

УДК:616.12–008.331.1+612.014.463+546.33'131



К.А. Бобришев

## Маркери споживання кухонної солі при есенціальній гіпертензії з різною сольовою реактивністю артеріального тиску

Донецький національний медичний університет  
ім. М. Горького

**Ключові слова:** есенціальна гіпертензія, сольова реактивність артеріального тиску, споживання кухонної солі, поріг смакової перцепції, сольовий апетит.

Свідомий пошук відповіді на запитання, чим є сіль: життєво необхідною речовиною чи «отруєним келихом Нептуна», почався у 1904 р., коли L. Ambard і E. Beaujard продемонстрували, що в деяких осіб при споживанні кухонної солі (КС) підвищується артеріальний тиск (АТ) [7]. Проте досі сольова гіпотеза, тобто теорія про причинний зв'язок між споживанням кухонної солі та розвитком есенціальної гіпертензії (ЕГ), є предметом палких дискусій, поділяючи дослідників на два непримиренних табори — прибічників і противників [6, 8]. Одна з головних причин цього — те, що в пацієнтів з ЕГ вплив КС на АТ не є однаковим, а залежить від його сольової реактивності. Так, ще у 1936 р. I. McQuarrie і співавт. повідомили про хворого на цукровий діабет хлопчика з ексквізитно високим сольовим апетитом [9]. Якщо малюку дозволяли повністю задовольнити своє бажання, він протягом доби споживав 60–80 г КС, що супроводжувалося підвищенням АТ до 170/110 мм рт. ст. При обмеженні вживання КС до 5 г/добу АТ повністю нормалізувався. Проте, крім цього та деяких інших поодиноких спостережень, систематичних досліджень зв'язку між споживанням КС і типом сольової реактивності АТ не проводили.

Мета роботи — дослідження маркерів споживання КС у хворих на ЕГ з різним профілем сольової реактивності АТ.

### Матеріали та методи

Обстежено 102 хворих на ЕГ I-II стадії — 47 жінок і 55 чоловіків. Вік пацієнтів у середньому становив  $(43,8 \pm 4,9)$  року.

Для визначення типу сольової реактивності АТ застосовували гострий тест, в основі якого лежить протокол Saline-Lasix, тобто послідовне визначення АТ на тлі різних об'ємно-сольових фаз [5]. Перша фаза передбачає об'ємно-сольове навантаження (ОСН), яке проводили в першу добу. О 8.00 починали внутрішньовенне краплинне введення 2000 мл ізотонічного розчину NaCl зі швидкістю інфузії 500 мл/год. Друга фаза полягає в

об'ємно-сольовому виснаженні (ОСВ). Для цього на наступний ранок призначали всередину 120 мг фуросеміду, доза якого була розподілена на три прийоми по 40 мг кожний (о 10.00, 14.00, 18.00). АТ у хворих вимірювали о 8.00 на другу добу (АТ фази ОСН) та о 8.00 на третю добу (АТ фази ОСВ). Характер сольової реактивності АТ у гострому тесті визначали за зміною середнього АТ ( $\Delta$ САТ) від ОСН (I) до ОСВ (II):

$$\Delta \text{САТ} = \text{САТ(I)} - \text{САТ(II)}.$$

Діагностичним критерієм сольової чутливості АТ вважали  $\Delta$ САТ не менше 10 мм рт. ст. [11].

Хворі були розподілені на сільрезистентних ( $n=43$ ), сільчутливих ( $n=40$ ) та парадоксальних реакторів ( $n=19$ ), тобто тих, у кого у фазу ОСВ відбувалося підвищення САТ.

В усіх хворих вивчали такі маркери споживання КС: поріг смакової перцепції NaCl (ПСП<sub>NaCl</sub>), ниркове виведення натрію ( $U_{Na}V$ ), самооцінка споживання КС, самооцінка сольового апетиту.

