

© И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, М.А.Шабунин, А.М.Есаян, А.Г.Кучер, Е.С.Рысс, А.А.Кисина, Л.А.Щербак, Ю.А.Никогосян,
Л.Н.Куколева, 2008
УДК 612.126.31-008.64

*И.Г. Каюков^{1,3}, А.В. Смирнов^{2,3}, М.А. Шабунин², А.М. Есаян¹, А.Г. Кучер²,
Е.С. Рысс², А.А. Кисина², Л.А. Щербак², Ю.А. Никогосян³, Л.Н. Куколева³*

**РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА:
СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГИПОКАЛИЕМИЕЙ.
СООБЩЕНИЕ I. ГОМЕОСТАЗ КАЛИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИКА
ГИПОКАЛИЕМИЙ**

*I.G. Kayukov, A.V. Smirnov, M.A. Shabunin, A.M. Esayan, A.G. Kucher,
E.S. Riss, A.A. Kissina, L.A. Sherbak, U.A. Nicogolian, L.N. Kukoleva*

**RARE DISEASES IN PRACTICE OF «ADULT» NEPHROLOGISTS: CONDITIONS
ASSOCIATED WITH HYPOKALAEMIA. COMMUNICATION I. POTASSIUM
HOMEOSTASIS, CLASSIFICATION AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF
HYPOKALAEMIA**

Кафедры ¹нефрологии и диализа, ²пропедевтики внутренних болезней, ³Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Рассмотрены проблемы регуляции гомеостаза калия и механизмы почечного транспорта этого катиона, изменения деятельности которых могут иметь значение в развитии гипокалиемических состояний, в том числе, имеющих наследственную природу. Освещены проблемы классификации и клинических проявлений гипокалиемии.

Ключевые слова: калий, гомеостаз, почечный транспорт, гипокалиемия.

ABSTRACT

The problems of the regulation of potassium homeostasis and mechanisms of renal transport of this cation, which functional changes could have an impact in the development of hypokalaemia conditions, including genetic ones, were evaluated. An overview of classification and clinical manifestations of hypokalaemia was made.

Key words: potassium, homeostasis, renal transport, hypokalaemia.

ВВЕДЕНИЕ

В одном из своих сообщений мы уже отмечали тот факт, что «взрослые» нефрологи в своей практике все чаще сталкиваются с различными заболеваниями, чаще имеющими наследственную природу, которые до последнего времени считались прерогативой педиатров [1]. Данное положение справедливо, как для гломерулярной, так и тубуло-интерстициальной патологии. Поэтому, в настоящей и нескольких последующих лекциях мы предполагаем рассмотреть ряд наследственных и приобретенных состояний, которые объединяет одна общая черта – снижение концентрация калия в сыворотке крови. Большинство (но не все) из этих заболеваний в основе имеют генетически детерминированные нарушения мембранного транспор-

та ионов, либо в клетках почечных канальцев, либо других тканей [2-19]. В данной части сообщения мы обсудим некоторые стороны регуляции гомеостаза калия и общие вопросы этиологии, классификации и клиники гипокалиемий.

ГОМЕОСТАЗ КАЛИЯ

Общие представления. Калий – химический элемент, имеющий очень важное биологическое значение. Основные функции калия в организме следующие [14]:

- Поддержание объема клетки
- Участие в синтезе ДНК и белков
- Регуляция внутриклеточного pH
- Регуляция активности ферментов
- Участие в процессах роста клеток

Общие принципы организация системы гомеостаза калия в настоящее время достаточно хорошо известны [11, 20, 21]. Содержание калия в орга-

Каюков И.Г. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, НИИ Нефрологии СПбГМУ им акад. И.П. Павлова; тел.: (812)-346-39-26; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

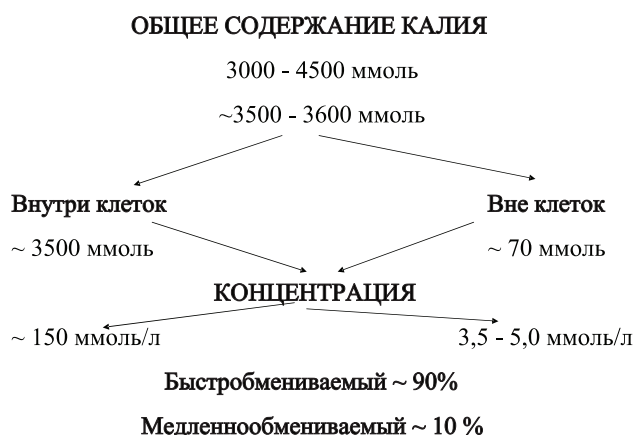


Рис. 1. Распределение калия в организме здорового взрослого человека.

низме здорового взрослого человека составляет примерно 50 ммоль/кг (3500-3600 ммоль у человека массой 70 кг). При этом он распределен крайне неравномерно. Только 2% от общего содержания находится в экстрацеллюлярном пространстве, тогда как остальной – внутри клеток (рис.1).

Калий, располагающийся внутри клеток, непрерывно обменивается с калием из внеклеточной среды. При этом около 90% внутриклеточного калия является быстрообмениваемым, а остальные 10% (в основном калий костей) – медленнообмениваемым (см. рис. 1).

Основными пулами внутриклеточного калия являются мышечный (~3000 ммоль), печеночный (~200 ммоль), эритроцитарный (~235 ммоль).

Соответственно, концентрация калия во внеклеточной жидкости (в том числе в сыворотке крови) составляет **3,5 – 5,0 ммоль/л**, тогда как концентрация этого элемента в интрацеллюлярной среде может достигать 150-160 ммоль/л (см. рис. 1).

Калий как простой химический элемент в организме никаким превращениям не подвергается. Он

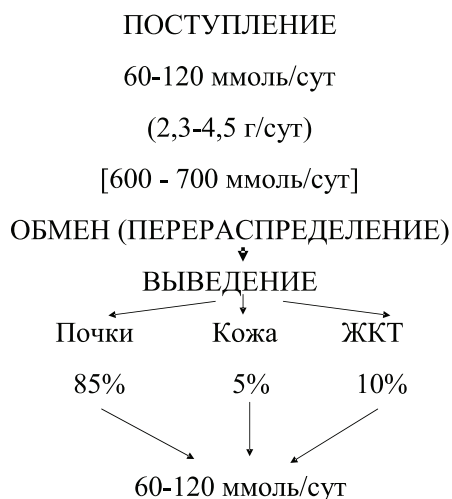


Рис. 2. Баланс калия.

