

Патогенетическая роль дефицита калия и магния в развитии неврологических заболеваний

К.м.н. О.В. Котова, к.м.н. И.В. Рябоконт

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Калий

Калий – основной внутриклеточный катион. В норме концентрация калия в плазме равна 3,5–5 ммоль/л, а в клетках – 150 ммоль/л. Обмен калия обусловлен его поступлением извне и выведением почками с мочой. Этот объем составляет 1,9–5,9 г калия в сутки. Содержание калия во внеклеточной жидкости составляет менее 2% от общего его содержания в организме. Высокое внутриклеточное содержание калия обеспечивается работой так называемого «натрий–калиевого насоса» – особой белковой структуры, расположенной в клеточной мембране, для работы которой требуются энергия молекул аденозинтрифосфата (АТФ) и присутствие ионов магния. Натрий–калиевый насос начинает усиленно работать при повышении уровня калия в крови под действием альдостерона, «гормонов стресса» катехоламинов (адреналина и норадреналина) и инсулина [1]. Так создается трансмембранный потенциал покоя, наличие которого чрезвычайно важно для нормального функционирования нервной и мышечной ткани.

Поскольку потери калия из внеклеточной жидкости быстро компенсируются за счет его притока из клеток, концентрация этого иона во внеклеточном пространстве на протяжении достаточно длительного времени изменяется очень мало. В результате критический дефицит калия, который может привести к сердечно–сосудистым и нервно–мышечным нарушениям, часто остается незамеченным при стандартных исследованиях.

На распределение калия в организме влияют гормоны, кислотно–щелочное равновесие, скорость обновления клеток. Так, на активность Na^+ , K^+ –АТФ–азы опосредованно действует инсулин (способствует перемещению калия в мышечные клетки и клетки печени), повышая эту активность, поэтому больные сахарным диабетом находятся в группе риска по развитию гипокалиемии. Другими причинами гипокалиемии являются: недостаточное поступление с пищей (голодание, диеты), интенсивная потеря жидкости (диарея, потоотделение, прием тиазидных диуретиков или слабительных), гипергликемия, гиперальдостеронизм, гипوماгнемия и др. [2].

Рацион современного человека богат натрием, входящим в состав поваренной соли, пекарской соды и др., что способствует перегрузке организма натрием, с одной стороны, и дефициту калия, с другой. Избыток поступления ионов натрия способствует увеличению объема циркулирующей в организме жидкости и развитию артериальной гипертензии (АГ) [3].

Показано, что снижение содержания калия в крови является причиной ряда заболеваний и усугубляет нежелательные побочные эффекты некоторых лекарственных препаратов [4].

Гипокалиемия может быть диагностирована, если уровень калия в сыворотке составляет менее 3,6 ммоль/л. Проявления гипокалиемии включают в себя генерализованную слабость мышц, паралитическую непроходимость кишечника и сердечные аритмии (предсердная тахикардия/блокада, предсердно–желудочковая диссоциация, желудочковая тахикардия, желудочковая фибрилляция).

Магний

Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических реакций, протекающих во всем организме [5]. Существует более 500 видов белков, взаимодействующих с магнием и участвующих более чем в 100 различных молекулярных каскадах клеток [6]. Этим объясняется многообразие проявлений нарушения гомеостаза данного макроэлемента в организме.

По содержанию в организме – это четвертый элемент после натрия, калия и кальция, по содержанию в клетке – второй (после калия). До 80–90% внутриклеточного магния находится в митохондриях в комплексе с АТФ (аденозинтрифосфатом – главным высокоэнергетическим продуктом во всех живых клетках). Учитывая подобную привязанность микроэлемента к митохондриям, больше всего (около 40%) Mg^{2+} содержится в плаценте и головном мозге, особенно в сером веществе, а также в сердце, мышцах, печени, почках. Остальные 50–60% минерала концентрируются в дентине и эмали зубов, скелете. При дефиците Mg^{2+} может высвобождаться из костей, предотвращая снижение его концентрации в сыворотке крови, которая в норме составляет 0,8–1,2 ммоль/л.

