



Клинический случай синдрома Гительмана с тяжелой гипокалиемией и псевдоишемическими ЭКГ-изменениями

Гринштейн Ю.И.,* Шабалин В.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.
660022, Россия, г. Красноярск, Партизана Железняка, 1.

Авторы:

Гринштейн Юрий Исаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии института последипломного образования (ИПО) ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Шабалин Владимир Викторович, к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Резюме

Описан клинический случай синдрома Гительмана с тяжелой гипокалиемией и псевдоишемическими ЭКГ-изменениями. Представлен краткий обзор по данной форме первичной тубулопатии. Отмечена клиническая значимость для кардиолога возможных затруднений при ведении таких больных: псевдоишемические ЭКГ-изменения, удлинение интервала QT с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма, риск миопатии и рабдомиолиза при назначении статинов, усугубления гипокалиемии при назначении диуретиков.

Ключевые слова

Синдром Гительмана, гипокалиемия, тубулопатии.

A case of Gitelman syndrome with severe hypokalemia and pseudoischemic ECG changes

Grinshtein Yu.I., Shabalin V.V.

Krasnoyarsk state medical university named by prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Authors:

Greenstein Yu.I., MD, professor, head of the Institute of Postgraduate Education Therapy (IPT) Medical University «Krasnoyarsk State Medical University, prof. VF Voyno-Yasenetsky» Russian Ministry of Health;

Shabalín V.M., Ph.D, Associate Professor of Medical University therapy IPO «Krasnoyarsk State Medical University. prof. VF Voyno-Yasenetsky» Russian Ministry of Health.

Resume

A case of Gitelman syndrome with severe hypokalemia and pseudoischemic ECG changes is presented. A brief review on this kind of primary tubulopathy is also given. Clinical significance of possible difficulties for cardiologist is indicated (pseudoischemic ECG changes, QT-interval prolongation with life-threatening ventricular arrhythmias, risk of myopathy and rhabdomyolysis development after statin administration, hypokalemia worsening due to diuretics prescribing).

Key words

Gitelman syndrome, hypokalemia, tubulopathy.

Список сокращений

АД	— артериальное давление	УЗИ	— ультразвуковое исследование
АКТГ	— адренокортикотропный гормон	ФГДС	— фиброгастродуоденоскопия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
КТ	— компьютерная томография	ЧДД	— частота дыхательных движений
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	ЧСС	— частота сердечных сокращений
МРТ	— магнитно-резонансная томография	ЭКГ	— электрокардиография
ТТГ	— тиреотропный гормон		

Гипокалиемия, определяемая при уровне сывороточного калия <3,5 ммоль/л, является одним из самых частых электролитных нарушений, и встречается у > 20% госпитализированных больных, в т. ч. в практике кардиолога [1]. При этом наиболее частой причиной оказывается побочное действие лекарственных препаратов, прежде всего диуретиков. Весьма скромная роль в качестве этиологического фактора принадлежит первичным нарушениям канальцевых функций почек (тубулопатиям), что существенным образом сказывается на их своевременной диагностике и лечении.

Приводим собственное наблюдение одного из вариантов тубулопатии, клинически проявившей себя тяжелой гипокалиемией с псевдоишемическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ).

Больная Ш., 29 лет, поступила с жалобами на выраженную общую слабость, похудание, периодически обморочные состояния, сухость кожных покровов. Вышеуказанные жалобы появились, и нарастали постепенно, на протяжении 1,5 лет. Значительное ухудшение наступило в последние 2 мес. Амбулаторно обследовалась у терапевта, невропатолога, эндокринолога: фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, уровень кортизола, адренокортикотропный гормон (АКТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), фолликулостимулирующий

гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) — без отклонений от нормы. Диагноз оставался неясным, направлена в стационар. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отсутствуют, по профессии — педагог.

При физикальном обследовании обращали на себя внимание выраженный дефицит массы тела — при росте 161 см масса тела составляла 41 кг, признаки дисплазии соединительной ткани в виде гипермобильности суставов, сухость кожных покровов. Щитовидная железа, периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 18 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 60 уд./мин, артериальное давление (АД) — 90/60 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень — по краю реберной дуги, почки, селезенка не пальпируются. Периферических отеков нет.

