

John CUNNINGHAM¹, Mariano RODRÍGUEZ², Piergiorgio MESSA³

¹UCL Centre for Nephrology Royal Free, University College London Medical School, London, UK,

²Nephrology Service, IMIBIC, University Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain

³Primario Divisione di Nefrologica e Emodialisi-Croff, Milano, Italy

МАГНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 3-й И 4-й СТАДИИ И У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Резюме. Почки играют жизненно важную роль в гомеостазе магния, и, хотя циркуляция магния в почках является процессом, хорошо адаптируемым к различным условиям, при значительном снижении функции почек эта способность ухудшается. При умеренно выраженной хронической почечной недостаточности (ХПН) увеличение фракционной экскреции магния во многом компенсирует снижение скорости клубочковой фильтрации для поддержания нормального уровня магния в сыворотке крови. Тем не менее при более выраженной ХПН (когда клиренс креатинина снижается менее 30 мл/мин) этот компенсаторный механизм становится неадекватным; выраженная гипермагниемия чаще развивается у пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин. Кальций и магний, поступающие с пищей, могут влиять на всасывание друг друга в кишечнике. Хотя результаты данного процесса противоречивы, при этом влияние витамина D на абсорбцию магния в кишечнике несколько неопределенное. У пациентов, находящихся на диализе, было исследовано влияние различных концентраций магния и кальция в диализате при гемодиализе (ГД) и перитонеальном диализе (ПД). Результаты показывают, что в целом применение диализата, содержащего 0,75 ммоль/л магния, вероятно, может привести к слабой гипермагниемии; диализат, концентрация магния в котором составляет 0,5 ммоль/л, является неопределенным в отношении уровня сывороточного магния; в то время как при использовании диализата, концентрация магния в котором составляет 0,2 и 0,25 ммоль/л, уровень магниемии остается в основном в пределах нормы, с небольшой склонностью к гипомагниемии. В то время как концентрация магния в диализате является одной из основных детерминант баланса магния у пациентов, находящихся на ГД или ПД, также важную роль играют и другие факторы, такие как питание и медикаментозная терапия (например, применение слабительных или антацидных препаратов). Также в данном обзоре рассмотрено влияние магния на уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) у диализных больных. Хотя различные исследования показали, что пациенты с более высокими сывороточными концентрациями магния, как правило, имеют более низкие уровни ПТГ, многие из них имеют методологические ограничения. Мы также рассмотрим вопросы, касающиеся взаимодействия магния и костной ткани у пациентов с уремией.

Ключевые слова: костная ткань; ХПН, гемодиализ; магниесодержащий диализат; диуретики; магний; пищевые добавки, содержащие магний; перитонеальный диализ.

Введение

Регуляция магния и его элиминация у пациентов с болезнями почек изучены несколько недостаточно. Несмотря на это, известно, что уровень магния в сыворотке крови увеличивается, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается менее ~20–30 мл/мин, но неизвестно, что происходит с сывороточной концентрацией магния у пациентов с незначительным снижением СКФ (например, при хронической почечной недостаточности (ХПН) 1–3-й стадий, при СКФ > 30 мл/мин) или какая доля таких пациентов, вероятно, будет иметь гипермагниемиию [1]. Кроме того, мы также должны рассмотреть взаимосвязь между уровнем магния в сыворотке крови и общим содержанием магния в организме, поскольку магний является преимущественно внутриклеточным катионом [2]. Примене-

ние пероральных препаратов, содержащих магний (например, некоторые слабительные и антациды), может привести к гипермагниемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек [3–6], и наоборот, использование мочегонных препаратов может привести к снижению уровня магния.

Гемодиализ (ГД) и перитонеальный диализ (ПД) обеспечивают различные уровни магниемии у пациентов с ХПН 3-й и 4-й стадий. Мы рассмотрим, в какой степени концентрация сывороточного магния зависит от диализата, содержащего концентрат магния и магниевые добавки. Наконец, мы обсудим влияние магния на паратиреоидную железу, предполагая наличие обратной зависимости между концентрацией магния в сыворотке крови и уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) у диализных пациентов, и на костную ткань.

Уровень магния в сыворотке крови при ХПН

У здоровых людей абсорбция магния в кишечнике и его почечная экскреция регулируются таким образом, чтобы поддерживать в организме баланс магния (см. de Waaij и соавт. [7]). Частичная абсорбция магния (происходит главным образом в тонком кишечнике) зависит от пищевого рациона. В нормальных условиях всасывается ~30–50 % потребляемого магния. Тем не менее при низком потреблении магния частичная абсорбция возрастает до 80 %, а при высоком потреблении абсорбция снижается до ~25 % [8, 9]. Эксперименты, проведенные на восьми добровольцах, получавших с пищей магниесодержащие добавки, показали, что, как только количество магния, поступавшего с пищей, увеличилось с 1,5 ммоль (3 мг-экв) до 40 ммоль (80 мг-экв), фракция магния, абсорбированного в кишечнике, постепенно понижалась с 65 до 11 % [10].

Почки играют жизненно важную роль в гомеостазе магния: регулирование экскреции магния определяется фильтрацией и реабсорбцией. У лиц с нормальной функцией почек ежедневно фильтруется ~74–100 ммоль (1800–2400 мг) магния [2, 3] (см. также исследование Вааји и соавт. [7]). Около 70–80 % магния, находящегося в плазме, является ультрафильтрованным, ~95 % отфильтрованного в первичную мочу магния подлежит канальцевой реабсорбции, и только 5 % выводится из организма с мочой [9]. Почечная экскреция магния зависит в значительной степени от его концентрации в плазме: при гипермагниемии фракционная экскреция магния высокая, в то время как при гипомагниемии она низкая [9].

Нарушение функции почек является давно известной, часто возникающей предпосылкой для развития гипермагниемии. Тем не менее при умеренной ХПН увеличение фракционной экскреции магния компенсирует потерю функции почек, так что уровень магния в сыворотке крови сохраняется в пределах нормы. Интересен тот факт, что, вероятно, имеют место различия экскреции магния у диабетиков и людей, не страдающих сахарным диабетом. При обследовании пациентов с наличием или отсутствием сахарного диабета (при клиренсе креатинина в пределах от 115 до > 30 мл/мин/1,73 м²), не принимающих диуретики, была обнаружена выраженная обратная корреляция между клиренсом креатинина и уровнем сывороточного магния у недиабетиков, в то время как у диабетиков такая

зависимость отсутствовала (рис. 1). Уровни общего сывороточного и ионизированного магния, будучи в обеих группах еще в пределах нормы, были значительно ниже у больных сахарным диабетом ($0,773 \pm 0,070$ и $0,489 \pm 0,050$ ммоль/л соответственно), чем в группе пациентов, не страдающих сахарным диабетом ($0,834 \pm 0,070$ и $0,534 \pm 0,050$ ммоль/л соответственно) (двухвыборочный t-критерий Стьюдента для независимых выборок: $P < 0,001$) [11].

С дальнейшим ухудшением функции почек, когда выраженность ХПН доходит до 4-й и 5-й стадий, количественная экскреция магния имеет тенденцию к снижению [3] и больше не может быть компенсирована повышением фракционной экскреции магния. Прежде всего это становится очевидным, как только клиренс креатинина снижается < 30 мл/мин и, в частности, < 10–15 мл/мин (рис. 2) [12, 13]. Таким образом, явная гипермагниемия развивается чаще у пациентов с клиренсом креатинина

< 10 мл/мин [12] (рис. 3). Таким образом, пациенты с почечной недостаточностью могут быть более восприимчивы к изменениям, связанным с потреблением магния с пищей или приемом препаратов (например, антацидов или фосфатсвязывающих препаратов) и/или диуретиков [9, 14, 15]. Кроме того, на абсорбцию магния в кишечнике также влияет кальций, и наоборот (см. обзор Hardwick и соавт.

— Гомеостаз магния зависит от адаптивности абсорбции магния в кишечнике и реабсорбции магния в почках.

— У пациентов с клиренсом креатинина до ~30 мл/мин потеря функции почек в целом может компенсироваться путем увеличения фракционной экскреции магния, и, таким образом, сывороточные уровни сохраняются в пределах нормы.

— Ниже указанного уровня почечной функции компенсаторные механизмы не срабатывают, и у пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин, вероятнее всего, будет иметь место гипермагниемия.

[16]). Сообщается, что высокие концентрации кальция в кишечнике оказывают подавляющее влияние на всасывание магния [17, 18], однако эти данные не подтверждаются другими исследованиями [19, 20]. В отношении влияния магния на абсорбцию кальция результаты противоречивы, при этом в некоторых исследованиях описываются случаи уменьшения абсорбции кальция, связанного с повышением уровня магния [18, 19], — эффект, который не наблюдался другими [21]. Кроме того, на всасывание магния в кишечнике может влиять витамин D, хотя эти данные также противоречивы. Высокие дозы 1,25-дигидрокси-витамина D увеличивают всасывание магния, однако магний всасывается также и независимо от витамина D и состояния рецепторов к витамину D, присутствующих в кишечнике [16].

Магний у диализных пациентов

В норме в организме человека концентрации общего и ионизированного магния в сыворотке крови обычно находятся в пределах 0,65–1,05 ммоль/л и 0,45–0,74 ммоль/л соответственно. У пациентов,

находящихся на ГД и ПД, концентрации как общего, так и ионизированного магния часто слегка выше нормального диапазона, и, как было продемонстрировано, они зависят от остаточной функции почек [1], применения той или иной фармакотерапии, соблюдения той или иной диеты и элиминации, осуществляемой при помощи диализа (см. отчеты Heaton и Parsons [21], Hutchison и Wilkie [22] и Jahnen-Dechent и Ketteler [23]). Слабо выраженная гипермагниемия была описана при использовании диализата, концентрация магния в котором составляла 0,75 ммоль/л, у пациентов, подвергавшихся как ПД, так и ГД, при этом результаты использования диализатов, концентрация магния в которых составляла 0,5 и/или 0,25 ммоль/л, не были столь однозначными (для получения более детальной информации см. табл. 1, а также далее эту статью).

Для оценки значимости ионизированного и общего магния был проведен анализ нескольких исследований, посвященных изучению ионизированного магния в сыворотке крови у диализных больных по сравнению со здоровыми, с целью обнаружения перегрузки магнием. Более низкие уровни ионизированного магния могут быть связаны с более высоким содержанием всего комплекса магния (представленного в виде фосфатов, цитратов, сульфатов) у диализных больных по сравнению с группой здоровых пациентов [24], в то время как снижение уровня альбумина, которое часто присутствует у диализных больных, может привести к более высокому содержанию ионизированного магния, оказывая, таким образом, противоположный эффект [25, 26]. Некоторые исследования показали снижение уровня ионизированного магния [24, 27, 28], в то время как другие не выявили подобного [29, 30] (подробные значения указаны в табл. 2). Таким образом, доля ионизированного магния у диализных пациентов, вероятнее всего, имеет пере-

менное значение и составляет ~60–70 % от общего содержания магния. Магнийевый комплекс, оцененный только в одном отчете, составляет ~16 % от общего содержания магния у пациентов, подвергшихся ПД [24].

