или повышенные его потери с мочой.

Отрицательная корреляция между концентрацией внутриклеточного Ca^{2+} и уровнем общего Са сыворотки крови при нагрузке поваренной солью, по-видимому, может объяснить гипотензивный эффект препаратов кальция, наблюдаемый в эксперименте у спонтанно гипертензивных крыс при содержании их на диете с высоким содержанием хлорида натрия [19].

Механизм снижения концентрации общего Са в крови, с одной стороны, и возрастания концентрации внутриклеточного Ca^{2+} у больных ЭГ при нагрузке NaCl – с другой, до конца не ясен. Обсуждается стабилизирующее действие ионизированного Ca^{2+} крови на клеточные мембраны, прямое влияние ПТГ и 1,25-дигидроксивитамина D_3 на концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} . Однако в настоящее время не существует убедительных доказательств в пользу каждого из этих механизмов.

Несмотря на то что ряд исследователей показали, что препараты кальция обладают гипотензивным действием у животных и людей, в экспериментах *in vitro* повышение концентрации внеклеточного кальция прямо коррелирует с повышением концентрации Ca^{2+} внутри клеток. Необходимо при этом учитывать, что ПТГ, обладая мощным вазодилаторным действием, не может претендовать на эту роль. В этой связи изучение участия ПГФ может служить поводом для более углубленного исследования его влияния на сосудистый тонус, тем более что некоторые авторы считают его специфическим маркером солечувствительности [20]. В экспериментах выявлено, что ПГФ наряду с уже описанным влиянием на сосудистый тонус и концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} способен снижать и экскрецию Na^+ и воды почками [20].

Заключение

1. У больных ЭГ при высоком потреблении хлорида натрия выявляются следующие нарушения кальциевого обмена: более низкий уровень общего кальция сыворотки, усиленный кальцийурез, высокий уровень внутриклеточного кальция и натрия. Эти данные свидетельствуют о сопряжении нарушений кальциевого и натриевого обмена у больных ЭГ, взаимно усиливающих друг друга: избыточное потребление хлорида натрия стимулирует потери кальция с мочой, что в свою очередь способствует развитию повышенной чувствительности к поваренной соли через еще не изученные механизмы.

2. Препараты кальция, не обладая прямым гипотензивным действием, снижают чувствительность к хлориду натрия у ряда больных с ЭГ. Диета с ограничением NaCl и обогащенная Са снижает потери Са с мочой.

Литература

- 1 Маслово Н.П., Баранова Е.И., Большакова О.О. и др. Гипертоническая болезнь у женщин после менопаузы. Артериальная гипертензия 2000, 6: 47–55
- 2 Cappuccio FP, MacGregor GA. Dietary salt restriction: benefits for cardiovascular disease and beyond. Curr Opin Nephrol Hypertens 1997, 6: 477–82
- 3 Kawasaki T, Delea CS, Bartter FS, Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other variables in human subjects with idiopathic hypertension. Am J Med 1978, 64: 55–60
- 4 Sagar-Malik AK, Markandu ND, MacGregor GA, Cappuccio FP. Moderate salt restriction for the management of hypertension and hypercalcaemia. J Hum Hypert 1996, 10: 811–3
- 5 McCarron DA. Calcium metabolism and hypertension. Kidney Int 1989, 35: 717–36
- 6 Cappuccio FP, Kalatzidis R, Duneliff S, Eastwood JB. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. J Nephrology 2000, 13 (3): 169–77
- 7 Coruzzi P, Biggi A, Mustari L et al. Calcium and sodium handling during volume expansion in essential hypertension. Metabolism 1993, 42: 1331–5
- 8 Crillo M, Ciacci C, Laurenzi M, Mellone M, Mazzacca G, de Santo NG. Salt intake, urinary sodium and hypercalcaemia. Miner Electr Metab 1997, 23: 265–8
- 9 Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone mineral loss in elderly white women: a prospective study. Lancet 1999, 354: 971–5
- 10 Cappuccio FP. Dietary prevention of osteoporosis: are we ignoring the evidence? Am J Clin Nutr 1996, 63: 787–8
- 11 Resnik LM, Lewanczuk RZ, Pang PKT, Laragh JH. Parathyroid hypertensive factor: Association with renin profile and salt sensitivity. J Hypertens 1993, 11: 1235–41