Лабораторные данные: в общем анализе крови — без особенностей: гемоглобин — 153 г/л, тромбоциты — 255×10^9 /л, лейкоциты — $6,1 \times 10^9$ /л, п/я — 4, с/я — 59, э — 1, л — 33, м — 3, СОЭ — 10 мм/час. В биохимическом анализе крови, помимо выраженной гипокалиемии, гипомagneмией и алкалоза, других отклонений не обнаружено: сахар — 3,0 ммоль/л, общий белок — 69 г/л, мочевины — 4,2 ммоль/л, креатинин — 73 мкмоль/л, билирубин — 16 мкмоль/л, прямого нет, аланин-



Рис. 1. «Псевдоишемические» изменения на ЭКГ при поступлении в стационар в виде горизонтальной депрессии сегмента ST в отведениях V_4 - V_6 .

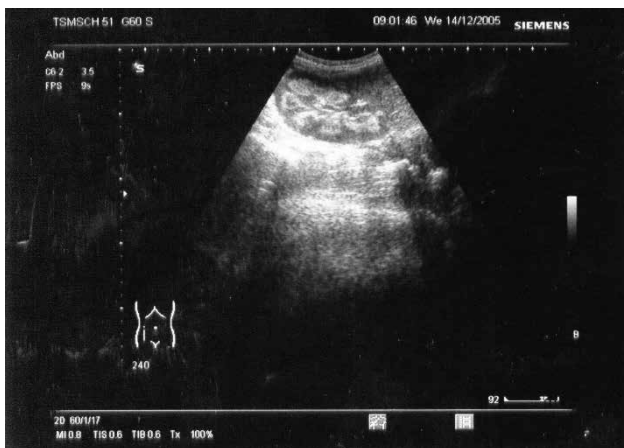


Рис. 2. УЗИ почек (почки обычных размеров, вокруг пирамидок — визуализируется гиперэхогенный ободок с нечеткими контурами различной степени выраженности).



Рис. 3. КТ почек (почки обычной формы, размеров и положения, с ровными четкими контурами. Конкрементов не выявлено. Полостная система почек не расширена. Плотность структур паренхимы неоднородна от 35 до 47 ед. Н).

трансфераза (АлТ) — 34 ед/л, аспартаттрансфераза (АсТ) — 32 ед/л, калий — 2,0 ммоль/л, магний — 0,53 ммоль/л (норма — 0,66–1,07 ммоль/л), натрий — 137 ммоль/л, кальций — 2,5 ммоль/л, рН плазмы — 8,0. В общем анализе мочи — гипостенурия (1004), белок — отрицательный, лейкоциты — 2–3 в п/зр. Анализ мочи по Зимницкому: уд. вес 1006–1008; дневной диурез — 800 мл, ночной — 900 мл. Суточная экскреция кальция с мочой — 0,302 ммоль (при норме 1,7–3,3 ммоль/сут.).

По ЭКГ — выраженное нарушение процессов реполяризации в виде «псевдоишемической» депрессии сегмента ST в отведениях V_4 - V_6 (рис. 1).

Больная была детально обследована на предмет онкопатологии с применением рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, компьютерной томографии (КТ) брюшной полости. При этом как на УЗИ, так и на КТ обращала на себя внимание неоднородная структура почек, при нормальных линейных размерах (рис. 2 и 3).

Возникла диагностическая версия о тубулопатии: низкий удельный вес мочи, гипокалиемия, гипомagneмия. При дообследовании обнаружен алкалоз сыворотки, поэтому дифференциальный диагноз по поводу выявленного гипокалиемического алкалоза проводили между синдромом Барттера и Гительмана. Однако резко сниженная суточная экскреция кальция с мочой и дебют заболевания уже во взрослом периоде позволил выставить диагноз синдрома Гительмана — одного из вариантов дистальной тубулопатии — дистального канальцевого алкалоза. Редкая картина почек на УЗИ и КТ расценена как проявление нефрокальциноза, в литературе имеются описания отложения кальция во внутренних органах при данном синдроме. Больной были назначены препараты калия: калия хлорид 3% внутривенно, капельно по 50 мл в течение 10 сут., затем по 3 г/сут. per os, спиронолактон 100 мг/сут., коротким курсом — нимесулид 100 мг/сут. и соли магния, с отчетливым клиническим эффектом: прошла общая слабость, восстановилась работоспособность, начала поправляться — через 1 мес. прибавила 2 кг, обмороки не повторялись, АД повысилось до 110/70 мм рт. ст., нормализовалась рН сыворотки. Внутривенное введение хлористого калия привело к промежуточному повышению уровня калия до 3,0 ммоль/л, но сопровождалось неблагоприятными побочными эффектами — разбитость, парестезии, боли в коленных суставах. При переводе на пероральный