Під ПСП<sub>NaCl</sub> розуміли найменшу концентрацію NaCl, яку здатен розпізнати хворий, порівнюючи її з дистильованою водою. Цей показник досліджували в адаптованому поведінковому тесті Cornsweet [2] — покроковому протоколі вимушеного вибору одного з пари розчинів, які послідовно пропонують пробувати обстеженому. Кожну з цих пар утворюють несолоний контроль (дистильована вода) і розчин NaCl однієї з концентрацій: 13,7; 12,2; 10,7; 9,2; 7,7; 6,2; 4,7; 3,2; 1,7; 0,2 ммоль NaCl/л. Обстежені пробували обидва розчини й обирали солоніший. Кожну пару пропонували двічі, після чого обстежені пробували пару з менш солоним розчином. Якщо вони не ідентифікували наступний солоний розчин, їм давали попередні розчини, тобто пару із солонішою водою. Дослідження припиняли за умов триразового повернення до попередньої пари. Середнє значення концентрацій розчинів NaCl, до яких повертався хворий, вважали величиною ПСП<sub>NaCl</sub> (рисунок).

Концентрацію натрію у сечі досліджували методом полум'яної фотометрії.  $U_{Na}V$  визначали

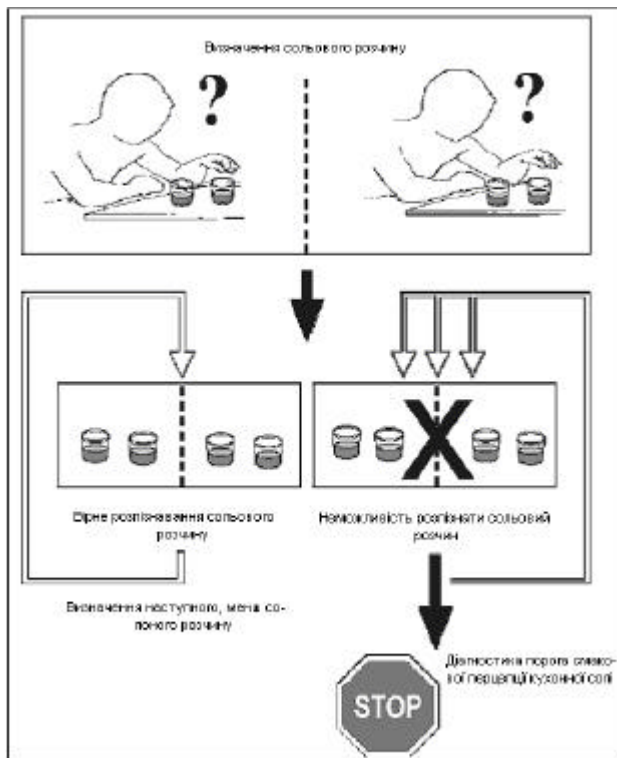


Рисунок. Схема визначення порога смакової перцепції кухонної солі за адаптованим поведінковим тестом Cornsweet

протягом 24 год, що давало змогу отримати точніші результати, ніж за даними одноразово зібраної сечі. Водночас відомо, що добовий збір сечі через досить низьку прихильність хворих до цього дослідження зумовлює суттєві помилки. Щоб запобігти цьому, в кожного пацієнта ми вивчали кліренс креатиніну, після чого ділили його на розрахунковий кліренс, отриманий за формулою Cockcroft-Gault. Якщо результат був меншим за 0,9, то це свідчило про неповний збір сечі. При значеннях, більших за 1,1, пацієнт починав збирати сечу раніше за вказаний час. В обох випадках точне оцінювання  $U_{Na}V$  неможливе, тому такі результати з аналізу виключалися [12].

Самооцінку споживання КС визначали за відповідями на запитання «Чи досолоєте ви їжу?» Можливі відповіді: 1) їжу не досолою ніколи (0 балів); 2) їжу досолою нерегулярно (1 бал); 3) їжу досолою регулярно, але після того, як її спробую (2 бали); 4) їжу досолою регулярно, не пробуючи її (3 бали).

Самооцінку соляного апетиту проводили за такими критеріями: 1) відсутність потреби у солі (0 балів); 2) вкрай мала потреба у солі (1 бал); 3) мала потреба у солі (2 бали); 4) помірна потреба у солі (3 бали); 5) виражена потреба у солі (4 бали); 6) максимальна потреба у солі, тобто «всі думки лише про сіль» (5 балів).

Хворих знайомили із суттю дослідження та одержували від них письмову форму інформованої згоди на участь у дослідженні.

Дані обробляли статистично за комп'ютерною програмою «Біостатистика 4.03» (США). Для порівняння показників різних груп використовували критерії Крускала-Уолліса та Данна. Аналіз залежностей проводили, розраховуючи коефіцієнт рангової кореляції Спірмена  $r_s$ . За рівень вірогідності приймали 0,05. Дані наведені у вигляді  $M \pm SD$ .