Магний принимает участие в регуляции состояния клеточной мембраны и трансмембранном переносе ионов кальция и натрия, самостоятельно участвует во многих метаболических реакциях по образованию, накоплению, переносу и утилизации энергии, свободных радикалов и продуктов их окисления. Поэтому микроэлемент в первую очередь определяет нормальную работу нервной системы.

Недостаток магния в организме – очень распространенное явление в современной популяции [7]. Наиболее часто возникает алиментарный дефицит магния: недостаточное его содержание в пище, воде или недоедание, а также избыток поступающих с пищей кальция, натрия, белка или жира существенно снижают его поступление в организм [8]. Происхождение магниевых дефицита можно связать с наличием стереотипов питания, недостатком в рационе морепродуктов, свежих овощей и фруктов и низким содержанием магния в них на фоне повышенной потребности в элементе. Магниевый дефицит часто возникает по принципу антагонизма с натрием, что связано с пищевыми традициями избыточного

потребления поваренной соли, а также с избытком бария и алюминия, усиливающим выведение магния из организма [6]. Бор содержится в керамической и эмалированной посуде, консервантах. Накопление алюминия встречается при использовании воды из-под крана, алюминиевой посуды и упаковки. Бариты могут накапливаться в растениях и воде рядом с объектами керамической, бумажной, металлургической промышленности, поступать в организм при употреблении консервированных продуктов [9]. Усугубляют дефицит магния факторы, связанные с его недостаточным всасыванием, увеличением выведения или повышенным расходом, такие как стресс, физическое перенапряжение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет [10,11].

Дефицит магния характеризуется множеством симптомов и синдромов, наиболее ранними из которых являются отклонения в функционировании нервной, сердечно-сосудистой систем, формирование дисплазии соединительной ткани.

Доказательная медицина и эпидемиологические исследования обобщили многочисленные данные, что вследствие дефицита магния и кальция в диете (магнидефицитная пища и мягкая вода) повышена частота гипертонической болезни. Это объясняется участием магния в механизмах регуляции артериального давления. Применение магния способствует вазопротекции, снижению уровня липидов в крови, что тормозит атеросклеротическое поражение сосудов.

Негативным последствием магниевого дефицита являются повышенная агрегация тромбоцитов и увеличение риска тромбоэмболических осложнений. Дисбаланс Ca^{2+} , Mg^{2+} приводит к избыточному тромбообразованию на фоне дефицита магния. Дефицит Mg^{2+} может задерживать образование артериального тромба путем ингибирования активности тромбоцитов. Магний потенцирует антикоагулянтные эффекты ацетилсалициловой кислоты и позволяет минимизировать ее дозу.

К долговременным последствиям дефицита магния относятся развитие АГ, сердечно-сосудистой патологии, повышенный риск инфаркта миокарда, инсульта мозга, атеросклероза (потенцируется дефицитом пиридоксина), диабета и ряда онкологических проблем [12].

Калий и магний и основные факторы риска развития инсульта: АГ, нарушения ритма сердца

Высокое потребление калия снижает риск развития мозгового инсульта независимо от других факторов. Сразу в нескольких независимых исследованиях показано, что **повышение суточного потребления калия на 10 ммоль снижает относительный риск развития инсульта на 40%** [5,13]. Данные экспериментов на животных и эпидемиологических исследований также подтверждают этот факт. Хотя часть защитного эффекта калия может развиваться вследствие понижения артериального давления, анализ экспериментов на животных показывает, что калий может характеризоваться другими защитными механизмами, которые включают уменьшение формирования свободных радикалов, пролиферации гладкомышечных сосудов, артериального тром-

боза. Также было показано экспериментально, что калий может уменьшать макрофагальную адгезию к сосудистой стенке, снижая риск развития атеросклероза.