Поискам лучшего маркера для диагностики перегрузки магнием было посвящено несколько исследований, в которых изучались не только концентрации сывороточного магния, но и концентрации общего и ионизированного магния в тканях организма или клетках крови (т.е. эритроцитах и мононуклеарных клетках периферической крови) у пациентов, перенесших ГД или ПД. Полученные результаты были крайне разнообразными. Поскольку в молодых эритроцитах магний содержится в более высокой концентрации, чем в более старых клетках [31], можно ожидать, что у диализных пациентов концентрация магния в эритроцитах будет выше. В действительности же было обнаружено, что средняя концентрация магния в эритроцитах в ряде исследований у диализных пациентов была значительно выше по сравнению со здоровыми добровольцами [32–34] или с группой пациентов, имевших нарушения функции почек и не подвергавшихся диализу [35]. Однако у пациентов с более высоким уровнем гематокрита (т.е. > 30 % [32]) или проходивших курс лечения эритропоэтином [34] различия в концентрациях магния в эритроцитах по сравнению с контрольной группой были незначительными, и, более того, присутствовала значительная обратная корреляция между концентрацией магния в эритроцитах и гематокритом у больных, находящихся на продолжительном диализе [32]. В одном из исследований прослеживалась корреляция между концентрациями общего и ионизированного сывороточного магния и концентрациями общего внутриклеточного магния в эритроцитах [33]. Напротив, общие уровни магния в мононуклеарных клетках не были свя-

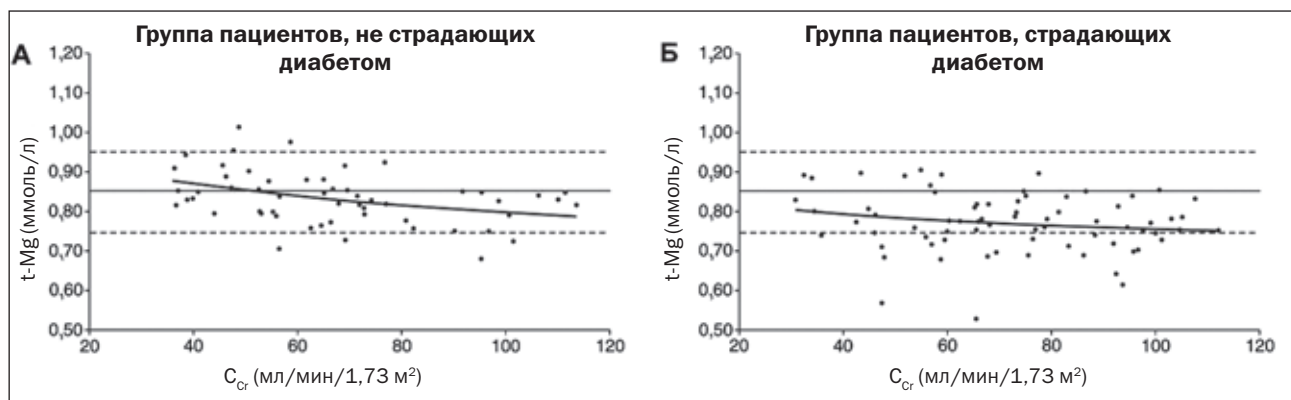


Рисунок 1. Распределение уровня магния в сыворотке крови ($t\text{-Mg}$) в зависимости от клиренса креатинина (ККр) у лиц, не страдающих сахарным диабетом (А) и больных сахарным диабетом (Б) (адаптировано из отчета [11]). (Сплошная линия показывает направление $t\text{-Mg}$ согласно регрессионному анализу; контрольный уровень, а также верхние/нижние его пределы показаны сплошными и пунктирными линиями соответственно.) У пациентов, не страдающих сахарным диабетом, при снижении ККр с 115 до 30 мл/мин/1,73 м² уровень сывороточного магния $t\text{-Mg}$ значительно увеличился ($r = -0,38$, $P < 0,001$), в то время как в группе пациентов, страдающих диабетом, этого не наблюдалось ($r = -0,18$, $P > 0,05$)

заны с уровнями сывороточного магния и не были дифференциальными для обнаружения магниевой перегрузки [33].

Исходя из вышесказанного, ни одно из исследований, касающихся как ионизированного сывороточного магния, так и ионизированного магния в мононуклеарных эритроцитах периферической крови, не было полезным для выявления перегрузки магнием. В противоположность этому измерение содержания магния в волосах показало, что оно значительно выше у диализных пациентов ($n = 31$), чем у пациентов с нарушениями функции почек и не подвергшихся диализу ($n = 15$): 104,0 мкг/г волос по сравнению с 21,0 мкг/г волос соответственно ($P < 0,001$) [35]. Таким образом, данный анализ может выявить перегрузку магнием, однако она не может быть использована в качестве общепринятого маркера.

Уровни сывороточного магния и магниесодержащий диализат

Способность магния к диффузии. Концентрация магния в диализате является одним из основных факторов, определяющих баланс магния у пациентов, подвергающихся ГД или ПД. В процессе диа-

лиза магний легко проходит через перитонеальные мембраны, и количество элиминируемого магния зависит от ультрафильтрации и от градиента концентрации диффундирующего магния между сывороткой и диализной жидкостью у пациентов, подвергающихся как ГД, так и ПД [9, 36, 37]. Ионизированный магний колеблется от 60 до 70 % от об-

щего количества магния в сыворотке в зависимости от концентрации белка и доли магния, входящего в другие соединения (см. выше). Принимая также во внимание эффект Гиббса — Доннана (т.е. ухудшение свободной диффузии катионов и, как следствие, накопление более высоких концентраций катионов в полости, содержащей неспособные к диффузии анионные белки, по сравнению с той, которая не содержит каких-либо белков), что увеличивает

концентрацию магния в диализате до необходимой цифры 0,96² [38], можно сделать вывод, что в большинстве случаев только концентрация диализата магния ~0,5 ммоль/л ($\times 0,96^2 = 0,46$ ммоль/л) или ниже (рис. 4) приведет к элиминации магния путем диффузии.

Перитонеальный диализ. На протяжении многих лет для ПД в качестве «стандартного» диализата для большинства пациентов применялись растворы с концентрацией магния 0,75 ммоль/л и концентрацией кальция 1,75 ммоль/л, хотя в течение последнего десятилетия наблюдается тенденция к применению диализата с пониженным содержанием кальция. У

— У пациентов, подвергающихся ГД и ПД, уровни общего и ионизированного магния обычно незначительно выше нормального диапазона (0,65–1,05 и 0,45–0,74 ммоль/л соответственно).

— Были исследованы ионизированный магний в сыворотке крови и многие другие потенциальные маркеры, для того чтобы увидеть, будут ли они более показательными для обнаружения магниевой перегрузки, чем уровень общего сывороточного магния.

— Измерение уровней ионизированного сывороточного магния, а также ионизированного магния мононуклеарных клеток крови и эритроцитов не приносит пользы для определения перегрузки магнием.

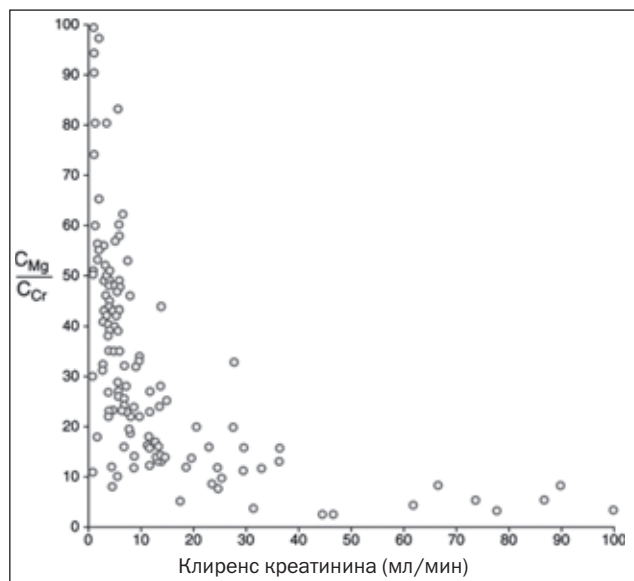


Рисунок 2. Отношение между дробной экскрецией магния и клиренсом эндогенного креатинина (ККр) у пациентов с ХПН. Каждая точка представляет собой результат, полученный у отдельно взятого пациента

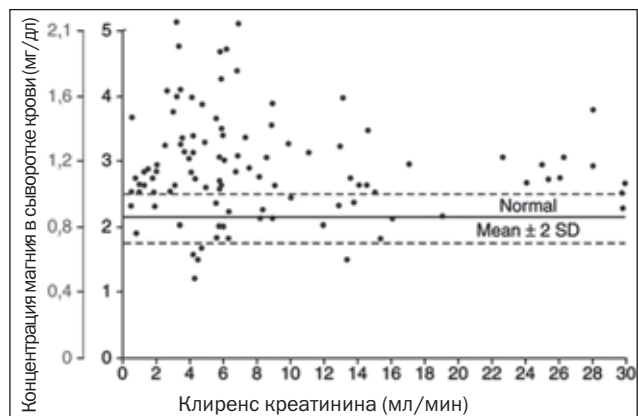


Рисунок 3. Отношение между уровнем магния в сыворотке крови и клиренсом креатинина у пациентов с ХПН. Каждая точка представляет собой результат у отдельно взятого пациента. Нормальный диапазон уровня магния в сыворотке: 0,65–1,05 ммоль/л (1,58–2,55 мг/дл)

пациентов, у которых использовались эти растворы, отмечалась незначительная гипермагниемия [37, 39, 40] (табл. 1). Это связано с тем, что перемещение магния посредством диффузии осуществлялось в основном в организм пациента, приводя, таким образом, к положительному балансу [39, 41].