прием препаратов калия уровень последнего в сыворотке при очередном контроле вновь снизился до 2,3 ммоль/л, вследствие чего доза спиронолактона была увеличена до 150 мг/сут. Продолжается динамическое наблюдение за больной.

Обсуждение

Гипокалиемия при уровне сывороточного калия < 3,5 ммоль/л является, пожалуй, самым частым электролитным нарушением в клинической практике. Встречаясь в < 1% в общей популяции, среди госпитализированных пациентов эта патология может быть обнаружена у > 20% [1].

Ввиду того, что наиболее частой причиной гипокалиемии является лекарственная терапия, прежде всего, диуретики и слабительные, то дифференциальную диагностику целесообразно начинать с тщательного сбора анамнеза о перечне принимаемых препаратов, а гипокалиемию, в связи с этим, логично подразделять на лекарственную и нелекарственную.

Поскольку больная отрицала прием каких-либо медикаментов, то становилась ясной нелекарственная природа гипокалиемии. Список немедикаментозных причин снижения уровня калия достаточно обширен [1–3] и включает в себя недостаточное поступление электролита с пищей, что встречается крайне редко, т.к. даже в условиях полного голодания организм обычно обладает достаточными компенсаторными механизмами для поддержания нормокалиемии, избыточные потери калия через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и почки, различные эндокринные заболевания, метаболический алкалоз, гипомагниемия, некоторые другие причины, в т.ч. хронический алкоголизм [4] и алкогольный делирий. Пациентка была довольно детально обследована на предмет эндокринной патологии на амбулаторном этапе, у нее не было клинических оснований заподозрить потерю калия через ЖКТ, благоприятный социальный статус позволял отвергнуть диетическую и алкогольную природу дефицита калия, а проведенный в стационаре объем инструментальных обследований сделал возможным отказаться и от паранеопластической версии гипокалиемии. Таким образом, методом исключения диагностический поиск сузился до первичных почечных причин, а именно тубулопатий.

Тубулопатиями (или канальцевыми дисфункциями) называются группа нефропатий, характеризующихся частичным или генерализованным нарушением канальцевых функций при нормальной

или несколько сниженной клубочковой фильтрации. Различают первичные и вторичные тубулопатии; последние развиваются в рамках другого системного заболевания, например при болезни Шегрена, болезни Коновалова-Вильсона, множественной миеломе, пароксизмальной ночной гемоглобинурии и др.

Первичные тубулопатии классифицируют по локализации дефекта (проксимальный, дистальный), по главному клиническому синдрому, среди которых особое значение придают наличию метаболического ацидоза или алкалоза, по основному механизму транспортных нарушений.

Среди тубулопатий, сопровождающихся гипокалиемией и метаболическим алкалозом, важнейшими являются синдром Барттера — тяжелая форма, клинически проявляющая себя с самого раннего возраста, порой антенатально, и имеющая неблагоприятный прогноз, и синдром Гительмана, характеризующийся более благоприятным, порой скрытым течением, манифестирующим не только в детском или подростковом возрастах, но также у взрослых и даже пожилых [5–7].

Существует еще два наследственных патологических состояния, связанные с аномалией ионных транспортеров в канальцах почек (синдром Лиддла и дефицит 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы), также способных вызвать гипокалиемию и метаболический алкалоз, однако для них характерно раннее развитие артериальной гипертонии и потому не применимы к представленному клиническому случаю.

Первое описание синдрома Гительмана относится к 1966 г. [8] и ввиду существенных отличий от синдрома Барттера этот синдром получил самостоятельное название по имени автора. Это врожденная тубулопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, с мутацией гена SLC12A3, приводящего к снижению функции тиазид-чувствительного Na+Cl- ко-транспортера в дистальных канальцах. К настоящему времени идентифицировано не менее, чем 100 мутаций гена SLC12A3, а распространенность данной патологии может составлять 1:40 тыс. среди кавказской популяции [5, 6] и еще более высокий уровень среди японцев [9].