Относительный риск связанной с инсультом летальности был значительно ниже при высоком потреблении калия. Это подтверждает исследование, проведенное в 1998 г. Авторы определили, что использование калиевых добавок обратно пропорционально связано с риском инсульта, особенно у мужчин с АГ. Они предположили, что это могло быть связано с уменьшением риска гипокалиемии. Авторы рекомендовали увеличение потребления калия, заменяя обработанные пищевые продукты и напитки с низким содержанием калия на фрукты, овощи и соки, а также предлагали применять калиевые добавки у лиц с АГ [13]. **При поступлении в организм с пищей достаточного количества калия и магния существенно снижается риск развития АГ.**

Данные эпидемиологических и клинических исследований подтвердили роль дефицита калия в патогенезе эссенциальной АГ. Увеличение поступления калия имеет гипотензивный эффект, который обусловлен такими механизмами, как увеличенный натрийурез, усиленная барорефлекторная чувствительность, прямое сосудорасширение и понижение сердечно-сосудистой реактивности к норэпинефрину или ангиотензину II [14].

Был проведен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований влияния потребления калия внутрь на артериальное давление. Этот анализ включал 33 клинических исследования (n=2609). В данных исследованиях потребление калия было единственным различием между группами. Дозировка калия (главным образом в форме хлорида калия) составляла от 60 до более 100 ммоль/сут. Результаты показали, что поступление калия было связано со значительным снижением среднего систолического и диастолического артериального давления (-4,4 мм рт.ст. и -2,4 мм рт.ст. соответственно; $p < 0,001$). Наибольший эффект наблюдался в группе пациентов с высоким конкурентным потреблением натрия. На основании данных исследования применение препаратов калия было внесено в рекомендации по профилактике и лечению АГ [15].

Необходимо также помнить, что некоторые мочегонные средства, являющиеся эффективными лекарственными препаратами для лечения АГ и сердечной недостаточности, в качестве нежелательного побочного действия могут вызывать выведение калия и магния из организма [4].

Одним из мощнейших регуляторов сосудистого тонуса в организме человека является ангиотензин. Выбрасываясь в кровь в небольших количествах, ангиотензин оказывает выраженное сосудосуживающее действие, следствием которого является повышение АД. Некоторые современные лекарственные средства, предназначенные для лечения АГ, имеют в качестве основного механизма действия систему ангиотензина. Калий и магний также ослабляют выраженность сосудосуживающих эффектов, вызванных ангиотензином [16]. Таким образом, у лиц с повышенным АД очень важно избегать снижения уровня калия и магния в крови.

Не менее важную роль в профилактике инсульта играет коррекция уровня калия в связи с возможностью

развития аритмий, которые могут стать причиной кардиоэмболий. Умеренная гипокалиемия может увеличить вероятность аритмий у больных ИБС, с сердечной недостаточностью или гипертрофией левого желудочка. Изменения уровней калия меняют электрофизиологические свойства мембраны и могут влиять на генерацию импульса и проведение его по сердцу. Снижение концентрации калия приводит к повышению активности пейсмейкера, активируются гетеротопные очаги возбуждения, что может сопровождаться нарушениями ритма. Дефицит калия, так же, как и блокада калиевых каналов, может привести к длительной реполяризации – патогенетическому фактору развития трепетаний и мерцаний. В международном клиническом исследовании показано, что снижение уровня калия в крови на 1 ммоль/л повышало риск развития желудочковых аритмий на 28% [17].

Влияние гипокалиемии на реполяризацию усиливается при многих заболеваниях, включая гипертрофию левого желудочка, застойную сердечную недостаточность, миокардиальную ишемию и инфаркт миокарда.