В качестве примера можно привести слабую гипермагниемию в исследовании с использованием такого «стандартного» диализата ($n = 8$) (табл. 1) [39]. Диализный баланс ($2,0 \pm 0,3$ ммоль/сутки (46 ± 8 мг/сутки)) и общий метаболический баланс магния у пациентов, находящихся на белковой диете из расчета 1,0 и 1,4 г/кг массы тела, были положительными ($11,9 \pm 0,4$ ммоль/сутки (46 ± 10 мг/сутки)) и $2,7 \pm 1,1$ ммоль/сутки (66 ± 28 мг/сутки)) соответственно [39]. В противоположность этому, у пациентов, которым вводится диализат с низкими концентрациями магния (0,25 ммоль/л), спустя некоторое время уровни магния в сыворотке крови нормализовались, поскольку диализный баланс магния постоянно отрицательный, независимо от концентрации глюкозы, использования икодекстрина (т.е. ультрафильтрации) или метода лечения (непрерывный амбулаторный ПД или автоматический ПД) [40–42] (табл. 1).

Как уже говорилось ранее, сывороточный магний нельзя рассматривать как показатель общего содержания магния в различных тканях, и нормомагниемия не обязательно исключает недостаток магния в организме [43]. Кроме того, вполне может иметь место медленная, непрерывная потеря магния в организме при использовании диализата, содержащего низкую концентрацию магния (0,25 ммоль/л) в течение длительного периода лечения: 4, 8 и 12 месяцев после введения раствора; персистирующая гипомагнемия имела место у 21, 64 и 37 % пациентов соответственно [42–46]. Многим из этих пациентов для нормализации уровней сывороточного магния было необходимо введение пищевых добавок [45, 46], а в одном из исследований введения пищевых добавок, содержащих магний, было недостаточно, в результате чего для 15 % таких пациентов сульфат магния вводился в жидкость, используемую для ПД [46].

Другие растворы, использованные для ПД, содержали магний в концентрации 0,5 ммоль/л, и у пациентов, которым вливались такие растворы, как правило, был нормальный уровень сывороточного магния [1, 37], при этом даже по окончании средней продолжительности лечения ~28 месяцев гипомагнемия не развивалась [37].

Гемодиализ. В прошлом концентрация магния в жидкости, используемой для диализа, обычно составляла 0,75 ммоль/л, при этом довольно часто наблюдалась небольшая гипермагниемия [27, 47, 48]. При использовании во время диализа жидкости с концентрацией магния 0,5 ммоль/л у пациентов обнаруживалась как незначительная гипермагниемия, так и нормомагниемия [29, 49].

В нескольких исследованиях более подробно изучались изменения концентрации сывороточного магния и потока магния во время ГД. В одном исследовании во время ГД с использованием жидкости, содержащей 0,75 ммоль/л магния, наблюдалось значительное снижение концентрации сывороточного магния, хотя концентрация магния в диализате была выше, чем фактические концентрации ионизированного сывороточного магния, что, возможно, отражает важность эффекта Гиббса — Доннана [27]. В другом исследовании с использованием диализата с концентрацией магния 0,74 ммоль/л (1,8 мг/дл) снижение концентрации сывороточного магния не было значительным [50]. В этом последнем исследовании была обнаружена большая вариабельность элиминации магния (как отрицательный, так и положительный его баланс), которая существенно зависела от первоначальных концентраций магния в сыворотке крови. При использовании более низких концентраций, например от 0,0 до 0,25 ммоль/л, у каждого из пациентов наблюдалась элиминация магния и снижение его концентрации в сыворотке крови [48, 50] (табл. 1). Тем не менее диализат, не содержащий магния, переносился плохо, и поскольку большинство пациентов, участвующих в клиническом этапе данного исследования, испытывали судороги икроножных мышц, было принято решение о быстром переключении на использование диализата, содержащего до 0,75 ммоль/л (1,8 мг/дл) магния [50]. Может показаться удивительным, но наряду с другими исследованиями [33], в ходе исследования Nilsson и соавт. [48] уровни магния в мышечной ткани и лимфоцитах спустя 4 месяца использования диализата с концентрацией магния 0,2 ммоль/л существенно не изменились по сравнению с исходными уровнями, диагностированными до проведения исследования.

В эпидемиологическом исследовании с участием 27 544 пациентов была выявлена лишь слабая корреляция базовой заданной концентрации сывороточного магния в диализате у пациентов ($r = 0,22$, $P < 0,0001$). Тот факт, что использование диализной жидкости, содержащей как 0,75 ммоль/л, так и 0,5 ммоль/л магния, не привело к последовательным результатам в отношении уровня сывороточного магния, предполагает, что у пациентов в терминальной стадии ХПН кроме магния, содержащегося в диализате, важную роль в обеспечении определенного уровня сывороточного магния могут также играть и такие факторы, как поступление магния с пищей и применение магнийсодержащих препаратов (например, антацидов) [51].

Влияние диализатов, содержащих различные концентрации магния, на гемодинамику имеет важное значение. Исследование с акцентом на гемодинамические изменения, в которых концентрации кальция и магния, присутствующие в диализате, последовательно изменялись в группе из восьми пациентов, которым был проведен ГД, показали,

Таблица 1. Общий уровень Mg в сыворотке крови и диалитический баланс у пациентов, подвергавшихся ГД и ПД^a

1	2	3	4	5	6
	Исследование	n	Концентрация Mg в диализате (ммоль/л)	Концентрация общего сывороточного Mg (ммоль/л)	Комментарии
ПД	Blumenkrantz и соавт. [39]	8	0,75	1,27 ± 0,04	Отмечалась слабая гипермагниемия
	Hutchison и соавт. [42]	11	0,75 (ИД)	1,24 ± 0,06	Изначально отмечалась слабая гипермагниемия. Средняя концентрация сывороточного Mg понизилась с 1,24 до 0,89 ммоль/л (P < 0,001) и оставалась на уровне в среднем 0,94 ммоль/л на протяжении последующих 6 месяцев
		11	0,25 (Исслед.)	0,94 ± 0,04 ^b	
	Katorpodis и соавт. [37]	34	0,75	1,15 ± 0,11	Слабая гипермагниемия в группе получавших диализат с концентрацией Mg 0,75 ммоль/л
		34	0,50	0,94 ± 0,14	Выраженное понижение концентрации сывороточного Mg у пациентов, концентрация Mg в диализате которых была низкой, по сравнению с теми, которые получали диализат с более высокими концентрациями Mg (P < 0,001). Гипермагниемия развивалась значительно чаще в группе подвергшихся диализу, концентрация Mg в диализате которых составляла 0,75 ммоль/л. Ни у одного из пациентов не развивалась гипомагниемия
	Saha и соавт. [1]	26	(ИД)	1,11 ± 0,22	В группе подвергшихся диализу, концентрация Mg в диализате которых составляла 0,75 ммоль/л, отмечалась слабая гипермагниемия. Концентрация ионизированного Mg в сыворотке была выше у пациентов с остаточной функцией почек, нежели у пациентов с отсутствием таковой (0,77 ± 0,10 ммоль/л против 0,69 ± 0,11 ммоль/л)
		13	0,75	1,22 ± 0,20 ^b	
		10	0,50	1,02 ± 0,15 ^b	
		3	0,25	0,98 ± 0,35 ^b	
	Eisenman и соавт. [54]	5	0,75	0,85 ± 0,13	Повышение концентрации Mg в диализате способствовало повышению концентрации сывороточного Mg
			0,25	0,71 ± 0,20	
	Ejaz и соавт. [45]	33	0,5–0,6 (ИД)	0,85 ± 0,02	У 64 % пациентов развивалась гипермагниемия в результате постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) при использовании диализата с концентрацией Mg 0,25 ммоль/л. 13 пациентов из этих 21 с целью коррекции уровня Mg принимали магнийсодержащие препараты
		21	0,25	0,55 ± 0,01	
		12	0,25	0,800 ± 0,035	
	Hutchison и соавт. [40]	16	0,75		Диализный баланс:
		0,25		0,75 ммоль/л, 3,86% Глю: –0,32 ± 0,11 ммоль/сеанс обмена; 0,25 ммоль/л, 1,36% Глю: –0,58 ± 0,13 ммоль/сеанс обмена; 0,25 ммоль/л, 3,86% Глю: –1,07 ± 0,11 ммоль/сеанс обмена 0,75 ммоль/л, 1,36% Глю: –0,01 ± 0,08 ммоль/сеанс обмена;	
Eddington и соавт. [41]	12	0,75		Диализный баланс:	
	12	0,25		0,75 ммоль/л, 1,36% Глю: 0,49 ± 0,36 ммоль/сеанс обмена; 0,25 ммоль/л, 1,36% Глю: –1,65 ± 0,7 ммоль/сеанс обмена; 0,25 ммоль/л, икодекстрин: –1,29 ± 0,34 ммоль/сеанс обмена.	

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
					Уровень среднесуточной трансперитонеальной потери Mg составлял $-0,8$ ммоль/24 ч при использовании диализата с концентрацией Mg $0,75$ ммоль/л плюс икодекстрин по сравнению с уровнем среднесуточной потери Mg $-3,26$ ммоль/24 ч при использовании диализата с концентрацией Mg $0,25$ ммоль/л плюс икодекстрин
	Tattersall и соавт. [44]	43	0,75 (ИД) 0,25 (Исслед.)	$1,07 \pm 0,17$ $0,87 \pm 0,19^{\Gamma}$	Отмечалось выраженное снижение уровней сывороточного Mg
ГД	Gonella и соавт. [47]	13	0,75	$1,17 \pm 0,05$	Отмечалась выраженная гипермагниемия в группе пациентов, в диализате которых концентрация Mg составляла $0,75$ ммоль/л
		12	0,25	$0,78 \pm 0,02$	
	Nilsson и соавт. [48]	22	(ИД) 0,75	1,13 $1,13 \pm 0,13^{\Gamma}$	Отмечалась слабая гипермагниемия в группе пациентов, в диализате которых концентрация Mg составляла $0,75$ ммоль/л, а также выраженное снижение уровня сывороточного Mg у пациентов с более низкой концентрацией Mg в диализате по сравнению с теми, в диализате которых концентрация Mg была более высокой ($P < 0,01$). Изменений в уровнях Mg в мышечной ткани или лимфоцитах не отмечалось
			0,20	$0,94 \pm 0,24^{\Gamma}$	
	Navarro и соавт. [49]	110	0,49	$2,8 \pm 0,4^{\text{б}}$	У 73 % пациентов отмечалась слабая гипермагниемия (уровни сывороточного Mg составляли выше $2,47$ мг/дл)
	Saha и соавт. [29]	47	0,50	$1,01 \pm 0,19$	Были обнаружены нормальные уровни сывороточного Mg
			0,25	$0,94 \pm 0,18$	
			Контрольная гр.	$0,82 \pm 0,08$	
Kelber и соавт. [50]	8	0,75	Pre: $1,32 \pm 0,12$ Post: $1,22 \pm 0,04$	Пациенты принимали перорально MgCO_3 в качестве вещества, связывающего фосфаты Диализный баланс: 0,75 ммоль/л: $23,03 \pm 20,57$ ммоль/сеанс; 0,25 ммоль/л: $125,86 \pm 28,38$ ммоль/сеанс; 0,00 ммоль/л: $199,89 \pm 18,10$ ммоль/сеанс	
		0,25	Pre: $1,40 \pm 0,12$ Post: $0,86 \pm 0,08$		
		0,00	Pre: $1,36 \pm 0,08$ Post: $0,66 \pm 0,08$		

Примечания: ^а — ИД — исходные данные; Исслед. — данные, полученные при исследовании; Глю — глюкоза; Pre — до диализа; Post — после диализа; ^б — за 6 месяцев; ^в — за 13 месяцев; ^г — за 4 месяца.