Синдром Гительмана характеризуется гипокалиемией, гипомагниемией, метаболическим алкалозом, гипокальциурией, повышением уровня ренина и альдостерона, слабостью, судорогами в мышцах, нормальным или сниженным АД, возможны слабовыраженные полиурия и никтурия. В литерату-

ре имеются описания развития рабдомиолиза при тяжелой гипокалиемии вплоть до формирования острой почечной недостаточности [10], случаев непереносимости статинов в виде развития миопатии у лиц с нераспознанным до этого синдромом Гительмана [11], рецидивирующих синкопальных состояний [12], возможность развития хронической нефропатии с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность (ХПН) [13], хориоидального и склерокальциноза [14], парестезий, депрессии [15], периодического гипокалиемического паралича [16]. Существуют многочисленные наблюдения сочетания синдрома Гительмана и хондрокальциноза (пирофосфатной артропатии) с типичным суставным синдромом и возможностью добиться прекращения острых приступов артрита посредством назначения препаратов магния [17]. Поскольку как гипокалиемия, так и гипомagneмия способны вызвать удлинение интервала QT, то неудивительно, что у больных с синдромом Гительмана имеется склонность к более частой регистрации удлиненного QT [18], а также возможность развития пароксизмальных желудочковых нарушений ритма [19] и внезапной смерти [20].

Что касается **подходов к терапии синдрома Гительмана**, то они в настоящее время оказываются весьма простыми и малозатратными [5]:

- назначение препаратов калия, предпочтительнее *per os* в виде калия хлорида по причине большей безопасности; внутривенное введение калия хлорида зачастую тяжело переносится больными, возможно, ввиду слишком быстрого повышения уровня калия в организме;
- назначение препаратов магния в виде сульфата или хлорида магния;
- при недостаточном эффекте — калий-сберегающие диуретики (обычно спиронолактон или триамтерен); имеется опыт успешного применения антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона [21], а также прямого ингибитора ренина — алискирена [7].
- нестероидные противовоспалительные препараты в целом менее эффективны, чем при классическом синдроме Барттера, однако имеются сообщения и об их успешном применении [5].

Возвращаясь к приведенному клиническому наблюдению, полагаем, что, несмотря на отсутствие верификации диагноза посредством генетического исследования, относительно поздний дебют заболевания, отчетливая гипокальциурия у больной со стойким гипокалиемическим алкалозом и склон-

ностью к гипотонии, позволяют диагностировать синдром Гительмана, а не иной вариант синдрома Барттера или другую первичную тубулопатию. Выявленные по УЗИ и КТ неоднородность структуры почек, наиболее вероятно, является проявлением нефрокальциноза вследствие отложения избыточно реабсорбируемого кальция.

В заключение необходимо отметить, что хотя до последнего времени синдром Гительмана считался относительно редкой патологией — в одной из работ 1988 г. распространенность этого синдрома в Швеции оценивалась как 19 на 1 млн жителей [22], однако японские исследователи [9], изучив частоту мутаций соответствующих генов на материале 1852 субъектов из общей популяции, полагают, что распространенность синдрома Гительмана в Японии должна составлять 10,3 на 10 тыс. населения или 1030 на 1 млн жителей! Даже если предположить, что истинная распространенность данного синдрома среди российских граждан на порядок ниже, то и в этом случае получается неутешительная картина наличия солидной группы пациентов, обращающихся в различные лечебные учреждения с вроде бы неспецифическими жалобами на общую слабость, утомляемость, парестезии, склонность к пониженному давлению и курируемые со стереотипным диагнозом «вегетососудистая дистония», а между тем диагностика синдрома несложна, лечебная тактика общедоступна. Важно отметить, что хотя в целом синдром Гительмана характеризуется склонностью к гипотонии или нормальным показателям АД, описаны случаи развития гипертонии у данной категории пациентов, особенно в пожилом возрасте [23].