поступает только с пищей, всасывается в желудочно-кишечном тракте, обменивается с калием, находящимся в организме, и выводится. Подавляющее количество калия (около 90%) экскретируется почками, около 10% – через кишечник, небольшая доля данного катиона выделяется кожей (рис. 2). Здоровый человек за сутки выводит столько калия, сколько потребляет, поэтому можно сказать, что он существует в состоянии *баланса калия*.

При обычной среднеевропейской диете взрослый человек ежедневно получает 60-120 ммоль калия с пищей и такое же количество этого элемента выводится из организма. Однако система гомеостаза калия организована так, что здоровый индивидум может нормально жить при гораздо более высоком (600-700 ммоль/сут), или намного меньшем поступлении данного катиона. В таких ситуациях просто увеличивается или уменьшается выведение калия и организм возвращается к состоянию баланса этого элемента. Тем не менее, долговременное ограничение поступления калия все же чревато негативными последствиями, поскольку почки не могут снизить выведение калия до величин менее 10-15 ммоль/сут [22]. Поэтому минимально необходимым потреблением калия принято считать 40-50 ммоль/сут [21].

Всасывание калия в тонком кишечнике зависит от трансэпителиального переноса натрия и воды и, по-видимому, не имеет специфических механизмов регуляции. Напротив, в толстом кишечнике калий может подвергаться как абсорбции, так и секреции и эти процессы имеют регуляторные механизмы, во многом аналогичные тем, которые действуют в почечном эпителии [20].

Механизмы компартментализации калия. Относительно низкая концентрация калия во внеклеточной среде и высокая – во внутриклеточной, естественно, облегчают его выход и из клетки и препятствуют поступлению внутрь клетки. Последний процесс может происходить только за счет затрат энергии и осуществляется с помощью натрий-калиевого насоса (натрий-калиевой АТФазы). Этот насос широко представлен на мембранах практически всех клеток и, используя энергию, запасенную в АТФ, перемещает через мембрану внутрь два иона калия, выводя в обмен три иона натрия (рис. 3). Понятно, однако, что калий не может бесконечно накапливаться внутри клеток, поэтому существуют и системы выхода калия из внутриклеточной среды, который осуществляется в основном по калиевым каналам разных типов. В определенных ситуациях, по-видимому, калий может не только покидать клетки по калиевым кана-

Факторы, влияющие на распределение калия между вне- и внутриклеточной средой

Понижение концентрации калия во внеклеточной жидкости	Повышение концентрации калия во внеклеточной жидкости
Увеличение входа К в клетки - инсулин - β_2 -адреностимуляторы - алкалоз - минералкортикоиды - гормоны щитовидной железы - кортикостероиды - восстановление после физической нагрузки - рост органов и тканей	Уменьшение входа К в клетки - α -адреностимуляторы - ацидоз - сахарный диабет - дефицит калия - ХПН Увеличение выхода К из клеток - гиперосмолярность внеклеточной жидкости - повреждения клеток

Таблица 1 Заметим, что вся система переноса ионов через клеточные мембраны с участием Na,K-АТФаз и, соответственно, формирование МПП, хорошо работает при нормальных градиентах концентраций внутриклеточного и внеклеточного калия. Поэтому как при снижении концентрации калия во внеклеточной жидкости (гипокалиемию), так и при ее нарастании (гиперкалиемию) деятельность этой системы нарушается, меняется величина МПП, что в свою очередь отражается на состоянии и деятельности возбудимых тканей, например, миокарда или поперечно-полосатых мышц.

лам, но и перемещаться по ним в противоположном направлении. Кроме того, в некоторых специализированных тканях, например, эпителии почечных канальцев имеются и другие типы транспортеров, способных перемещать калий. Особенности ряда этих транспортеров будут более подробно рассмотрены ниже.

Посредством Na,K-АТФазы, в клетку перемещаются два положительных заряда (два катиона калия), а из клетки выходят три (три катиона натрия – см. рис. 3). Поэтому внутри клетки создается относительный дефицит положительных зарядов и внутренняя поверхность клеточной мембраны оказывается заряженной отрицательно по отношению к внеклеточной среде. Иными словами, между внеклеточной и внутриклеточной средой возникает разность потенциалов, составляющая 65-90 мВ. Эта разность потенциалов получила название «мембранного потенциала покоя» (МПП). От величины МПП решающим образом зависит такое свойство клеток как возбудимость.

Компартментализация калия в значительной мере регулируемый процесс, который может подвергаться различным воздействиям. Достаточно хорошо известны факторы и группы факторов, которые могут как увеличить, так и ограничить вход калия в клетки или даже усилить его выход из внутриклеточной среды (табл. 1).

Однако основными факторами, влияющими на распределение калия между вне- и внутриклеточной средой, по-видимому, являются инсулин и β_2 -адреномиметики. При этом β_2 -адреномиметики непосредственно стимулируют Na,K-АТФазу, усиливая вход калия внутрь клеток. Тогда как инсулин активирует Na^+/K^+ -обменник, соответственно увеличивая поступление натрия во внутриклеточную среду, а уже необходимость экспортировать этот катион из клетки приводит к стимуляции Na,K-АТФазы.

Интересно, что в обычных условиях Na^+/K^+ -обменник не активен, но его активность нарастает в особых ситуациях, например, при потреблении пищи, богатой углеводами, что, в свою очередь, стимулирует выброс инсулина [22]. Определенное значение в перераспределении калия имеют и гормоны щитовидной железы, их роль в некоторых конкретных клинических ситуациях будет подробнее рассмотрена ниже.

Механизмы почечного транспорта калия. Как бы не была велика роль перераспределительных механизмов в гомеостазе калия, реша-

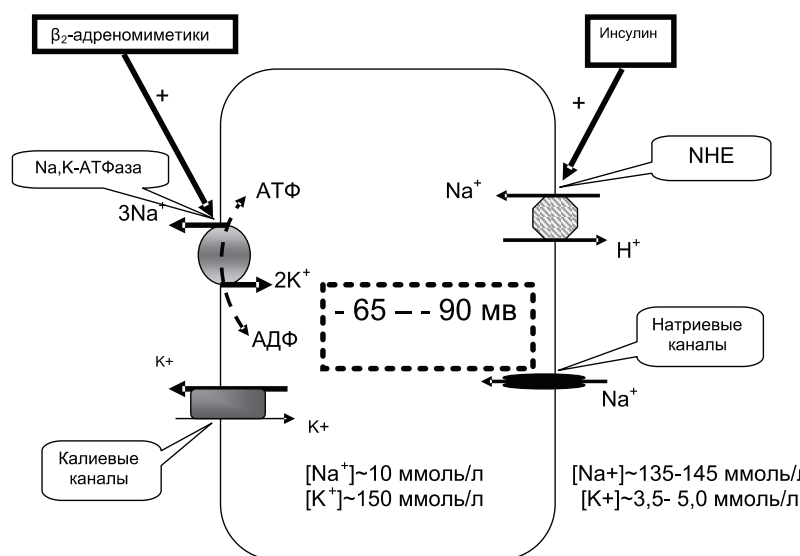


Рис. 3. Упрощенная схема компартментализации калия и генерации МПП. NHE – Na^+/H^+ - обменник.