Калий и магний и диабетическая полинейропатия

Наиболее частой среди соматических заболеваний, приводящих к поражению периферической нервной системы, является диабетическая нейропатия, которая встречается в 20–40% случаев. По оценкам ВОЗ, более 180 млн человек в мире больны диабетом, и к 2030 г. эта цифра может возрасти более чем в 2 раза. К факторам риска развития полинейропатии у больных сахарным диабетом относят длительность самого заболевания, уровень и значительные колебания HbA1C (гликозилированный гемоглобин является показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 60–90 дней) в крови, дислипидемию, высокий индекс массы тела, альбуминурию, АГ и курение [18].

Ряд авторов выделяют несколько теорий патогенетических механизмов развития нейропатии, среди которых: повышение внутриклеточной осмолярности как следствие накопления сорбитола и образующейся из него фруктозы, не способных преодолеть клеточную оболочку, тем самым повреждая клетку; нарушение деятельности K^+/Na^+ -насоса; нарушение трофики нерва и др. Нарушение обмена K^+ приводит к изменению возбудимости нервов и мышц. Активный ионный транспорт поддерживает высокий градиент K^+ через плазменную мембрану. Отдельно рассматривают гипокалиемию, не связанную с потерями калия, а обусловленную его перемещением из плазмы крови и внеклеточного пространства внутрь клеток. Снижение сывороточного уровня калия, индуцированное избытком инсулина, секретировавшегося в ответ на гипергликемию или при введении его препаратов, нередко наблюдают у больных сахарным диабетом [19].

Интересно, что магниевый дефицит уменьшал чувствительность инсулина, а при устранении магниевых дефицита во время 4-недельного периода исследования улучшалась утилизация глюкозы в тканях у пожилых людей с сахарным диабетом. У пациентов с диабетом

2-го типа пероральный прием магния во время 16-недельного периода исследования улучшал чувствительность инсулина в тканях. Высказано предположение, что гипомagneмия может изменять транспорт глюкозы в клетку и снижать чувствительность клеточных рецепторов к инсулину. Гипомagneмия часто присутствует у больных сахарным диабетом, однако нет точного разъяснения механизма развития последствий дефицита магния при сахарном диабете. С другой стороны, замечено, что несоответствующий метаболический контроль может привести к уменьшению в крови концентрации магния, вызывая гипомagneмию, которая в свою очередь может непосредственно вызывать микро- и макрососудистые осложнения, ретинопатию и нейропатию, т.е. **недостаток магния приводит к более раннему развитию осложнений сахарного диабета**. В экспериментах на животных длительный дефицит магния вызвал истощение и гибель β -клеток поджелудочной железы.

Некоторые авторы предполагают, что гипомagneмия может быть связана с высоким риском развития язв на стопах у больных сахарным диабетом. Действительно, чаще гипомagneмия наблюдается среди пациентов с язвами диабетической стопы по сравнению с пациентами без язвенных поражений (93,9% – пациенты с язвами диабетической стопы по сравнению с 73,1% пациентов без язв) [20].

Магний и калий и черепно-мозговая травма и эпилепсия

Глобальная ишемия мозга при черепно-мозговой травме (ЧМТ) приводит к нарушению функции глутаматных рецепторов в коре (в тяжелых случаях на 90–100%). Это вызывает перевозбуждение или даже смерть нейронов за счет повышения проницаемости мембраны нейрона для ионов Ca^{2+} и уменьшения митохондриального пула Mg^{2+} , а также повышения уровня свободного цитозольного Mg^{2+} в нейроне, признанного маркера начала каскада апоптоза. Ионы Mg^{2+} являются универсальными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов, контролируя работу вольтаж-зависимого ионного канала для Ca^{2+} , Na^+ , K^+ . При дефиците Mg^{2+} рецепторы к глутамату возбуждаются, ток ионов Ca^{2+} в нейроны усиливается, потенцируется развитие эксайтотоксичности.