что комбинированное применение диализата, содержащего $1,25$ ммоль/л кальция и $0,25$ ммоль/л магния, приводит к значительному снижению средних цифр артериального давления благодаря снижению сердечного индекса, который не был компенсирован увеличением общего периферического сопротивления [52]. Тем не менее сочетание диализата, содержащего $1,25$ ммоль/л кальция и $0,75$ ммоль/л магния, может помочь предотвратить изменение артериального давления, а комбинация с магнием в концентрации $0,5$ ммоль/л показала

промежуточные результаты [52]. В отличие от этого еще одно исследование было посвящено влиянию диализата, содержащего высокие и низкие концентрации магния ($1,0$ и $0,5$ ммоль/л) у пациентов, находящихся на ГД ($n = 20$), на сердечно-сосудистую систему и гемодинамику с использованием серии эхокардиографических исследований [53]. Было выявлено, что в процессе диализа диализат, содержащий высокие концентрации магния, не оказывал положительного влияния на стабильность артериального давления и сердечно-сосудистую деятельность [53].

— В диализате у пациентов, подвергавшихся ГД и ПД, были исследованы различные концентрации магния и кальция.

— Результаты показывают, что магний в концентрации $0,75$ ммоль/л может вызывать незначительную гипермагниемия.

— Для более низких концентраций магния в диализате (например, $0,5$ ммоль/л) результаты были менее последовательными.

— При использовании диализата, концентрация магния в котором составляла $0,2$ и $0,25$ ммоль/л, уровень сывороточного магния был в основном нормальным или имела место гипомагниемия.

Влияние магния на ПТГ

Вторичный гиперпаратиреоз является почти неизбежным осложнением хронической почечной недостаточности и может возникнуть у пациентов с нарушением функции почек легкой, умеренной или тяжелой степени [55]. Уровень кальция и фосфата в сыворотке крови, а также кальцитриол и фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), как известно, играют ключевую роль в регулировании синтеза и секреции ПТГ [56–58]. Кальций является доминирующим активатором кальций-чувствительного рецептора (Ca-ЧР), однако другие двух- и трехвалентные катионы также являются мощным активатором I типа этого рецептора. Уровни сывороточного магния могут, таким образом, играть важную регуляторную роль в секреции ПТГ [59, 60].

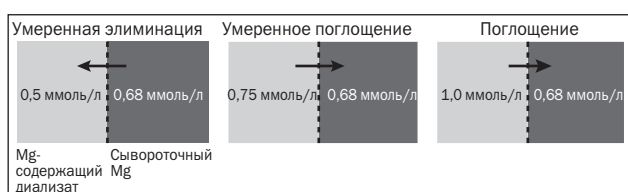


Рисунок 4. Элиминация магния при диализе и его поглощение зависит от градиента магния в диализате-сыворотке (в зависимости от общей концентрации в сыворотке магния 1,05 и ионизированного (т.е. способного диффундировать) магния в сыворотке 65 %)

Механизм регуляции интактного ПТГ (иПТГ) внеклеточным кальцием изучен хорошо, однако механизм, посредством которого сывороточный магний влияет на уровень ПТГ, до сих пор до конца не выяснен. Исследования, проведенные *in vitro* [61] и *in vivo* в организме животных и человека [59, 61, 62], показали, что высокие концентрации магния аналогично кальцию понижают секрецию ПТГ. Высокие концентрации кальция активируют внеклеточные Ca-ЧР, что в конечном итоге приводит к снижению секреции ПТГ [56, 63]. Ca-ЧР является рецептором, связанным с G-белком, что приводит к увеличению внутриклеточного кальция, стимуляции фосфолипазы A и ингибированию накопления цАМФ посредством $G\alpha_i$ и $G\alpha_q$ белков. Известно, что магний способен активировать Ca-ЧР, хотя и в 2–3 раза меньше, чем кальций, в плане активации эффекторной молекулы фосфолипазы C. Кроме того, места для связывания кальция и магния, вероятно, отличаются [61, 64, 65]. Более того, исследование, проведенное *in vitro*, показало, что добавление внеклеточного магния в отдельные изолированные клетки парашитовидной железы коровы влияет на внутриклеточную концентрацию кальция посредством двух независимых механизмов, которые регулируют секрецию ПТГ [66]. Таким образом, в дополнение к Ca-ЧР, вероятно, существуют и другие механизмы, влияющие на регуляцию ПТГ под действием магния, включающие дополнительные рецепторы. При этом используется предостере-

жение, касающееся концентрации внеклеточного магния: последствия для внутриклеточного кальция имели место только при концентрациях магния $> 1,2$ ммоль/л, а секреторный ответ оценивали с помощью крайне высоких концентраций магния — 4,5 и 9,0 ммоль/л [66].

С другой стороны, фенотип снижения секреции ПТГ наблюдается у пациентов с тяжелой гипوماгнемией даже в случае низкой концентрации кальция [67–69]. Исследования *in vitro*, изучавшие двухфазную регуляцию секреции ПТГ парашитовидными клетками под воздействием магния, показали, что при уровнях магния $< 0,5$ ммоль/л секреция ПТГ подавляется внутриклеточным растормаживанием $Ca_{i/q}$ сигналов, что приводит к конститутивной активации Ca-ЧР [70, 71]. Эти данные дают объяснение наблюдаемому снижению секреции ПТГ при любой полученной концентрации кальция в условиях дефицита магния *in vitro* и у больных с тяжелой гипوماгнемией [68, 70, 72]. В таких ситуациях кальций-зависимая регуляция может быть восстановлена путем повышения концентрации магния [70, 72].

В двух исследованиях, проведенных на пациентах, перенесших ПД, изучалось влияние различных концентраций кальция и магния в диализных растворах на уровни сывороточного магния и ПТГ [73, 74] (табл. 3). В исследовании Wei и соавт. был проведен ретроспективный анализ пациентов ($n = 46$), которым, согласно описаниям авторов, был проведен диализ стандартным раствором, содержащим кальций (1,62 ммоль/л) и магний (0,75 ммоль/л), или слабым раствором кальция/магния (содержащим 1,25 ммоль/л кальция и 0,25 ммоль/л магния). Были проанализированы лабораторные данные на протяжении 6-месячного периода, и результаты показали, что значительные различия сывороточного магния между группами были выше только в группе пациентов, подвергшихся диализу стандартным раствором, а сывороточные уровни ПТГ были выше в группе пациентов, подвергшихся диализу слабым раствором, при этом имела место выраженная обратная корреляция между уровнями сывороточного магния и ПТГ ($r = -0,357$, $P < 0,05$). В противоположность этому в исследовании, проведенном Sanchez и соавт. в течение 12-месячного периода, пациенты, подвергшиеся ПД ($n = 44$), были рандомизированы в две группы, одной из которых проводился диализ стандартным раствором, а другой — слабым раствором кальция/магния (стандартный раствор содержал концентрацию кальция 1,75 ммоль/л и магния 0,75 ммоль/л, а слабый раствор содержал концентрацию кальция 1,25 ммоль/л и магния 0,25 ммоль/л). Пациентам в начале исследования и спустя 12 месяцев проводилась биопсия костной ткани [73]. Результаты показали увеличение уровней ПТГ в сыворотке крови и высокое поглощение солей кальция из диализата в группе пациентов, подвергшихся диализу слабым

Таблица 2. Концентрации общего и ионизированного магния в сыворотке крови у диализных пациентов

Группа	Диализат (ммоль/л)	n	До диализа			После диализа			Комментарии
			Общий Mg (ммоль/л)	Ионизированный Mg (ммоль/л)	Доля ионизированного Mg (%)	Общий Mg (ммоль/л)	Ионизированный Mg (ммоль/л)	Доля ионизированного Mg (%)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Saha и соавт. [29]; сывороточные концентрации Mg и Ca у произвольно взятых пациентов, находящихся на ГД									
ГД	0,50	41	1,01 ± 0,19	0,69 ± 0,11	68,6 ± 2,9	0,89 ± 0,21	0,60 ± 0,14	68,1 ± 7,7	Были обнаружены нормальные уровни сывороточного магния. В обеих группах доля ионизированного магния была одинакова
Контрольная группа	0,25	6	0,94 ± 0,18	0,63 ± 0,11	68,7 ± 5,3	0,67 ± 0,22	0,46 ± 0,13		
Truttman и соавт. [27]; влияние ГД на взаимоотношения между концентрациями ионизированного и общего Mg									
ГД	0,75	46	1,19 (1,05–1,33)	0,71 (0,67–0,78)	61 (57–64)	1,10 (1,02–1,16)	0,65 (0,63–0,69)	60 (56–62)	В группе подвергшихся диализу имела место тенденция к снижению доли свободного Mg (как до, так и после диализа) по сравнению с контрольной группой. Во время ГД наблюдалось снижение сывороточных концентраций общего и ионизированного Mg
Контрольная группа		25	0,82 (0,80–0,92)	0,57 (0,54–0,59)	68 (65–70)				
Dewitte и соавт. [30]; соотношение между концентрациями ионизированного Mg									
ГД	0,50	49	0,97 ± 0,12	0,62 ± 0,07	64,2 ± 1,9	0,84 ± 0,06	0,55 ± 0,03	66,2 ± 1,9	Между группой пациентов, подвергшихся гемодиализу, и контрольной группой разницы между фракциями ионизированного и общего сывороточного Mg не отмечалось
Контрольная группа		30	0,86 ± 0,08	0,56 ± 0,04	64,9 ± 1,8				
Markell и соавт. [28]; корреляция между уровнями ионизированного и общего Mg между группами пациентов, подвергавшихся ГД и постоянному амбулаторному ГД (ПАГД)									
ГД	0,375	26	0,99 ± 0,04	0,55 ± 0,02	55,60 ± 0,93	У пациентов, подвергшихся обоим видам диализа, наблюдалось снижение уровня Mg в сыворотке по сравнению с соответствующей возрастной контрольной группой			
ПАГД	0,25	10	0,85 ± 0,04	0,50 ± 0,02	59,20 ± 1,05				
Контрольная группа		66	0,840 ± 0,008	0,600 ± 0,004	72,00 ± 0,61				