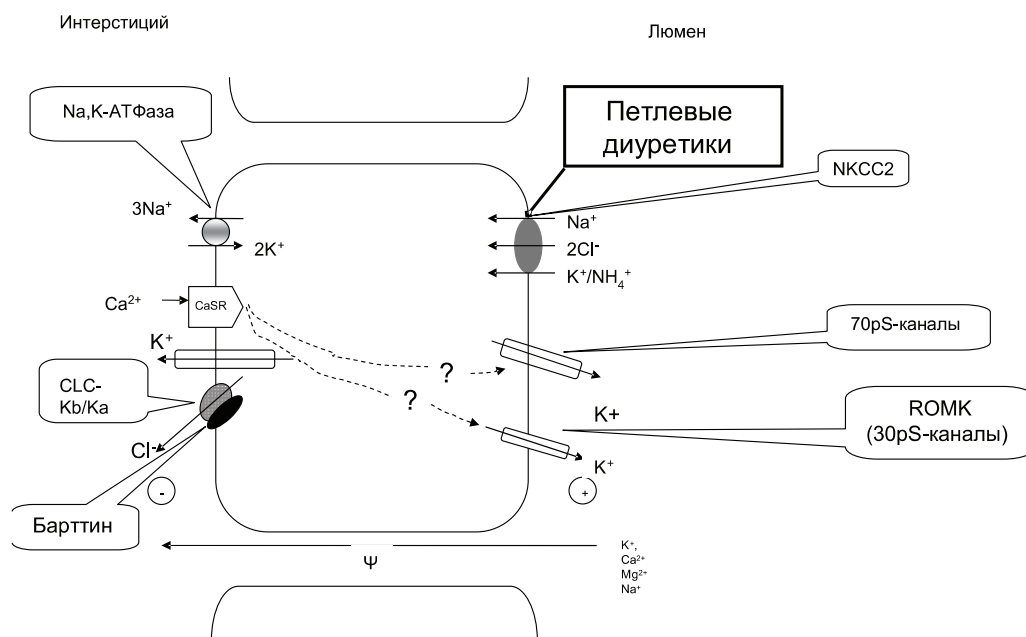


Рис. 4. Упрощенная схема транспорта ионов в ТлВПГ.

ющее значение в поддержании его баланса принадлежит почкам.

Катион калия невелик по размеру, поэтому легко фильтруется в капиллярах почечных клубочков. Исходя из средней концентрации калия во внеклеточной жидкости 4,5 ммоль/л и значения СКФ 100 мл/мин, нетрудно подсчитать, что суточный объем фильтрации калия (фильтрационный заряд калия) составит около 650 ммоль/сут, тогда как его выведение с мочой составляет в среднем около 100 ммоль/сут (см. рис. 2). Отсюда становится понятным, что около 85% от профильтрованного калия реабсорбируется в почечных канальцах, а экскретируемая фракция этого катиона равна приблизительно 15%.

Тем не менее, механизмы тубулярного транспорта калия достаточно сложны, поскольку в одних отделах нефрона он может реабсорбироваться, а в других секретироваться. Более того, реабсорбция и секреция калия могут происходить в одних и тех же участках канальцевого аппарата почек, например, в толстом восходящем колене петли Генле (ТлВПГ).

В проксимальных канальцах реабсорбируется около 65% от профильтрованного количества калия. Однако механизмы проксимальной реабсорбции данного катиона остаются неизвестными. Представленные в литературе модели этого процесса [7, 20 и др.], при более пристальном рассмотрении, едва ли могут дать удовлетворительное объяснение тем движущим силам, которые определяют столь масштабный транстубулярный перенос калия в проксимальных канальцах. Несом-

ненно, что решающую роль здесь играет Na,K-АТФаза, а участие принимают NHE, различные типы натриевых и калиевых каналов и, по-видимому, некоторые другие типы транспортеров.

При этом транспорт калия в проксимальных канальцах, скорее всего, происходит, как по трансцеллюлярному, так и парацеллюлярному путям.

Проксимальная реабсорбция калия считается практически нерегулируемым процессом. С другой стороны, нельзя отрицать то, что при ряде патологических ситуаций (например, синдром Фанкони, аминогликозидовая нефропатия) и фармакологических воздействий подавление обратного всасывания этого элемента в проксимальных канальцах может оказать существенное влияние на конечную величину его экскреции с мочой и, в итоге, спровоцировать гипокалиемию.

Следующим важным звеном почечной регуляции гомеостаза калия является ТлВПГ. На апикальных мембранах эпителия этого отдела нефрона расположен Na,K,2Cl-котранспортер (NKCC2) по механизму вторично активного транспорта вводящий в клетку один катион натрия, один катион калия и два аниона хлора (рис. 4).

Дальнейшая судьба этих ионов представляется следующей. Ионы натрия выбрасываются из клетки в основном за счет деятельности натрий-калиевого насоса, расположенного на базолатеральных мембранах нефротелия ТлВПГ (в обмен в клетку входят два катиона калия – см. рис. 4). Калий, поступивший в клетку с двух сторон (апикальной и базолатеральной мембран) по калиевым каналам различных типов либо вновь возвращается в интерстиций, либо поступает в просвет канальца. В плане тематики данного сообщения особое значение имеют калиевые каналы с низкой проводимостью (ROMK-каналы), расположенные на люменальных мембранах эпителиальных клеток ТлВПГ. Отток калия из клетки в канальцевую жидкость по этим (а возможно и по каналам других