### Результати та їхнє обговорення

Порівняння маркерів споживання КС виявило істотну відмінність сольчутливих хворих від пацієнтів інших груп (таблиця). ПСП<sub>NaCl</sub> в осіб із сольчутливою реактивністю АТ був на  $(1,8 \pm 1,2)$  ммоль NaCl/л вищим, ніж у сольрезистентних обстежених, та на  $(1,7 \pm 1,2)$  ммоль NaCl/л вищим, ніж у парадоксальних реакторів ( $p < 0,003$ ).  $U_{Na}V$  за умов сольчутливості також виявилось збільшеним порівняно з аналогічними показниками в сольрезистентних хворих (на  $43 \pm 02$ ) ммоль/добу) та парадоксальних реакторів (на  $47 \pm 06$ ) ммоль/добу),  $p < 0,003$ . Між ПСП<sub>NaCl</sub> і  $U_{Na}V$  вірогідна кореляція ( $r_s = +0,461$ ,  $p < 0,05$ ) виявлена тільки в сольчутливих осіб. Між сольрезистентними пацієнтами та парадоксальними реакторами відмінностей за ПВП<sub>NaCl</sub> і  $U_{Na}V$  не виявлено ( $p > 0,05$ ). Показники самооцінки споживання NaCl та соляного апетиту практично не відрізнялися між групами.

Отже, на відміну від інших типів соляної реактивності АТ у разі сольчутливості має місце гірше смакове розпізнавання NaCl, що асоціюється зі збільшеним її споживанням. На нашу думку, біологічну суть цих змін можна зрозуміти лише в контексті суті соляної чутливості як феномена адаптації. Для пояснення цього розглянемо таку модель сольчутливості, як ЕГ в афроамериканців. Її унікальність полягає в біоісторичному походженні, сутність якого розкриває теорія «виживання у рабстві» С. Grim [3]. Згідно з цією добре аргументованою теорією, предки нинішніх афроамериканців мешкали у Західній Африці, біля пустелі Сахара, де сіль є рідкісною. На тлі континентального тропічного клімату, який спричиняє зневоднення, природний добір упродовж 20–40 тисяч поколінь сприяв формуванню механізмів, які захищали організм від нищівного впливу спекотливого і вологого середовища. Як наслідок — водно-соляний гомеостаз аборигенів характеризувався редукцією ниркового виведення натрію (внаслідок олігонефронії) і підвищеним соляним апетитом. Починаючи з XVI століття, на континеті з'явилися работорговці, які за 400 років вивезли з Африки близько 24 млн осіб. Їх

Таблиця

## Показники споживання кухонної солі у хворих на есенціальну гіпертензію з різними типами сольової реактивності артеріального тиску (M±SD)

Показник	Хворі на ЕГ (n=102)		
	сільрезистентні (n=43)	сільчутливі (n=40)	парадоксальні реактори (n=19)
ПСП <sub>NaCl</sub> , ммоль NaCl/л	6,5±1,7	8,3±1,8*	6,6±1,8
U <sub>Na</sub> V, ммоль/добу	205±24	248±26*	201±20
Самооцінка споживання NaCl, бали	1,49±0,82	1,58±0,79	1,51±0,91
Самооцінка сольового апетиту, бали	2,01±1,11	2,12±1,06	2,12±1,09

Примітка. \* Показник статистично значуще відрізняється від аналогічного в інших групах (p<0,05).