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Группа	Диализат (ммоль/л)	n	Общий Mg (ммоль/л)	Ионизированный Mg (ммоль/л)	Доля ионизированного Mg (%)				Комментарии
Saha и соавт. [1]; 13-месячное (в среднем) экспериментальное исследование, посвященное оценке сывороточных уровней ионизированного и общего Mg с применением диализатов, содержащих три различные концентрации Mg									
ПАПД	0,75	13	1,22 ± 0,20 ^a	0,87 ± 0,10	66,10 ± 0,07				У пациентов в группе получавших концентрацию Mg 0,75 ммоль/л отмечалась слабая гипермагниемия. Пациенты, находившиеся на ПАПД, имели более низкие уровни ионизированного Mg по сравнению с группой контроля (P < 0,06). Концентрация ионизированного Mg в сыворотке была выше в группе пациентов с остаточными функциями почек по сравнению с группой без таковых (0,77 ± 0,10 против 0,69 ± 0,11 ммоль/л)
	0,5	10	1,02 ± 0,15 ^a	0,70 ± 0,07					
	0,25	3	0,98 ± 0,35 ^a	0,67 ± 0,19					
Контрольная группа		26	1,11 ± 0,22	0,73 ± 0,11	69,40 ± 0,05				
Группа	Диализат (ммоль/л)	n	Общий Mg (ммоль/л)	Ионизированный Mg (ммоль/л)	Доля ионизированного Mg (%)	Доля Mg, связанная с белком (%)	Доля Mg в составе комплексов (%)		Комментарии
Nuijgen и соавт. [24]; достоверность и сравнение методов оценки доли ионизированного Mg									
ПД	0,75	29	1,24 ± 0,18	0,76 ± 0,08	62 ± 4	22 ± 5	16 ± 5	Отмечалось снижение доли общего сывороточного Mg у диализных пациентов по сравнению с контрольной группой (P < 0,05). У пациентов, подвергшихся ПД, Mg в виде комплексных соединений составлял ~16 % от общего содержания Mg	
Контрольная группа		81	0,88 ± 0,06	0,56 ± 0,05	65 ± 4	27 ± 4	8 ± 3		

Примечание: ^a — за 13 месяцев.

раствором кальция/магния (P < 0,01). В то время как уровни сывороточного кальция, фосфата и гистологические результаты биопсии кости не отличались между двумя группами, в группе пациентов, подвергавшихся диализу слабыми растворами кальция/магния, уровни сывороточного магния были ниже, чем в группе пациентов, подвергавшихся диализу растворами кальция/магния в более высоких концентрациях (спустя 6 месяцев: P < 0,009; спустя 12 месяцев: P < 0,005).

Конечно, в обоих исследованиях было изменено более одной переменной (концентрация как кальция, так и магния), и поэтому на уровни ПТГ, вероятно, повлияли оба катиона, при этом кальций, возможно, играл ведущую роль. Однако в обоих исследованиях уровни кальция и фосфата в сыворотке были схожи между обеими группами, а сывороточные уровни ПТГ в группе пациентов, подвергшихся диализу слабыми растворами кальция/магния, были значительно выше. Авторы предположили, что в обеих группах высокие уровни магния в сыворотке крови могут подавлять синтез и/или секрецию ПТГ в сыворотке крови, и что низкая концентрация магния в сыворотке крови стимулирует синтез и/или секрецию ПТГ независимо от концентрации кальция и фосфата в сыворотке крови [73, 74]. Однако даже если бы сывороточные уровни кальция и не были разными, возможно интерпретировать полученные данные следующим образом: в обоих исследованиях в диализате были использованы низкие концентрации магния и кальция, и, таким образом, могло произойти преходящее уменьшение уровня кальция в сыворотке крови; в этом случае уровень кальция в сыворотке крови, вероятно, поддерживался ПТГ.

В двойном перекрестном исследовании у пациентов, подвергшихся ГД (n = 26), оценивалось влияние изменений в диализате концентраций магния, концентрация же кальция в диализате оставалась постоянной (1,3 ммоль/л) [75]. Концентрации магния в диализате увеличивались (с 0,75 до 1,25 ммоль/л), а затем уменьшались (до 0,25 ммоль/л) и наоборот, при этом концентрация кальция в диализате сохранялась на постоянном уровне 1,3 ммоль/л [75]. Увеличение концентрации магния в диализате ассоциировалось со снижением уровня ПТГ, а уменьшение концентрации магния в диализате — с увеличением сывороточных уровней ПТГ. Следует отметить, что наиболее выраженные эффекты наблюдались при изменении концентраций магния в диализате от очень низкой (0,25 ммоль/л) до высокой (1,25 ммоль/л) и наоборот. Изменения ПТГ были гораздо менее выражены при изменении концентрации магния от нормальной (0,75 ммоль/л) в сторо-

ну низкой или высокой [75]. Другие исследования также отметили тот факт, что использование диализата с низкими концентрациями магния (0,25 и 0,20 ммоль/л) у пациентов, находящихся на ГД, приводило к значительному росту в сыворотке крови уровней ПТГ [48, 76]. Все, кроме одного, из паци-

ентов, которые к началу проведения исследования имели нормальные уровни ПТГ в плазме, продемонстрировали увеличение его уровней спустя 18 месяцев пребывания на диализе с низкой концентрацией магния. И напротив, пациенты, у которых отмечались изначально высокие уровни ПТГ, пер-

Таблица 3. Интервенционные и экспериментальные исследования, в которых проводилось изучение взаимосвязи между уровнями ПТГ и магния у диализных пациентов

Автор	Кол-во пациентов (n) (методика)	Концентрация катиона в диализате (ммоль/л)	Дизайн	Значение r	Значение P	Примечания
<i>Интервенционные исследования</i>						
Weil и соавт., 2006 год [74]	46 (ПАПД, n = 13; АПД, n = 33)	[Ca 1,62/Mg 0,75] [Ca 1,25/Mg 0,25]	Проспективное 6-месячное исследование (стандартный диализат Ca/Mg по сравнению с диализатом со слабыми концентрациями Ca/Mg)	-0,36	< 0,05	Двумя выраженными различиями между группами являлись повышение сывороточных уровней ПТГ и снижение уровней Mg в группе с более низкими концентрациями Ca/Mg в диализате, при этом имела место обратная зависимость между сывороточными уровнями ПТГ и Mg
Sanchez и соавт., 2004 год [73]	44 (ПАПД)	[Ca 1,75/Mg 0,75] [Ca 1,25/Mg 0,25]	Проспективное рандомизированное 12-месячное исследование (стандартный диализат Ca/Mg по сравнению с диализатом со слабыми концентрациями Ca/Mg)	Не определялось	Не рассчитывалось	В группе пациентов, для которой использовался стандартный диализат, отмечались более высокие уровни сывороточного Mg (P = 0,005), а в группе пациентов, для которой использовался диализат в слабых концентрациях, отмечались более высокие уровни сывороточного ПТГ (P = 0,0004)
<i>Экспериментальные исследования</i>						
Cho и соавт., 2002 год [78]	56 (ПАПД)	[Ca 1,75/Mg 0,25]	Ретроспективный анализ на протяжении как минимум более 6-месячного периода	-0,174	0,200	Результаты не показали выраженной зависимости между уровнями Mg и иПТГ
Navarro и соавт., 1999 год [77]	110 (ГД)	[Ca 1,5/Mg 0,50]	Проспективный 6-месячный анализ	-0,58	< 0,001	У пациентов, подвергшихся ГД, сывороточные концентрации магния были независимы и имели обратную зависимость с уровнями ПТГ
Navarro и соавт., 1999 год [49]	51 (ПАПД)	[Ca 1,75/Mg 0,75]	Проспективный 6-месячный анализ	-0,57	< 0,001	Выраженная обратная корреляция между сывороточными уровнями Mg и иПТГ была независима от факторов, регулирующих функцию паращитовидных желез (уровни кальция, фосфатов и кальцитриола)
Saha и соавт., 1997 год [1]	26 (ПАПД)	[Ca 1,75/Mg 0,75] [Ca 1,75/Mg 0,50] [Ca 1,25/Mg 0,25] [Ca 1,00/Mg 0,50]	Одномоментное поперечное углубленное исследование	-0,42	< 0,05	Между сывороточными уровнями ионизированного Mg и иПТГ была обнаружена обратная зависимость

Примечания: ПАПД — постоянный амбулаторный ПД; АПД — автоматизированный ПД; иПТГ — интактный ПТГ.

воначально ответили переменнно: одни продемонстрировали рост, другие — снижение концентрации гормонов. Эти исследования показали, что магний влияет на секрецию ПТГ, однако измерения ПТГ, используемые в этих ранних исследованиях, были основаны на карбокситерминальных фрагментах ПТГ, и поэтому по этим результатам трудно судить о том, в какой степени ПТГ действительно зависит от магния.

В двух 6-месячных экспериментальных исследованиях также изучали потенциальную взаимосвязь между уровнями магния и ПТГ в сыворотке крови у пациентов, подвергшихся как ГД ($n = 110$), так и ПД ($n = 51$) [49, 77]. У пациентов, подвергшихся ГД, концентрации магния в сыворотке крови были независимыми и продемонстрировали обратную корреляцию с уровнями ПТГ [49]. На самом деле обратную корреляцию с уровнями ПТГ продемонстрировали как уровни магния, так и уровни кальция ($r = -0,48$, $P < 0,001$ и $r = -0,21$, $P < 0,05$ соответственно). После выполнения поправок на кальций и фосфат (частичный корреляционный анализ) уровни магния и ПТГ по-прежнему сохраняли обратную корреляцию ($r = -0,58$, $P < 0,001$). Ступенчатый множественный регрессионный анализ также показал, что уровни ПТГ

были прогнозированы в отношении уровней магния ($P < 0,001$), щелочной фосфатазы ($P < 0,01$) и фосфата ($P < 0,05$; множественный $r = 0,57$, $P < 0,001$), но не в отношении уровней кальция. Кроме того, у пациентов с относительным гипопаратиреозом (ПТГ < 120 пг/мл, $n = 52$) также отмечались более высокие концентрации магния в сыворотке по сравнению с другими пациентами ($P < 0,001$). Аналогичные результаты были получены и у пациентов, подвергшихся ПД, — выраженная обратная зависимость между уровнями сывороточного магния и ПТГ — взаимосвязь, которая была статистически независима от важных факторов, регулирующих функцию паращитовидных желез (т.е. уровней кальция, фосфора и кальцитриола) [77]. (Следует отметить, что в этих двух исследованиях, проведенных Navarro и соавт. [49, 77], уровни ПТГ у большинства пациентов были < 400 пг/мл.)