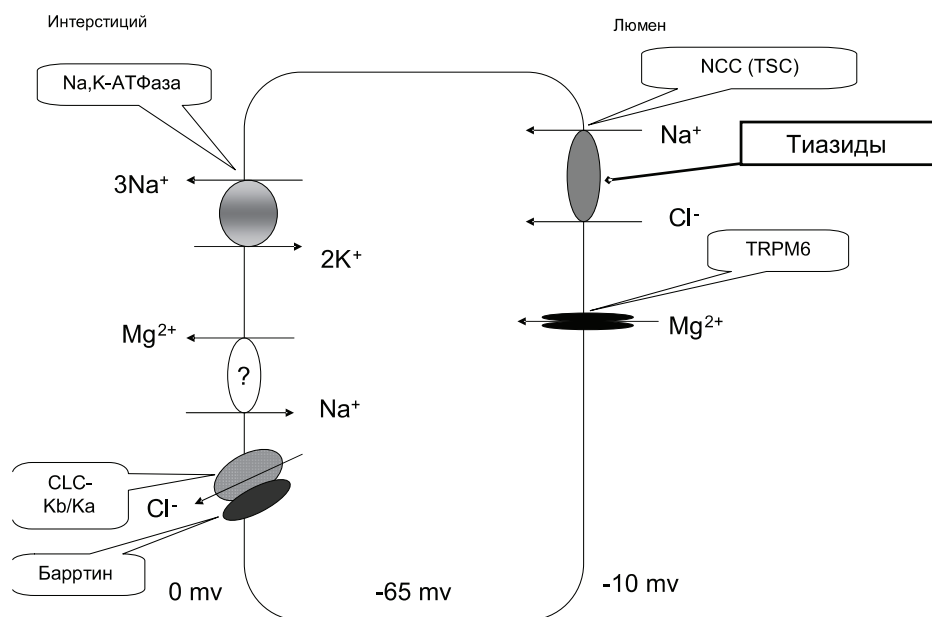


Рис. 5. Упрощенная схема транспорта ионов в дистальном извитом канальце.

типов – см. рис. 4) создает в ней избыток позитивных зарядов (см. рис. 4).

Анионы хлора, поступившие в клетку через NKCC2, выходят в интерстиций по системам хлорных каналов, представленных в данном отделе нефрона каналами типов CLC-Kb (в большей степени) и CLC-Ka (в – меньшей – см. рис. 4). Отметим, что важной составляющей (β -субъединицей), как CLC-Kb, так и CLC-Ka каналов является белок бартин, дефекты которого приводят к развитию одного из вариантов синдрома Барттера. Выход анионов хлора в интерстициальное пространство создает там локальный избыток отрицательных зарядов, что наряду с возвращением катионов калия в просвет канальца через калиевые каналы формирует так называемую люмен-позитивную трансэпителиальную разность потенциалов (Ψ – см. рис. 4). Наличие такой разности потенциалов (избыток положительных зарядов внутри канальца и отрицательных в интерстиции) является движущей силой для перемещения положительно заряженных ионов Ca, Mg, и, возможно, того же калия из тубулярной жидкости в интерстициальное пространство по парацеллюлярному пути (см. рис. 4).

Деятельность Na,K,2Cl-котранспортера подавляется петлевыми диуретиками, в том числе, фуросемидом. Воздействие этих препаратов, разрушает всю сложную систему транспорта ионов в ТлВПГ, препятствует формированию люменпозитивной трансэпителиальной разности потенциалов и, в конечном итоге, уменьшает реабсорбцию натрия, калия, хлора, кальция и магния в данном отделе нефрона. Соли, уходящие в нижележащие от-

делы нефрона, «утягивают» за собой воду. Данный механизм объясняет многие салуретические эффекты и диуретическое действие петлевых диуретиков. Заметим, что, хотя калий выходит из клеток эпителия ТлВПГ в двух направлениях (в просвет канальца и интерстиций – см. рис. 4), поступление его в интерстициальное пространство оказывается относительно большим, чем в просвет нефрона. Поэтому ТлВПГ считается местом нетто-реабсорбции калия [20]. В данной связи подавление реабсор-

бции калия в этом отделе почечных канальцев петлевыми диуретиками является важной (но не единственной! – см. ниже) составляющей их хорошо известного калийуретического эффекта.

Следующим важным участком нефрона, влияющим на уровень экскреции калия почкой, если не в физиологических условиях, то при ряде патологических состояний и фармакологических воздействий, является дистальный извитой каналец (ДИК). На апикальных мембранах клеток ДИК имеется Na,Cl-котранспортер (NCC). По структуре он очень похож на NKCC2, однако в отличие от последнего, способен вводить внутрь клетки из просвета канальца только один катион натрия и один анион хлора (рис. 5).

Возникает закономерный вопрос, какое отношение к теме данного сообщения (рассмотрение состояний ассоциированных с гипокалиемией) имеют этот транспортер и этот отдел нефрона в целом? Ответ заключается в том, что NCC подавляется тиазидовыми (или сходными с ними, например, индапамид) диуретиками. Поэтому вторым названием NCC служит – «тиазид-чувствительный транспортер» (TSC). В такой ситуации, угнетение всасывания натрия и хлора и уходящей вслед за ними воды приводит к увеличению их доставки в более дистальные отделы канальцев. В первую очередь это сказывается на деятельности главных клеток связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок, которые в ответ на увеличение поступления натрия усиливают его реабсорбцию в обмен на нарастание секреции калия. Последнее, как будет более подробно обсуждаться ниже, приводит к увеличению экскреции калия с

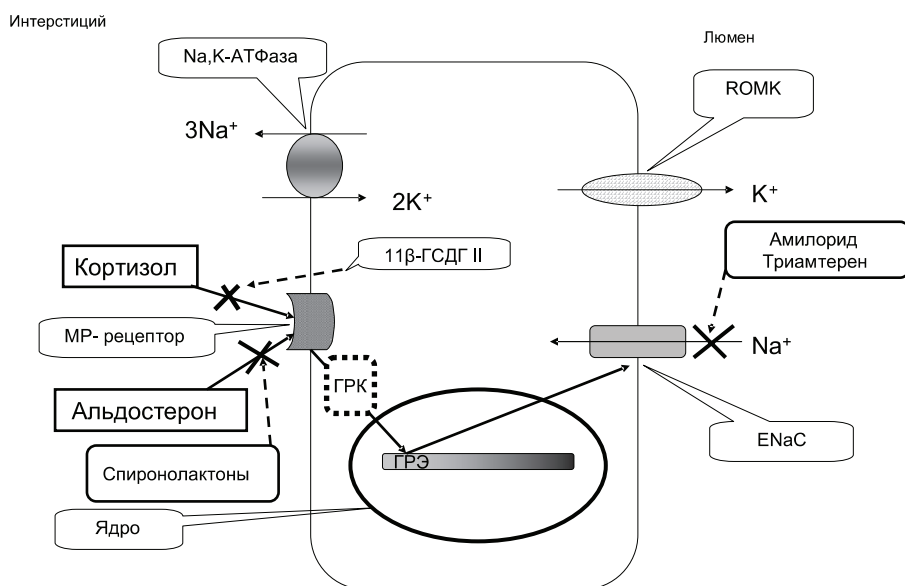


Рис. 6. Упрощенная схема транспорта калия в главных клетках связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок (объяснения в тексте).

мочой. Кроме того, генетический дефект TSC лежит в основании одного из вариантов синдрома Гиттельмана.