транспортували крізь Атлантичний океан до Західної півкулі в трюмах кораблів, без вентиляції, в антисанітарних умовах. Це спричинило дегідратацію, зумовлену або інтенсивним потовиділенням, з яким менш ніж за 3 год людина втрачає до 25 г NaCl (спека, підвищена вологість, інфекційні хвороби з фебрильною пропасницею), або тяжким блюванням (тривала морська хвороба, інфекції), або профузною діареєю інфекційного походження. До того ж, становище рабів ускладнювалося тим, що вони отримували несолону їжу. За цих умов смертність сягала 50%, так що до Америки потрапило не більше 12 млн рабів. Однак і на плантаціях та в копальнях загроза зневоднення залишалася великою, і тому в перші 2 роки щорічна смертність дорівнювала в середньому 10%. Зрозуміло, що на всіх етапах шанс вижити був більшим у тих невольників, в яких здатність нирок до ретенції натрію і води була найбільшою. Додаткові переваги мали особи з пасивним ставленням до зовнішнього пригноблення, здатні придушувати власну агресію, що спричиняло постійну гіперкатехоламінемію з властивими їй антинатрійуретичними ефектами. Таким чином, попередній природний добір і подальша рабовласницька селекція сприяли збереженню генетичного пулу, який сформував у чорношкірих невольників сольову чутливість, яка підвищувала їхні шанси на виживання. Після скасування рабства змінилося лише 6 поколінь афроамериканців, у яких залишилися і підвищений сольовий апетит, і схильність до ниркової ретенції натрію. Водночас зовнішні обставини стали іншими: відсутні дефіцит NaCl як нутрієнта, і небезпека дегідратації. Пристосувальний механізм сольової чутливості набув діаметрально протилежного значення і перетворився на патогенетичний чинник ЕГ. Наведена теорія добре ілюструє, що сольова чутливість АТ є станом підвищеної консервації натрію, що протидіє зневодненню. З цієї точки зору збільшене споживання

КС є одним з механізмів, який полегшує затримку натрію в організмі.

Певний інтерес становило вивчення впливу наведених показників на рівень АТ. Виявилось, що незалежно від приналежності до групи хворих САТ не має зв'язку з жодним маркером споживання NaCl. Наприклад,  $r_s$  між САТ і U<sub>Na</sub>V дорівнював +0,143 у сільрезистентних пацієнтів, +0,208 — у сільчутливих та +0,169 — у парадоксальних реакторів (у всіх випадках p>0,05). Такі самі результати отримані й при аналізі зв'язку між САТ і ПСП<sub>NaCl</sub>:  $r_s$  дорівнював +0,076, +0,124 і +0,096 відповідно (в усіх випадках p>0,05). Ці дані збігаються з даними інших авторів, які також не виявили чіткого зв'язку між ПСП<sub>NaCl</sub> або U<sub>Na</sub>V, з одного боку, та рівнем САТ — з іншого [1]. Існує кілька пояснень такої доказової «неспроможності» [10]: 1) надто мала варіабельність у споживанні КС усередині популяції, що зменшує чутливість статистичного аналізу; 2) наявність так званого порогового рівня споживання натрію (60–70 ммоль на добу), перевищення якого вже не впливає на АТ; 3) тривалість періоду ЕГ, унаслідок якої поточне споживання КС не може відобразити сумарне його надходження до організму протягом життя; 4) вплив інших чинників ризику, що маскують чіткість зв'язку між споживанням КС та розвитком ЕГ.

На відміну від абсолютних значень АТ показник характер зв'язку ΔСАТ з маркерами сольового споживання в різних групах був неоднаковим. Так, у сільрезистентних хворих та парадоксальних реакторів ΔСАТ корелював лише з ПВП<sub>NaCl</sub>:  $r_s$  — +0,354 і  $r_s$ -0,399 відповідно (p<0,05 в обох випадках). У сільчутливих пацієнтів зв'язок ΔСАТ з маркерами сольового споживання був значнішим: кореляція між ΔСАТ та U<sub>Na</sub>V була більшою ( $r_s$ =+0,713, p<0,01); встановлено зв'язок між ΔСАТ і U<sub>Na</sub>V ( $r_s$ =+0,475, p<0,01). Зрозуміло, що наведені кореляції свідчать не стільки про причинний зв'язок, скільки про спільні чинники, що визначають і сольову реактивність АТ, і сольовий

апетит. Одним із них, можливо, є підвищений синтез інтрацеребральних катехоламінів та ангіотензину II [4].

У хворих з різною сольовою реактивністю АТ констатовано неоднаковий зв'язок між показниками самооцінки та  $U_{Na}V$ . Так, у сільрезистентних осіб і парадоксальних реакторів виявлено вірогідний зв'язок  $U_{Na}V$  із самооцінкою як споживання КС ( $r_s=+0,519$  і  $r_s=+0,453$ ,  $p<0,05$  в обох групах), так і сольового апетиту ( $r_s=+0,382$  і  $r_s=+0,393$  відповідно,  $p<0,05$  в обох групах). Навпаки, в сільчутливих пацієнтів такий зв'язок відсутній: коефіцієнт кореляції між  $U_{Na}V$  і самооцінкою споживання NaCl дорівнював  $+0,211$ , а між  $U_{Na}V$  і самооцінкою сольового апетиту  $+0,152$  (в обох випадках  $p>0,05$ ). Отже, хворі на сільчутливу форму ЕГ були не здатні точно оцінити ані кількість споживаної КС, ані власне бажання її споживати.