Однако в дальнейшем экспериментальном исследовании, проведенном у 56 пациентов, подвергшихся ПД, у которых концентрация магния в диализате на протяжении 6 месяцев составляла по меньшей мере $0,25$ ммоль/л, не удалось показать корреляцию между уровнями магния и иПТГ в сыворотке крови (хотя уровни иПТГ демонстрировали обратную корреляцию с уровнями ионизированного кальция: $r = -0,515$, $P < 0,001$) [78]. Тем не менее у 49 из этих пациентов, у которых сывороточные уровни иПТГ были < 300 пг/мл, уровни иПТГ демонстрировали обратную корреляцию с уровнями

магния в сыворотке крови этих больных ($r = -0,295$, $P = 0,039$) [78]. Было бы интересно узнать, каковы были бы различия в уровнях сывороточного магния и находились ли бы они по-прежнему в обратной зависимости с уровнями сывороточного ПТГ, если бы пациенты с выраженным гиперпаратиреозом принимали кальцимитетики (которые действуют на рецепторы кальция в паращитовидных железах). Следует, однако, отметить, что исследования, в которых изучался потенциальный эффект магния на ПТГ, в лучшем случае предоставляют косвенные доказательства. Тем не менее может иметь место предположение о повышенном риске адинамической болезни кости, возникающей в связи с низкими уровнями ПТГ и повышенными концентрациями сывороточного магния. С другой стороны, количественные анализы иПТГ не могут являться особо хорошими методами для определения процесса обновления костной ткани у больных в терминальной стадии ХПН [79]. Важно, однако, отметить, что сильное истощение магния приводит к ингибированию секреции ПТГ, которая может быть восстановлена путем повышения

концентрации магния [72]. Очевидно, что именно в этой области следует проводить дальнейшие исследования для выяснения механизмов, с помощью

которых магний может повлиять на уровни ПТГ, особенно в таких распространенных условиях, как наличие у больных почечной недостаточности.

Влияние магния на костную ткань у больных уреимией

Около 55 % всего магния в организме приходится на костную ткань, но он представляет лишь незначительную ее часть (~0,5 %, или 14 г). Кальций и фосфат в виде гидроксиапатита составляет ~2700 г, или 90 % [80] (рис. 5). Вопросы, посвященные концентрации магния в костной и других тканях у больных с ХПН и у людей, не страдающих заболеваниями почек, рассматривались в различных исследованиях. Результаты исследования достаточно изменчивы. Например, в детальном исследовании Pellegrino и Biltz [80] между пациентами, страдающими уреимией ($n = 22$), и контрольной группой ($n = 32$) не было обнаружено различий в содержании магния как в трабекулярном, так и в кортикальном слоях кости, однако в первой группе было обнаружено снижение содержания кальция и карбонатов. В более позднем исследовании, проведенном в той же группе, уменьшение содержания кальция и карбонатов было подтверждено, однако одновременно также было обнаружено и увеличение концентрации фосфатов и магния [81]. Изменения в минеральном составе кости объяснялись сопутствующей потерей основного вещества кости и карбоната кальция, а также заменой карбоната кальция фосфатом [81]. Это мо-

— В целом исследование показало, что пациенты с более высокими уровнями сывороточного магния имеют более низкие уровни ПТГ.

жет отражать влияние ацидоза. Кроме того, в еще одной группе были обнаружены повышенные концентрации магния в трабекулярном и кортикальном слоях кости, в то же время отмечалось понижение концентрации кальция и повышение концентрации фосфора [82]. В противоположность этому другие исследователи обнаружили увеличение содержания как кальция, так и магния [83], и тем не менее некоторые обнаружили увеличение магния и в кортикальном, и в трабекулярном слоях кости на 50–66 % (во влажном и сухом весе соответственно) и не обнаружили никакой разницы в концентрациях кальция [84]. В том же исследовании значительно более высокая концентрация магния была обнаружена в миокарде, легких и коже больных уреимией по сравнению с контрольной группой (рис. 6). У пациентов, страдающих уреимией, которые в течение более длительного периода времени находились на ГД, было выявлено увеличение уровней сывороточного магния наряду с относительно высокой концентрацией магния в диализной жидкости.

Эти крайне различные результаты не должны быть расценены как неожиданные, учитывая множество факторов, влияющих на сывороточные уровни магния у больных с ХПН, находящихся на диализе. Уровни магния могут увеличиваться при чрезмерном потреблении лекарственных препаратов, содержащих магний (например, антацидов и слабительных), а также в случае применения диализата с высоким содержанием магния. Отрицательный магниевый баланс может быть вызван чрезмерным использованием диуретиков (у больных с легкой и умеренной ХПН) или снижением его абсорбции в желудочно-кишечном тракте (вследствие ацидоза и плохого питания и/или абсорбции) [85, 86]. На самом деле нормальный баланс магния или даже его

снижение у больных уреимией благодаря снижению потребления магния с пищей в сочетании с нарушениями кишечного всасывания магния, характерного при ХПН, не является необычным [36].

Роль магния в минерализации костной ткани и в патогенезе почечной остеодистрофии в последние годы является темой некоторых дебатов, и была выдвинута гипотеза о том, что магний непосредственно участвует в развитии остеомалации и/или почечной остеодистрофии [9, 85, 87–89]. Это, с одной стороны, происходит вследствие известного эффекта магния на Са-ЧР и, таким образом, его влияния на уровень ПТГ (как это упоминалось ранее в настоящей статье) и, с другой стороны, благодаря его способности предотвращать минерализацию и/или кальцификацию.

Только в двух небольших клинических исследованиях, в которых использовались терапевтические вмешательства магнием (в обоих исследованиях принимало участие < 10 пациентов с почечной недостаточностью) использовали биопсии кости для исследования вопроса о том, повлияли ли изменения в концентрации сывороточного магния на костную ткань. В одном исследовании пациентов перевели с гидроксида алюминия на гидроксид магния, используемого в качестве связующего материала, при одновременном снижении концентрации магния в диализате с 0,75 ммоль/л до 0,375 ммоль/л (уровень магния в сыворотке повысился с $0,96 \pm 0,20$ ммоль/л до $1,54 \pm 0,20$ ммоль/л) [90]. Спустя 8 и 20 месяцев лечения гистоморфометрия костной ткани не показала изменений в минерализации или формировании костной ткани. Во втором исследовании пациентов перевели с диализата, содержащего концентрацию магния 0,5 ммоль/л (1,0 мг-экв/л), на диализат с концентрацией магния 0,25 ммоль/л

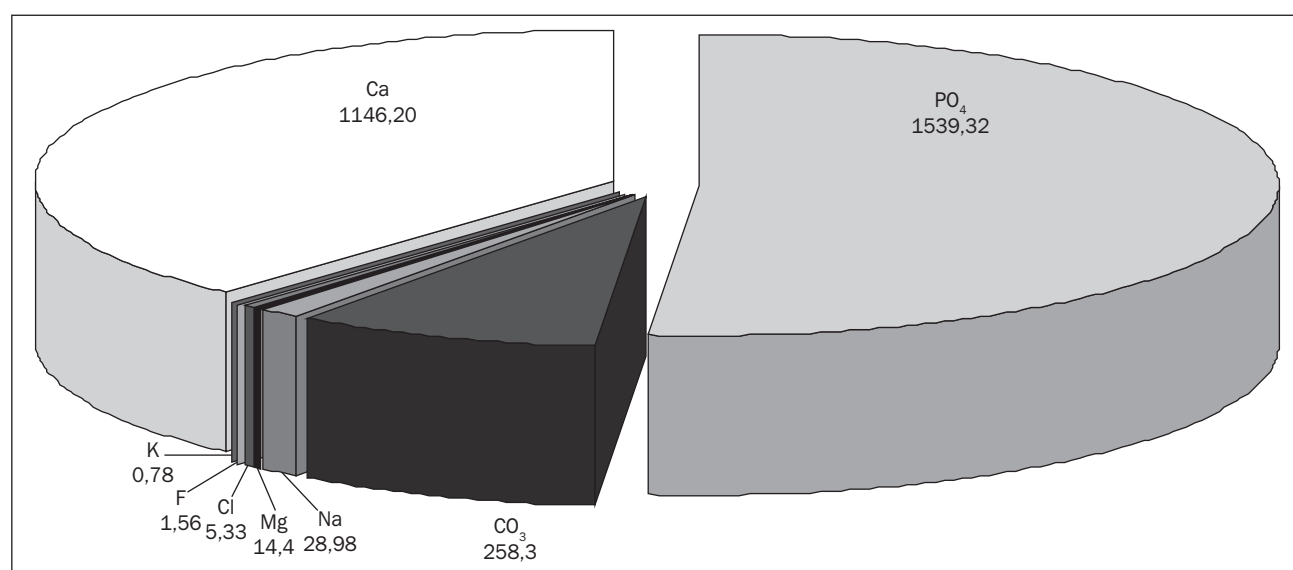


Рисунок 5. Состав костной ткани у здоровых людей (в граммах). Средние значения, полученные от образцов костной ткани, взятых у 109 пациентов, с использованием оценки Троттера для общей костной массы: 4459,9 г

(0,5 мг-экв/л), и сывороточные уровни магния у этих пациентов снизились с $1,24 \pm 0,15$ ммоль/л ($2,47 \pm 0,30$ мг-экв/л) до $1,03 \pm 0,60$ ммоль/л ($2,05 \pm 0,11$ мг-экв/л; $P < 0,02$) [89]. В данном исследовании результаты биопсии кости продемонстрировали уменьшение объема и поверхности костной ткани. Одной из причин таких противоречивых результатов, вероятно, может являться искажение, связанное с использованием алюминия. Более крупное и более позднее одномоментное поперечное углубленное экспериментальное исследование, которое было сосредоточено на изменении следов