Важнейшим отделом нефрона решающим образом определяющим уровень экскреции калия с мочой, являются связующие канальцы и кортикальные отделы собирательных трубок. Основная роль в этом процессе принадлежит главным клеткам данных отделов почечных канальцев (рис. 6). Транспорт ионов в этих клетках заслуживает более детального рассмотрения.

Натрий, находящийся в канальцевой жидкости, может поступить внутрь клеток по системам эпителиальных натриевых каналов ENaC (см. рис. 6). При этом важно, чтобы данные каналы были активны («открыты») и имелись на люменальных

мембранах эпителия в достаточном числе. Далее, ионы натрия из внутриклеточной среды выводятся в интерстиций Na,K-АТФазой в обмен на поступление катионов калия внутрь клетки (см. рис. 6). Отсюда калий по своим каналам (скорее всего каналам ROMK-типа) поступает в тубулярное содержимое (см. рис. 6).

Система транспорта ионов в этом отделе нефрона (главные клетки) организована так, что чем больше ионов натрия «спустится» в данный участок, тем больше его войдет внутрь клетки и в обмен тем больше выйдет

калия. Этим и объясняется калийуретическое действие тиазидов, частично, петлевых и возможно диуретиков других типов, способных увеличить доставку натрия в связующие канальцы и кортикальные отделы собирательных трубок (рис. 7). Заметим, что, как уже отмечалось ранее, петлевые диуретики также подавляют нетто-реабсорбцию калия в ТлВПП, что вносит дополнительный вклад в их калийуретический эффект [20].

Механизмы регуляции гомеостаза калия. Основное значение в регуляции гомеостаза калия имеет гормон коры надпочечников – альдостерон. Данный гормон действует на главные клетки связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок. В данном отделе нефрона он увеличивает реабсорбцию натрия (вслед за натрием уходит вода) в обмен на усиление секреции калия (см. рис. 6, 7). Механизм такого эффекта альдостерона в предельно упрощенном виде выглядит следующим образом. Он первоначально связывается с минералкортикоидными рецепторами (МР-рецепторы – см. рис. 6), расположенными в цитозоле у базолатеральных мембран главных клеток, образуя гормон-рецепторный комплекс (ГРК – см. рис. 6). Далее ГРК проникает в ядро и связывается с определенной областью ДНК (гормон-рецепторный элемент – ГРЭ; см. рис. 6), что в конечном итоге активирует деятельность генов, ответственных за синтез белковых субъединиц эпителиальных натриевых каналов (ENaC – см. рис. 6). Под влиянием альдостерона число натриевых каналов на апикальных мембранах главных клеток увеличивается, что, в свою очередь, усиливает вход натрия из тубулярной жидкости внутрь клетки, активирует Na,K-

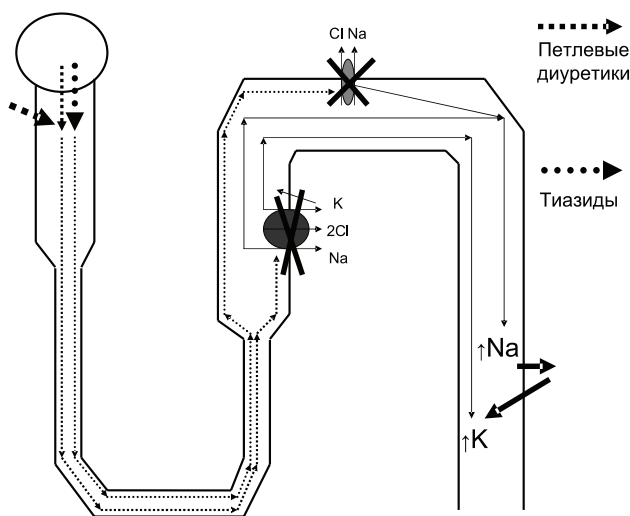


Рис. 7. Механизм калийуретического действия тиазидовых и петлевых диуретиков (объяснения в тексте).

АТФазу, в обмен нарастает вход калия через базолатеральную мембрану, а затем выход этого катиона по ROMK-каналам в просвет канальца. Помимо описанного выше эффекта, альдостерон, по-видимому, может не только увеличивать число ENaC, но и усиливать активность уже существующих, а также, непосредственно активировать Na,K-АТФазу [23].

Тем не менее, основной эффект этого минералкортикоида, связан именно с увеличением числа ENaC, поэтому он развивается не быстро (синтез белковых субъединиц транспортеров требует довольно значительного времени). Последствия этого хорошо известны практикующим врачам. Например, полное становление диуретического действия спиронолактона (верошпирона) требует, как минимум, нескольких суток. Это связано с тем, что верошпирон (конкурентный антагонист альдостерона) вместо него связывается с МР-рецептором, образуя измененный ГРК, который не способен усиливать синтез новых ENaC. Однако уже существующие еще продолжают действовать и вся система транспорта ионов работает до тех пор, пока имеющиеся каналы не деградируют.

В действии альдостерона на эпителий связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок важное значение имеет и фермент, носящий название 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа II (11 β -ГДСГ II – см. рис. 6). Он, по сути, «защищает» главные клетки от минералкортикоидного действия кортизола, переводя его в неактивный в данном плане кортизон (и, возможно, преднизолон в преднизон). Дело в том, что концентрация кортизола в плазме крови примерно в 100 раз выше, чем альдостерона, а его сродство к МР-рецепторам, по-видимому, больше. При отсутствии или снижении активности 11 β -ГДСГ II транспорт ионов в главных клетках связующих канальцев и собирательных трубок контролировался бы не альдостероном, а кортизолом. Такое действительно происходит при дефектах гена, ответственного за синтез 11 β -ГДСГ II или при угнетении данного фермента, глицерразиновой кислотой, в большом количестве содержащейся в корне растения солодки (лакрицы). В этих ситуациях может развиваться состояние, известное как «синдром кажущегося избытка минералкортикоидов (СКИМ)».

Помимо воздействия на эпителий собирательных трубок, аналогичные влияния в отношении транспорта натрия, калия и воды, альдостерон оказывает на эпителиальные клетки толстого кишечника и слюнных желез [23]. Кроме того, в настоящее время накоплено огромное число доказательств того, что этот гормон может оказывать

воздействия (зачастую не связанные с вмешательством в генетический аппарат – «негеномные эффекты альдостерона») не только на эпителий, но и клетки тканей других типов, например, миокард, эндотелий, ЦНС. Во многом данные эффекты носят негативный характер, усиливая, в частности, ремоделирование миокарда или сосудов и определяя повреждающее действие гормона на эти органы [23]. Однако данные стороны действия альдостерона не будут предметом нашего обсуждения.