## Висновки

1. На відміну від пацієнтів з іншими типами сольової реактивності АТ, сільчутливим хворим на ЕГ властиві менше сприйняття солоного смаку, більша екскреція натрію та необ'єктивність оцінки споживаної кількості КС та вираженості сольового апетиту.

2. Незалежно від типу сольової реактивності у хворих на ЕГ поріг смакової перцепції NaCl та ниркова екскреція натрію пов'язані не з абсолютним рівнем АТ, а лише з величиною його сольової реактивності. Цей зв'язок є найтіснішим у разі сільчутливості АТ.

У перспективі необхідно з'ясувати патогенетичну та діагностичну значущість підвищеного споживання КС та розробити засоби його корекції у хворих на сільчутливу форму ЕГ.

## Література

1. Antonello V.S., Antonello I.C., de Los Santos C.A. Sensibilidade gustativa ao sal, natriuria e pressao arterial em individuos normotensos // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2007. – Vol. 53. – P. 142–146.
2. Arguelles J., Diaz J.J., Malaga I. et al. Sodium taste threshold in children and its relationship to blood pressure // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2007. – Vol. 40. – P. 721–726.
3. Curtin P.D. The slavery hypothesis for hypertension among African Americans: the historical evidence // J. Public Health. – 1992. – Vol. 82. – P. 1681–1686.
4. Fitzsimons J.T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite // Physiol. Rev. – 1998. – Vol. 78. – P. 583–686.
5. Galletti F., Ferrara I., Stinga F. et al. Evaluation of a rapid protocol for the assessment of salt sensitivity against the blood pressure response to dietary sodium chloride restriction // Am. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 462–466.
6. Kaplan N.M. The dietary guideline for sodium: should we shake it up? No // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71. – P. 1020–1026.
7. MacGregor G.A., de Wardener H.E. Neptune's poisoned chalice: salt, diet, health. – Cambridge: Cambridge University Press, 1998. – 267 p.
8. McCarron D.A. The dietary guideline for sodium: should we shake it up? Yes! // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71. – P. 1013–1019.
9. McQuarrie I., Thompson W. H., Anderson J. A. Effects of excessive ingestion of sodium and potassium salts on carbohydrate metabolism and blood pressure in diabetic children // J. Nutrition. – 1936. – Vol. 11. – P. 77–101.
10. Simpson F. O. Blood pressure and sodium intake // Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management / Ed. J.H. Laragh, B.M. Brenner. – N. Y.: Raven Press, 1995. – Vol. 1. – P. 273–281.
11. Weinberger M.H., Fineberg N.S., Fineberg S.E., Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans // Hypertension. – 2001. – Vol. 37 (part 2). – P. 429–432.
12. Wilmer W.A., Rovin B.H., Hebert C.J. et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 3217–3232.

*К.А. Бобрышев*

### **Маркеры потребления поваренной соли при эссенциальной гипертензии с различной солевой реактивностью артериального давления**

Обследовано 102 больных эссенциальной гипертензией, которых разделили на сольрезистентных, сольчувствительных и парадоксальных реакторов. Для сольчувствительных больных характерны худшее восприятие соленого вкуса и большая экскреция натрия. Маркеры потребления поваренной соли коррелируют только с величиной солевой реактивности артериального давления, причем эта связь выражена гораздо больше у сольчувствительных лиц, которые, однако, менее объективно оценивают количество потребляемой поваренной соли и солевой аппетит.

*К.А. Bobryshev*

### **Salt consumption markers at essential hypertension with different types of salt reactivity of blood pressure**

The investigation has been held on 102 patients with essential hypertension. The patients were divided into salt resistant, salt sensitive and paradoxical reactive ones. Unlike the salt resistant and paradoxical reactive patients The patients with salt sensitivity have worse salt taste perception and higher sodium excretion. The salt consumption markers correlate with salt reactivity of blood pressure only. Moreover, the relationship is stronger in salt sensitive patients which, however, are not able to assess the level of their salt consumption and appetite.