Поэтому цель настоящей публикации — привлечь внимание практических врачей к этой мало известной, но явно недооцениваемой патологии. При этом алгоритм клинической диагностики синдрома Гительмана подразумевает биохимическое подтверждение стойкой гипокалиемии, исключение таких причин последней, как лекарственная, эндокринная, потери калия через ЖКТ, определение pH сыворотки (ожидаем щелочную реакцию), уровень сывороточного магния (закономерное снижение), уровень кальциурии (подтверждением диагноза является снижение мочевого экскреции кальция). В идеале требуется подтверждение диагноза исследованием мутаций гена SLC12A3.

В кардиологической практике о возможном наличии такой коморбидной патологии, как синдром Гительмана, важно помнить с точки зрения интер-

претации псевдоишемических изменений по ЭКГ, удлинения интервала QT, опасности развития миопатии и рабдомиолиза при назначении статинов, усугубления гипокалиемии при подключении диуретиков.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, et al. 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): 2429–36.
2. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med.* 1998; 339: 451–458.
3. Rastergar A, Soleimani M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J.* 2001;77:759–64.
4. Elisaf M, Liberopoulos E, Bairaktari E, et al. Hypokalaemia in alcoholic patients. *Drug Alcohol Rev.* 2002; 21: 73–6.
5. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:22.
6. Roser M, Eibl N, Eisenhaber B, et al. Gitelman syndrome. Hypertension. 2009;53 (6): 893–7.
7. Brambilla G, Perotti M, Perra S, et al. It is never too late for a genetic disease: a case of a 79-year-old man with persistent hypokalemia. *J Nephrol.* 2013;26 (3): 594–8.
8. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1966;79:221–35.
9. Tago N, Kokubo Y, Inamoto N, et al. A high prevalence of Gitelman's syndrome mutations in Japanese. *Hypertens Res.* 2004;27 (5): 327–31.
10. Nishihara G, Higashi H, Matsuo S, et al. Acute renal failure due to hypokalemic rhabdomyolysis in Gitelman's syndrome. *Clin Nephrol.* 1998;50 (5): 330–2.
11. Freedman DB, Housley D. Gitelman's syndrome presenting as intolerance to statin therapy. *Ann Clin Biochem.* 2005; 42 (Pt 3): 232–33.
12. Hashida T, Yamada M, Hashimoto K, et al. Loss of consciousness and hypokalemia in an elderly man with a mutation of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene. *Endocr J.* 2006;53 (6): 859–63.
13. Bonfante L, Davis PA, Spinello M, et al. Chronic renal failure, end-stage renal disease, and peritoneal dialysis in Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38 (1): 165–8.
14. Vezzoli G, Soldati L, Jansen A, et al. Choroidal calcifications in patients with Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2000;36 (4): 855–8.
15. Enya M, Kanoh Y, Mune T, et al. Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO₄ in Gitelman's syndrome. *Intern Med.* 2004;43 (5): 410–4.
16. Saiki S, Yoshioka A, Saiki M, et al. A case of Gitelman's syndrome presenting with the hypokalemic periodic paralysis. *Rinsho Shinkeigaku.* 2002;42 (4): 317–9.
17. Ea HK, Blanchard A, Dougados M, et al. Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome. *J Rheumatol.* 2005; 32 (9): 1840–2.
18. Foglia PEG, Bettinelli A, Tosetto C, et al. Cardiac work up in primary renal hypokalaemia-hypomagnesaemia (Gitelman syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1398–402.
19. Nakane E, Kono T, Sasaki Y, et al. Gitelman's syndrome with exercise-induced ventricular tachycardia. *Circ J.* 2004;68 (5): 509–11.
20. Scognamiglio R, Negut C, Calo' LA. Aborted sudden cardiac death in two patients with Bartter's/Gitelman's syndromes. *Clin Nephrol.* 2007; 67 (3): 193–7.
21. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26 (2): 468–75.
22. Fava C, Montagnana M, Rosberg L, et al. Subjects heterozygous for genetic loss of function of the thiazide-sensitive cotransporter have reduced blood pressure. *Human Molecular Genetics.* 2008;17 (3): 413–8.
23. Balavoine AS, Bataille P, Vanhille P, et al. Phenotype-genotype correlation and follow-up in adult patients with hypokalaemia of renal origin suggesting Gitelman syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;165 (4): 665–73.