Отметим также, что серьезные нарушения транспорта натрия и калия в кортикальных собирательных трубках могут возникать при генетических дефектах ENaC, в том числе приводящих к гипокалиемии (например, синдром Лидля). Однако эти состояния, также как СКИМ, такой своеобразный генетический дефект как гиперальдостеронизм, исправляемый глюкокортикоидами, или даже намного более распространенный первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) мы надеемся рассмотреть в одной из последующих лекций.

С практических позиций наиболее важно то, что **избыток альдостерона** (редкое исключение – состояния, сопровождающиеся резистентностью почечных канальцев к действию этого гормона) **ассоциируется с увеличением почечной экскреции калия и последующим развитием гипокалиемии**.

Конечными итогами краткого обсуждения механизмов почечного транспорта калия и регуляции данного процесса можно считать следующее. Основными участками «обработки» калия в почках являются:

- Клубочки
- Проксимальный каналец
- Толстый восходящий отдел петли Генле
- Дистальный извитой каналец
- Связующий каналец и кортикальные собирательные трубки

При этом:

- Калий практически свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах
- 65-70% от профильтровавшегося количества калия реабсорбируется в проксимальных канальцах
- Механизмы проксимальной реабсорбции калия в точности не установлены
- Проксимальная реабсорбция калия не регулируется (?)
- Подавление реабсорбции натрия в ТлВПП (петлевые диуретики) и ДИК (тиазиды) имеет важное значение в определении объема конечной почечной экскреции калия
- Объем почечной экскреции калия, решаю-

щим образом, определяется величиной его секреции в обмен на реабсорбцию натрия в главных клетках связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок

• Главным регулятором почечной экскреции калия является альдостерон, увеличивающий секрецию калия в обмен на нарастание реабсорбции натрия в связующих канальцах и кортикальных собирательных трубках.

ГИПОКАЛИЕМИЯ

Дефицит калия – одно из наиболее распространенных расстройств ионного гомеостаза, наблюдающееся в клинической практике. У более чем 20% госпитализированных больных отмечается снижение концентрации калия в сыворотке или плазме крови менее 3,5 ммоль/л, а в некоторых клинических ситуациях гипокалиемия встречается еще чаще, достигая, например, 40% у пациентов, получающих тиазидовые диуретики [21].

Классификация гипокалиемий. Общепринятой классификации гипокалиемий не существует, однако обычно пытаются подразделять эти состояния в зависимости от причин их развития [11,24]. В связи с этим можно выделить следующие варианты гипокалиемий:

- I. Псевдогипокалиемии
- II. Недостаточное поступление калия
- III. Потери калия из организма
- IV. Перераспределение калия
- V. Комбинированные причины
- VI. Гипокалиемии неясного происхождения

Псевдогипокалиемии весьма редкие состояния, которые могут встречаться при лейкоцитозах и тромбоцитозах. В этих ситуациях после забора пробы крови (в пробирке) происходит переход калия в клетки из внеклеточной среды, особенно если кровь какое-то время хранится в тепле. Тогда при последующем получении сыворотки и определении в ней уровня калия он оказывается низким. Клинически псевдогипокалиемия ничем себя не проявляет (концентрация калия во внеклеточной жидкости организма остается нормальной). Считается, что в этой ситуации лучше определять уровень калия не в сыворотке крови, а в плазме, в которой он в норме на 0,5 ммоль/л ниже [12].

Недостаточное поступление калия довольно редко может стать причиной гипокалиемии. Однако, как уже отмечалось ранее, возможности почек по консервации калия ограничены. Поэтому длительное пребывание на низкокалийевой диете может спровоцировать дефицит этого катиона в организме и последующую гипокалиемию. Гипокалиемии, связанные с недостаточным поступлением

калия, чаще наблюдаются у пожилых, особенно одиноких и нездоровых людей, у которых значительно снижены возможности социальной адаптации и имеет место низкий социально-экономический статус. Определенное значение может иметь тип диеты (рационы с малым количеством овощей и фруктов), в том числе связанный с особенностями пищевого поведения той или иной национальной или расовой группы. Например, многие афроамериканцы получают с пищей около 25 ммоль калия в сутки, тогда как средний уровень потребления этого элемента представителями городского белого населения США составляет примерно 62,5 ммоль/сут [21].

Гипокалиемии, связанные с потерями калия из организма – наиболее распространенная и клинически значимая группа гипокалиемий. Потери калия могут происходить через почки, желудочно-кишечный тракт и, в особых ситуациях, через кожу или за счет эфферентной терапии [11].

Пути и причины потерь калия из организма:

• Почечные потери калия

Гиперальдостеронизм

- первичный (синдром Конна)

- исправляемый глюкокортикоидами

- вторичный

вазоренальная гипертензия (ишемическая болезнь почек – ИБП)

ренин-продуцирующие опухоли почек

синдром эктопической продукции ренина

Псевдогиперальдостеронизм

- наследственный

дефицит 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа II (синдром кажущегося избытка минералкортикоидов)

- приобретенный

корень солодки (глицерразин)

Нефропатии с потерей калия

- тубулоинтерстициальные нефропатии

идиопатические

инфекционные (хронический пиелонефрит)

токсические

- наследственные и приобретенные тубулопатии

синдром Барттера

синдром Гительмана

синдром Лидля

синдром Фанкони

почечный тубулярный ацидоз тип I

почечный тубулярный ацидоз тип II

Потери калия, вызванные лекарствами

- диуретики

осмотические

ацетазоламид

петлевые
тиазиды
- *антибиотики*
аминогликозиды
ампициллин
карбенициллин
клиндамицин
просроченные тетрациклины
- *стероидные гормоны*
глюкокортикоиды
пероральные противозачаточные средства
- *прочие лекарственные средства*
производные платины, хинидин, салицилаты и др.