Снижение внутриклеточной концентрации магния характерно для эпилепсии. Реализация наркотического, снотворного, седативного, анальгетического и противосудорожного эффектов магнийсодержащих препаратов связана с одним из важнейших эффектов магния – способностью к торможению процессов возбуждения в коре головного мозга. Применение препаратов, содержащих магний, у больных с эпилепсией повышает восприимчивость к противосудорожным препаратам (вальпроат натрия, карбамазепин), снижает тяжесть эпилептических приступов [21].

Панангин

Исследование клеточных моделей подтвердило критическую роль магния в поддержании уровня внутриклеточного калия и доказало, что эти механизмы многофак-

торные. Совместный дефицит калия и магния может привести к недостаточному насыщению калием [22].

Панангин – лекарственный препарат, содержащий калий и магний в виде солей аспарагиновой кислоты, способствующей лучшему их усвоению организмом. Панангин является источником ионов калия и магния. Препарат улучшает обмен веществ в миокарде, повышает переносимость сердечных гликозидов, обладает антиаритмической активностью. Чаще всего Панангин назначают в качестве дополнительного средства терапии при хронических заболеваниях сердца (сердечная недостаточность, состояние после инфаркта миокарда), нарушениях сердечного ритма (преимущественно при желудочковых аритмиях), лечении сердечными гликозидами (для повышения их эффективности и улучшения переносимости), а также у лиц со сниженным уровнем калия и магния в крови, вызванным их недостаточным поступлением с пищей. Если говорить о профилактике инсульта, то следует помнить о возможных положительных свойствах Панангина, а именно: снижение уровня артериального давления у больных с АГ; снижение риска развития аритмий; улучшение сократительной функции миокарда и профилактика развития сердечной недостаточности; уменьшение вязкости крови и тромбообразования.

Взрослым пациентам препарат назначают внутрь по 1–2 таблетки 3 р./сут. Дозу можно повысить до 3 таблеток 3 р./сут. Кислое содержимое желудка может снижать усвоение препарата, поэтому Панангин целесообразно принимать после еды. Противопоказан Панангин только при острой и хронической почечной недостаточности и выраженной гиперкалиемии. Препарат высокоэффективен и очень хорошо переносится пациентами, поэтому может быть рекомендован широкому кругу больных как в профилактических, так и в лечебных целях при различных неврологических заболеваниях.

Литература

1. Clausen T., Everts M.E. Regulation of the Na, K-pump in skeletal muscle // *Kidney Int.* 1989. Vol. 35. P. 1–13
2. Физиология человека: в 3-х томах; пер. с англ./ Под ред. П. Шмидта и Г. Тевса. – 3-е изд. – М.: Мир, 2004.
3. Schulman M., Narins R.G. Hypokalemia and cardiovascular disease // *Amer. J. Cardiol.* 1990. Vol. 65. P. 4–9.
4. Hoes A.W., Grobbee D.E., Peet T.M., Lubsen J. Do non-potassium-sparing diuretics increase the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients? // *Recent. evidence. Drugs.* 1994. Vol. 47. P. 711–733.
5. Maier J.A., Malpuech-Brugre C. et al. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. Vol. 24;1689(1). P. 13–21.
6. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 223 с.
7. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // *Magnes Res.* 2001. Vol. 14(4). P. 283–290.
8. Galan P., Preziosi P., Durlach V. et al. Dietary magnesium intake in a French adult population // *Magnes Res.* 1997. Vol. 10(4). P. 321–328.
9. Калачева А.Г., Громова О.А., Гришина Т.П. Роль магния в сбалансированном питании детей и подростков // *Фарматека.* – 2008. – № 20. – С. 34–38.
10. Grases G., Perez-Castell J.A. Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations // *Magnes Res.* 2006. Vol. 19(2). P. 102–106.
11. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. Магний в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний // *Кардиология.* – 2012. – № 9. – С. 80–86.
12. Акарачкова Е.С. Дефицит магния: клиника, диагностика, терапия // *Фарматека.* – 2007. – № 20. – С. 25–30.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>