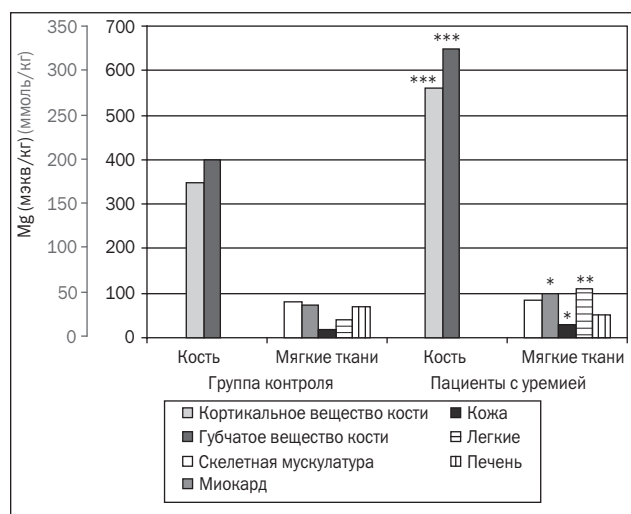


Рисунок 6. Содержание магния в костной и других тканях у больных, страдающих уреимией, по сравнению с контрольной группой [84]. Ткани были получены от 33 пациентов с ХПН и 11 пациентов, не страдавших уреимией, после их смерти. Двадцать пять больных с ХПН находились на диализе в течение ~23 месяцев, диализная жидкость у них содержала 1,3 мг-экв/л (0,65 ммоль/л) магния. Концентрация магния в плазме в среднем составляла $2,57 \pm 0,41$ мэкв/л ($1,29 \pm 0,21$ ммоль/л). Основная масса людей, входивших в контрольную группу, погибли в дорожно-транспортных происшествиях. Концентрация магния в их плазме в среднем составляла $1,57 \pm 0,08$ мэкв/л ($0,79 \pm 0,04$ ммоль/л). Образцы мягких тканей были высушены и обезжирены. Результат приведен в качестве миллиэквивалентов на килограмм обезжиренных сухих веществ. Для миокарда, кожи и легких у больных уреимией средние концентрации магния были значительно выше, и не было никакой разницы для скелетных мышц и печени. Костная ткань была обезжирена и затем высушена. Результаты представлены в виде миллиэквивалентов на килограмм сожженного веса. И хотя у пациентов, страдавших уреимией, содержание минеральных веществ в губчатом веществе кости было снижено на 8 %, а в кортикальном веществе кости — на 5 %, у больных уреимией по-прежнему имело место значительное увеличение содержания магния в костной ткани в пересчете на сухой вес (* — $P < 0,01$; ** — $P < 0,0005$; * — $P < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой) (2 мэкв/л = 1 ммоль/л) [84]**

металлов больных с ХПН и нахождении возможных связей с костными заболеваниями [91], не выявило более высокого абсолютного содержания магния в костной ткани у этих пациентов, хотя в сравнении с контрольной группой у них было найдено увеличение соотношения магния и кальция. В частности, взаимосвязи между содержанием костного магния и адинамической болезнью кости не наблюдалось.

В настоящее время роль магния в оказании влияния на костный метаболизм остается не до конца выясненной. Существует множество других факторов, таких как состояние витамина D, уровень ПТГ, концентрация кальция и фосфата, а также метаболический ацидоз, которые оказывают влияние на метаболизм и функции костной ткани [92]. Недавно исследуемые молекулы, такие как FGF-23, или факторы Klotho [93], такие как витамин K [94] и Gla-белок матрикса, для которого магний служит в качестве кофактора и/или модулятора [95], также могут играть важную роль в регулировании процесса обновления и минерализации костной ткани. Кроме того, вероятно, что магний имеет важное значение для деятельности пиррофосфатаз [96, 97], а сам пиррофосфат магния является субстратом для пиррофосфатаз [98]. Таким образом, присутствие магния в костной ткани необходимо, и дефицит магния может приводить к остеопорозу, поскольку он имеет решающее значение для регулирования функции остеобластов и остеокластов и их активности в костной ткани [99–101]. Кроме того, эпидемиологические исследования обнаруживают взаимосвязь между недостаточным употреблением магния с пищей и низкой костной массой и развитием остеопороза, а также имеются генетические причины гипомagneмии (которые приводят к низкой костной массе) и дефицита магния в моделях на животных (что связано с остеопенией и ломкостью костей) [100–102].

Список литературы

1. Saha H.H., Harmoinen A.P., Pasternack A.I. Measurement of serum ionized magnesium in CAPD patients // *Perit. Dial. Int.* 1997; 17: 347–352.
2. Massry S.G., Seelig M.S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia // *Clin. Nephrol.* 1977; 7: 147–153.
3. Mordes J.P., Wacker W.E. Excess magnesium // *Pharmacol. Rev.* 1977; 29: 273–300.
4. Lembcke B., Fuchs C. Magnesium load induced by ingestion of magnesium-containing antacids // *Contrib. Nephrol.* 1984; 38: 185–194.
5. Castelbaum A.R., Donofrio P.D., Walker F.O., Troost B.T. Laxative abuse causing hypermagnesemia, quadriplegia, and neuromuscular junction defect // *Neurology* 1989; 39: 746–747.
6. Krendel D.A. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission // *Semin. Neurol.* 1990; 10: 42–45.
7. De Baaij J.H.F., Joost G.J. et al. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease // *Clin. Kidney J.* 2012; 5 (Suppl. 1): i15–i24.
8. Graham L., Caesar J., Burgen A. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg 28 in man // *Metabolism* 1960; 9: 646–659.
9. Navarro-Gonzalez J.F., Mora-Fernandez C., Garcia-Perez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis // *Semin. Dial.* 2009; 22: 37–44.

10. Fine K.D., Santa Ana C.A., Porter J.L., Fordtran J.S. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements // *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 396-402.
11. Dewitte K., Dhondt A., Giri M. et al. Differences in serum ionized and total magnesium values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic patients: a cross-sectional study // *Diabetes Care* 2004; 27: 2503-2505.
12. Coburn J.W., Popovtzer M.M., Massry S.G., Kleeman C.R. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure // *Arch. Intern. Med.* 1969; 124: 302-311.
13. Massry S.G. Magnesium homeostasis in patients with renal failure // *Contrib. Nephrol.* 1984; 38: 175-184.
14. Schelling J.R. Fatal hypermagnesemia // *Clin. Nephrol.* 2000; 53: 61-65.
15. Zaman F., Abreo K. Severe hypermagnesemia as a result of laxative use in renal insufficiency // *South Med. J.* 2003; 96: 102-103.
16. Hardwick L.L., Jones M.R., Brautbar N., Lee D.B. Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate // *J. Nutr.* 1991; 121: 13-23.
17. Norman D.A., Fordtran J.S., Brinkley L.J. et al. Jejunal and ileal adaptation to alterations in dietary calcium: changes in calcium and magnesium absorption and pathogenetic role of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D // *J. Clin. Invest.* 1981; 67: 1599-1603.
18. Hendrix Z., Alcock N., Archibald R. Competition between Calcium, Strontium, and Magnesium for Absorption in the Isolated Rat Intestine // *Clin. Chem.* 1963; 12: 734-744.
19. O'Donnell J.M., Smith M.W. Uptake of calcium and magnesium by rat duodenal mucosa analysed by means of competing metals // *J. Physiol.* 1973; 229: 733-749.
20. Leichsenring J., Norris L., Lamison S. Magnesium metabolism in college women: observations on the effect of calcium and phosphorus intake levels // *J. Nutr.* 1951; 45: 477-485.
21. Heaton F., Parsons F. The metabolic effect of high magnesium intake // *Clin. Sci.* 1961; 21: 273-284.
22. Hutchison A., Wilkie M. Use of magnesium as a drug in chronic kidney disease // *Clin. Kidney J.* 2012; 5 (Suppl. 1): i62-i70.
23. Jahnhen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics // *Clin. Kidney J.* 2012; 5 (Suppl. 1): i3-i14.
24. Huijgen H.J., van Ingen H.E., Kok W.T., Sanders G.T. Magnesium fractions in serum of healthy individuals and CAPD patients, measured by an ion-selective electrode and ultrafiltration // *Clin. Biochem.* 1996; 29: 261-266.
25. Saha H., Harmoinen A., Karvonen A.L., Mustonen J., Pasternack A. Serum ionized versus total magnesium in patients with intestinal or liver disease // *Clin. Chem. Lab. Med.* 1998; 36: 715-718.
26. Kulpmann W.R., Rossler J., Brunkhorst R., Schuler A. Ionized and total magnesium serum concentrations in renal and hepatic diseases // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1996; 34: 257-264.
27. Truttmann A.C., Faraone R., Von Vigier R.O., Nuoffer J.M., Pfister R., Bianchetti M.G. Maintenance hemodialysis and circulating ionized magnesium // *Nephron* 2002; 92: 616-621.
28. Markell M.S., Altura B.T., Sarn Y. et al. Deficiency of serum ionized magnesium in patients receiving hemodialysis or peritoneal dialysis // *ASAIO J.* 1993; 39: M801-M804.
29. Saha H., Harmoinen A., Pietila K., Morsky P., Pasternack A. Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.* 1996; 46: 326-331.
30. Dewitte K., Dhondt A., Lameire N., Stockl D., Thienpont L.M. The ionized fraction of serum total magnesium in hemodialysis patients: is it really lower than in healthy subjects? // *Clin. Nephrol.* 2002; 58: 205-210.
31. Walser M. Magnesium metabolism // *Ergeb. Physiol.* 1967; 59: 185-296.
32. Gonella M., Betti G., Buzzigoli G., Bartolini V. The relationship between hematocrit and erythrocyte magnesium concentration in patients on regular hemodialysis // *Nephron* 1979; 24: 134-137.
33. Huijgen H.J., Sanders R., van Olden R.W., Klous M.G., Gaffar F.R., Sanders G.T. Intracellular and extracellular blood magnesium fractions in hemodialysis patients; is the ionized fraction a measure of magnesium excess? // *Clin. Chem.* 1998; 44: 639-648.
34. Pietrzak I., Bladek K., Bulikowski W. Comparison of magnesium and zinc levels in blood in end stage renal disease patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis // *Magnes. Res.* 2002; 15: 229-236.
35. Dlugaszek M., Szopa M., Rzeszutowski J., Karbowski P. Magnesium, calcium and trace elements distribution in serum, erythrocytes, and hair of patients with chronic renal failure // *Magnes. Res.* 2008; 21: 109-117.
36. Mountokalakis T.D. Magnesium metabolism in chronic renal failure // *Magnes. Res.* 1990; 3: 121-127.
37. Katopodis K.P., Kolioussi E.L., Andrikos E.K., Pappas M.V., Elisaf M.S., Siamopoulos K.C. Magnesium homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: role of the dialysate magnesium concentration // *Artif. Organs.* 2003; 27: 853-857.
38. Rippe B., Venturoli D. Optimum electrolyte composition of a dialysis solution // *Perit. Dial. Int.* 2008; 28 (Suppl. 3): S131-S136.
39. Blumenkrantz M.J., Kopple J.D., Moran J.K., Coburn J.W. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Kidney Int.* 1982; 21: 849-861.
40. Hutchison A.J., Merchant M., Boulton H.F., Hinchcliffe R., Gokal R. Calcium and magnesium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 1.25 mmol/L calcium, 0.25 mmol/L magnesium dialysis fluid // *Perit. Dial. Int.* 1993; 13: 219-223.
41. Eddington H., Hurst H., Ramli M.T., Speake M., Hutchison A.J. Calcium and magnesium flux in automated peritoneal dialysis // *Perit. Dial. Int.* 2009; 29: 536-541.
42. Hutchison A.J., Were A.J., Boulton H.F., Mawer E.B., Laing I., Gokal R. Hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hyperphosphataemia and hyperaluminiaemia in CAPD: improvement in serum biochemistry by reduction in dialysate calcium and magnesium concentrations // *Nephron.* 1996; 72: 52-58.
43. Ryan M.F. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview // *Ann. Clin. Biochem.* 1991; 28(Pt 1): 19-26.
44. Tattersall J.E., Dick C., Doyle S., Greenwood R.N., Farrington K. Alkalosis and hypomagnesaemia: unwanted effects of a low-calcium CAPD solution // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 258-262.
45. Ejaz A.A., McShane A.P., Gandhi V.C., Leehey D.J., Ing T.S. Hypomagnesemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients dialyzed with a low-magnesium peritoneal dialysis solution // *Perit. Dial. Int.* 1995; 15: 61-64.
46. Amirmokri P., Morgan P., Bastani B. Intra-peritoneal administration of potassium and magnesium: a practical method to supplement these electrolytes in peritoneal dialysis patients // *Ren. Fail.* 2007; 29: 603-605.
47. Gonella M., Buzzigoli G., Bencivelli W., Bartolini V., Betti G. The determination of whole blood magnesium concentration in uremics on chronic dialysis // *Nephron* 1981; 28: 88-89.
48. Nilsson P., Johansson S.G., Danielson B.G. Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium // *Nephron* 1984; 37: 25-29.
49. Navarro J.F., Mora C., Jimenez A., Torres A., Macia M., Garcia J. Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 43-48.
50. Kelber J., Slatopolsky E., Delmez J.A. Acute effects of different concentrations of dialysate magnesium during high-efficiency dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 453-460.
51. Passlick-Deetjen J., Wang W. Magnesium and mortality risk in hemodialysis patients. 2010. Munich, Germany, European Renal Association (ERA) and European Dialysis and Transplant Association (EDTA), XLVII Congress, 25-28 June, Presentation
52. Kyriazis J., Kalogeropoulou K., Bilirakis L. et al. Dialysate magnesium level and blood pressure // *Kidney Int.* 2004; 66: 1221-1231.
53. Jefferies H.J., McIntyre C.W. Use of High Magnesium Dialysate Does Not Abrogate Intradialytic Haemodynamic Instability or Haemodialysis-Induced Myocardial Stunning // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (Suppl.): 223ATH-PO490.
54. Eisenman K., Holley J.L. A higher magnesium dialysate concentration treats hypomagnesemia // *Perit. Dial. Int.* 2005; 25: 604-605.