Расстройства кислотно-основного состояния и дисэлектролитемии

- *метаболический алкалоз*
- *восстановление после диабетического кетоацидоза*
- *гиперкальциемия*
- *гипомагниемия*

Полиурия

- *нефрогенный несахарный диабет*
- *полиурическая стадия острого тубулярного некроза*

• **Потери через ЖКТ**

- *рвота*
- *диарея, в том числе злоупотребление слабительными*
- *ворсинчатая опухоль толстой кишки*

• **Потери через кожу**

- *усиленное потоотделение (?)*
- *кистозный фиброз (дефект CFTR-хлорного канала)*

• **Потери при эфферентной (заместительной почечной) терапии**

Перечисление выше причин потерь калия, не является приведением какой-либо классификационной схемы данных состояний и, тем более, не разработкой собственной классификации, а просто попыткой более-менее упорядоченного изложения данной проблемы. Однако, при решении даже этой весьма скромной задачи, встретились трудности с которыми, по-видимому, могли столкнуться и другие авторы, интересовавшиеся этим вопросом. Некоторые причины потерь калия можно было бы привести в других рубриках или указать их в нескольких. Например, синдромы Барттера и Гительмана иногда описывают как варианты вторичного гиперальдостеронизма, что отчасти справедливо, поскольку на фоне потери солей и жидкости вследствие дефектов соответствующих ионных транспортеров в почечных канальцах активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система и повышение уровня альдостерона вносит свой вклад в

увеличение почечной экскреции калия. Синдром Лидля рассматривают как вариант псевдогиперальдостеронизма, что с клинических позиций, возможно, оправдано, хотя в основе этого редкого аутосомно-доминантного заболевания лежит генетически детерминированное повышение активности ENaC. Варианты потерь калия, связанные с полиуриями, в принципе можно перенести в раздел тубулопатий. Дополнительную трудность создает то, что сама по себе длительно существующая гипокалиемия может стать причиной хронической гипокалиемической нефропатией, одним из проявлений которой и является нефрогенный несахарный диабет. Перечень подобных несоответствий можно продолжить, поэтому проблема создания обобщенной и удобной классификации причин почечных потерь калия, как и гипокалиемий в целом, по-видимому, еще ждет решения.

Перераспределительные гипокалиемии встречаются намного реже, чем гипокалиемии, связанные с потерями этого катиона. Тем не менее, в клинической практике они не являются исключением и с ними могут сталкиваться врачи самых разных специальностей.

Гипокалиемии, связанные с перераспределением калия

- Алкалоз
- Гиперинсулинизм
- β_2 -адреномиметики
- минералкортикоиды
- гормоны щитовидной железы
- кортикостероиды
- кофеин
- восстановление после физической нагрузки
- рост органов и тканей
- гипокалиемический периодический паралич
 - семейный
 - спорадический
 - тиреотоксический
 - интоксикация барием
 - вторичный (?)

Все ли причины, перечисленные выше, например, минералкортикоиды, способны вызывать перераспределительную гипокалиемию, по крайней мере, достаточно отчетливую, остается спорным.

Комбинированные гипокалиемии, как следует из изложенного выше, могут встречаться при сочетании нескольких факторов, как правило, приводящих к почечным потерям калия и переходу этого катиона внутрь клеток. Наиболее ярким примером такого рода, по-видимому, являются гипокалиемии, ассоциированные с алкалозом.

Большинство авторов при попытках разграничения различных гипокалиемических состояний

используют описанные выше подходы. Некоторые предлагают учитывать еще ряд обстоятельств и выделяют, например, *острые* и *хронические* гипокалиемии, подразделяя последние еще и по уровню артериального давления (АД) [24].

Острые гипокалиемии (длительностью менее 12 часов)

- Алкалоз (метаболический или респираторный)
- Инсулинотерапия (например, при тяжелой гипергликемии)

- β_2 -адреномиметики (например, альбутерол)

Хронические гипокалиемии (длительностью более 24 часов)

- С нормальным артериальным давлением
- увеличение потерь калия через ЖКТ

диарея

слабительные

- увеличение почечных потерь калия

диуретики

гипомагниемия

почечный тубулярный ацидоз (дистальный и проксимальный)

генетические дефекты (например, синдромы Барттера и Гительмана)

- С высоким артериальным давлением

- гиперальдостеронизм

первичный

стеноз почечной артерии

болезнь Кушинга

- нормо- или гипоальдостеронизм

активация ENaC (синдром Лидля)

злоупотребление лакрицей

Представленное выше разделение гипокалиемий представляется нам весьма полезным, хотя эту классификацию A. Rastegar и M. Soleimani [24] едва ли можно считать полной.

Наконец, во многих сообщениях просматривается тенденция к разделению гипокалиемических состояний по тяжести, хотя прямого представления такой классификации в доступной литературе мы не встретили. С клинических позиций, по-видимому, стоит выделять три степени выраженности гипокалиемии, ориентируясь на уровень концентрации этого катиона в сыворотке крови:

- Легкую (концентрация калия 3,0-3,5 ммоль/л)

- Умеренную (концентрация калия <3,0-2,6 ммоль/л)

- Тяжелую (концентрация калия <2,6 ммоль/л)

Клиника гипокалиемии. Гипокалиемия вызывает целый ряд последствий, иногда весьма серьезные и могущих стать причиной летального исхода. При этом снижение концентрации калия во внеклеточной жидкости может существенно отразиться на деятельности различных органов и систем. Ос-

новные клинические проявления гипокалиемии следующие:

Сердечно-сосудистые

- ослабление I тона

- тахикардия

- иногда ритм галопа

- снижение АД

- ортостатическая гипотония

- некоронарогенные некрозы миокарда

- снижение толерантности к сердечным гликозидам

Метаболические

- снижение толерантности к углеводам

- угнетение продукции аммиака

- развитие метаболического гипохлоремического алкалоза

Почечные

- Развитие нефрогенного несахарного диабета

- Хроническая гипокалиемическая нефропатия

- Развитие ОПН

Нейро-мышечные

- Усталость

- Парестезии

- Симптом «ватных ног»

- Параличи (парезы)

- Некрозы скелетных мышц

Желудочно-кишечные

- Запоры

- Непроходимость кишечника

- Усугубление печеночной энцефалопатии

В тяжелых случаях при гипокалиемии может развиваться тетрапарез и нарушение функции дыхательной мускулатуры, хотя такие случаи наблюдаются довольно редко. Существуют ссылки на их развитие при синдромах Барттера, Гительмана, осмотическом диурезе, гиперальдостеронизме, тяжелой диарее и некоторых других патологиях. Отдельную проблему составляет гипокалиемический периодический паралич, особенно семейный и тиреотоксический. Однако данные состояния мы предполагаем более подробно рассмотреть в следующей лекции.

Кроме того, тяжелая гипокалиемия может спровоцировать рабдомиолиз со всеми вытекающими последствиями [24].

Тем не менее, в силу особенностей трансцеллюлярного распределения калия и его роли в формировании мембранного потенциала покоя гипокалиемия (как и гиперкалиемия) наибольшее влияние оказывает на состояние возбудимых тканей и, прежде всего, на миокард. При этом гипокалиемии рассматривают как один из основных аритмогенных факторов, в том числе способный стать причиной внезапной смерти. Очевидно, что диска-

ЭКГ ПРИЗНАКИ ДИСКАЛИЕМИЙ

• Гиперкалиемия ($> 5,6$ ммоль/л) • 1. Узкие, высокие острые зубцы Т • 2. Укорочение интервала QT • 3. Уширение комплекса QRS • 4. Депрессия сегмента ST • 5. Укорочение интервала PQ (умеренная ГрК) • 6. Нарушения AV-проводимости (выраженная ГрК) • 7. Исчезновение сегмента ST • 8. Формирование монофазной кривой (очень выраженная ГрК - $[K] \sim 10$ ммоль/л) • 9. Различные виды бради- или тахикардии	• Гипокалиемия ($< 3,0$ ммоль/л) • 1. Уширение, уплощение, инверсия зубца Т • 2. Повышение, увеличение зубца U ($U > T$ на 1 мм и более в том же отведении) • 3. Слияние зубца U с зубцом Т • 4. Депрессия сегмента ST на 1 мм и более в двух или более отведениях • 5. Удлинение интервала QT • 6. Нарушения AV-проводимости • 7. -Экстрасистолы - Эктопический AV-ритм - Суправентрикулярная тахикардия - Фибрилляция желудочков
--	--

Рис. 8. Электрокардиографические признаки гипо- и гиперкалиемии.

лиемии, оказывая влияние на ММП, могут получить свое отражение при использовании столь простого и доступного метода исследования, как электрокардиография (рис. 8).

Рассматривая ЭКГ-признаки дикалиемий, стоит отметить их малую специфичность. Одни и те же изменения могут встречаться как при гипо-, так и гиперкалиемии (см. рис. 8). В то же время, вопреки распространенному среди ряда врачей мнению, гипокалиемия может быть причиной не только суправентрикулярных или желудочковых тахикардий, но и вызывать нарушения атриовентрикулярной проводимости, иногда высоких степеней. Существенно, что корригировать эти изменения можно только путем восполнения дефицита калия, что тоже может показаться не вполне обычным, поскольку у многих из нас еще со студенческих времен закрепился тезис о том, что введение солей калия при AV-блокадах противопоказано. С другой стороны, даже при выраженных гипокалиемиях, электрокардиографические изменения могут отсутствовать или ограничиваться появлением патологического зубца U [21,24].

Клинико-патологические последствия гипокалиемии – весьма интересная и обширная тема и ее обсуждение может привести, подчас, к парадоксальным заключениям. Однако объем данного сообщения не позволяет развивать ее далее. Поэтому в заключение остановимся только на ряде положений в силу их практической значимости, несмотря на то, что часть из них достаточно хорошо известна.

Хорошо известно, что при уровне сывороточного калия от 3,5 до 3,0 ммоль/л явные клинические или электрокардиографические признаки гипокалиемии почти никогда не развиваются. В то же время существует много доказательств того, что

низкое потребление калия с пищей, даже не приводящее к формальной гипокалиемии, ассоциируется с увеличением риска развития мозгового инсульта и летальности при нем, а также нарастанием уровня артериального давления. В то же время увеличение содержания калия в рационе частично нивелирует эти нежелательные последствия. Особенно негативны последствия дефицита пищевого калия и возможной гипокалиемии для гипертензивных индивидуумов и пациентов с хронической сердечной недостаточностью. У последних гипокалиемия особенно часто приводит к развитию аритмий (в том числе на фоне приема сердечных гликозидов), синкопальных состояний, остановки сердца или смерти. То же самое касается больных с другой органической патологией сердца (ИБС, инфаркты) и пожилых лиц. В то же время аритмогенный эффект легкой или даже умеренной гипокалиемии у пациентов со здоровым сердцем невелик, если вообще существует [24]. В любом случае, пациенты из групп риска, должны получать достаточное количество калия с пищей, а при необходимости использовать дополнительный прием солей калия и калийсберегающих препаратов. В данной связи возникает непростой вопрос в отношении пациентов с хронической болезнью почек. С одной стороны они склонны к развитию гиперкалиемии, вследствие снижения экскреции этого катиона по мере усугубления почечной дисфункции и необходимости приема калийсберегающих препаратов (например, ингибиторов АПФ). С другой – у таких больных резко возрастает риск нежелательных кардиоваскулярных событий и сравнительно высокие концентрации сывороточного калия могут играть здесь определенную протективную роль. В связи с этим возникает вопрос о целевых уровнях потребления калия и его концентраций в сыворотке крови на разных стадиях ХБП. К сожалению, данная проблема пока полностью не решена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каюков ИГ, Есаян АМ, Смирнов АВ, Сиповский ВГ, Кучер АГ. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: наследственный нефрит (синдром Альпорта), болезнь тонкой базальной мембраны, олигомеганефрония. *Нефрология* 2008; 12(3): 99-109
2. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Заболевания и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов. *Нефрология* 2004; (4): 11-24
3. Кисина АА, Рысс ЕС, Яковенко АА, Колосова ИМ, Каюков ИГ. Синдромы Барттера и Гиттельмана в практике «взрослого» нефролога. *Нефрология* 2006; (1): 93-98
4. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Тубулопатии в практике педиатра. Руководство для врачей. Левша, СПб., 2006; 144
5. Kramer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S.

Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels CICKA and CICKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(1):38-46

6. D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(4):628-639

7. Kleita R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006; 104(2):73-80

8. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:22

9. Zelikovic I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(9):1696-1700

10. Peters M, Konrad M, Seyberth HW. Hereditary hypokalemic salt-losing tubular disorders. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003; 14(3):386-397

11. Боровой СГ. Дискалиемии. Пособие для врачей. Ренкор, СПб., 1998; 134

12. Боровой СГ, Наточин ЮВ. Дизэлектrolитемии в нефрологической практике. Часть I. XIV Санкт-Петербургский нефрологический семинар. Лекционный курс. СПб, 2006; 32

13. Jentsch TJ, Maritzen T, Zdebik AA. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest* 2005;115 (8):2039-2046

14. Lengele JP, Belge H, Devuyt O. Periodic paralyses: when channels go wrong. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4):1098-1101

15. Venance SL, Cannon SC, Fialho D et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2006;129 (Pt 1):8-17

16. Levitt JO. Practical aspects in the management of hypokalemic periodic paralysis. *J Transl Med* 2008; 6:18

17. Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalaemic paralysis. *Postgrad Med J* 1999;75 (882):193-197

18. Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2490-2495

19. Dias Da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, Maciel RM. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11): 4881-4884

20. Giebisch G, Krapf R, Wagner C. Renal and extrarenal regulation of potassium. *Kidney Int* 2007;72(4):397-410

21. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000;160(16):2429-2436

22. Alazami M, Lin SH, Cheng CJ, Davids MR, Halperin ML. Unusual causes of hypokalaemia and paralysis. *QJM* 2006; 99(3):181-192

23. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005;186(1):1-20

24. Rastegar A, Soleimani M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J* 2001; 77(914):759-764.

Поступила в редакцию 15.09.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.