55. Portale A.A., Morris R.C. Jr. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency // *Miner. Electrolyte Metab.* 1991; 17: 211-220.
56. Kumar R., Thompson J.R. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 216-224.
57. Nakai K., Komaba H., Fukagawa M. New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // *J. Nephrol.* 2010; 23: 619-625.
58. Silver J., Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid glands // *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 2241-2245.
59. Massry S.G., Coburn J.W., Kleeman C.R. Evidence for suppression of parathyroid gland activity by hypermagnesemia // *J. Clin. Invest.* 1970; 49: 1619-1629.
60. Ferment O., Garnier P.E., Touitou Y. Comparison of the feedback effect of magnesium and calcium on parathyroid hormone secretion in man // *J. Endocrinol.* 1987; 113: 117-122.
61. Brown E.M. Extracellular Ca_{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca_{2+} and other ions as extracellular (first) messengers // *Physiol. Rev.* 1991; 71: 371-411.
62. Cholest I.N., Steinberg S.F., Tropper P.J., Fox H.E., Segre G.V., Bilezikian J.P. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects // *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1221-1225.
63. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D. et al. Cloning and characterization of an extracellular $Ca(2+)$ -sensing receptor from bovine parathyroid // *Nature* 1993; 366: 575-580.
64. Chang W., Pratt S., Chen T.H., Nemeth E., Huang Z., Shoback D. Coupling of calcium receptors to inositol phosphate and cyclic AMP generation in mammalian cells and *Xenopus laevis* oocytes and immunodetection of receptor protein by regionspecific antipeptide antisera // *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13: 570-580.
65. Ruat M., Snowman A.M., Hester L.D., Snyder S.H. Cloned and expressed rat Ca_{2+} -sensing receptor // *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 5972-5975.
66. Miki H., Maercklein P.B., Fitzpatrick L.A. Effect of magnesium on parathyroid cells: evidence for two sensing receptors or two intracellular pathways? // *Am. J. Physiol.* 1997; 272: E1-E6.
67. Anast C.S., Mohs J.M., Kaplan S.L., Burns T.W. Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency // *Science* 1972; 177: 606-608.
68. Duran M.J., Borst G.C. III, Osborne R.C., Eil C. Concurrent renal hypomagnesemia and hypoparathyroidism with normal parathormone responsiveness // *Am. J. Med.* 1984; 76: 151-154.
69. Mennes P., Rosenbaum R., Martin K., Slatopolsky E. Hypomagnesemia and impaired parathyroid hormone secretion in chronic renal disease // *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 206-209.
70. Quitterer U., Hoffmann M., Freichel M., Lohse M.J. Paradoxical block of parathormone secretion is mediated by increased activity of G alpha subunits // *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 6763-6769.
71. Vetter T., Lohse M.J. Magnesium and the parathyroid // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11: 403-410.
72. Mahaffee D.D., Cooper C.W., Ramp W.K., Ontjes D.A. Magnesium promotes both parathyroid hormone secretion and adenosine 3',5'-monophosphate production in rat parathyroid tissues and reverses the inhibitory effects of calcium on adenylatecyclase // *Endocrinology* 1982; 110: 487-495.
73. Sanchez C., Lopez-Barea F., Sanchez-Cabezudo J. et al. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1587-1593.
74. Wei M., Esbaei K., Bargman J.M., Oreopoulos D.G. Inverse correlation between serum magnesium and parathyroid hormone in peritoneal dialysis patients: a contributing factor to adynamic bone disease? // *Int. Urol. Nephrol.* 2006; 38: 317-322.
75. Pletka P., Bernstein D.S., Hampers C.L., Merrill J.P., Sherwood L.M. Relationship between magnesium and secondary hyperparathyroidism during long-term hemodialysis // *Metabolism* 1974; 23: 619-630.
76. Parsons V., Papapoulos S.E., Weston M.J., Tomlinson S., O'Riordan J.L. The long-term effect of lowering dialysate magnesium on circulating parathyroid hormone in patients on regular haemodialysis therapy // *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 93: 455-460.
77. Navarro J.F., Mora C., Macia M., Garcia J. Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* 1999; 19: 455-461.
78. Cho M.S., Lee K.S., Lee Y.K. et al. Relationship between the serum parathyroid hormone and magnesium levels in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients using lowmagnesium peritoneal dialysate // *Korean J. Intern. Med.* 2002; 17: 114-121.
79. Herberth J., Monier-Faugere M.C., Mawad H.W. et al. The five most commonly used intact parathyroid hormone assays are useful for screening but not for diagnosing bone turnover abnormalities in CKD-5 patients // *Clin. Nephrol.* 2009; 72: 5-14.
80. Pellegrino E.D., Biltz R.M. The composition of human bone in uremia. Observations on the reservoir functions of bone and demonstration of a labile fraction of bone carbonate // *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 397-418.
81. Pellegrino E.D., Biltz R.M., Letteri J.M. Inter-relationships of carbonate, phosphate, monohydrogen phosphate, calcium, magnesium and sodium in uraemic bone: comparison of dialysed and non-dialysed patients // *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977; 53: 307-316.
82. Alfrey A.C., Miller N.L. Bone magnesium pools in uremia // *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 3019-3027.
83. Berlyne G.M., Ben-Ari J., Szwarcberg J., Kaneti J., Danovitch G.M., Kaye M. Increase in bone magnesium content in renal failure in man // *Nephron.* 1972; 9: 90-93.
84. Contiguglia S.R., Alfrey A.C., Miller N., Butkus D. Total-body magnesium excess in chronic renal failure // *Lancet* 1972; 1: 1300-1302.
85. Druke T. Does magnesium excess play a role in renal osteodystrophy? // *Contrib. Nephrol.* 1984; 38: 195-204.
86. Kanbay M., Goldsmith D., Uyar M.E., Turgut F., Covic A. Magnesium in chronic kidney disease: challenges and opportunities // *Blood Purif.* 2010; 29: 280-292.
87. Brautbar N., Gruber H.E. Magnesium and bone disease // *Nephron* 1986; 44: 1-7.
88. Brunner F.P., Thiel G. Re: the use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance haemodialysis // *Nephron* 1982; 32: 266.
89. Gonella M., Ballanti P., Della R.C. et al. Improved bone morphology by normalizing serum magnesium in chronically hemodialyzed patients // *Miner. Electrolyte Metab.* 1988; 14: 240-245.
90. Moriniere P., Vinatier I., Westeel P.F. et al. Magnesium hydroxide as a complementary aluminium-free phosphate binder to moderate doses of oral calcium in uraemic patients on chronic haemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralisation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1988; 3: 651-656.
91. D'Haese P.C., Couettenye M.M., Lamberts L.V. et al. Aluminium, iron, lead, cadmium, copper, zinc, chromium, magnesium, strontium, and calcium content in bone of end-stage renal failure patients // *Clin. Chem.* 1999; 45: 1548-1556.
92. Vaporean M.L., Van stone J.C. Dialysate magnesium 6(1) (Seminars in dialysis), 1993; 46-51.
93. Suzuki H., Amizuka N., Oda K., Noda M., Ohshima H., Maeda T. Histological and elemental analyses of impaired bone mineralization in klotho-deficient mice // *J. Anat.* 2008; 212: 275-285.
94. Amizuka N., Li M., Maeda T. The interplay of magnesium and vitamin K2 on bone mineralization // *Clin. Calcium.* 2005; 15: 57-61.
95. Nakatani S., Mano H., Ryanghyok I.M., Shimizu J., Wada M. Excess magnesium inhibits excess calcium-induced matrix-mineralization and production of matrix gla protein (MGP) by ATDC5 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 348: 1157-1162.
96. Kesselring K., Siebert G. [Properties of a soluble inorganic pyrophosphatase from rat liver cell nuclei] // *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 1967; 348: 585-598.
97. Baykov A.A., Shestakov A.S. Two pathways of pyrophosphate hydrolysis and synthesis by yeast inorganic pyrophosphatase // *Eur. J. Biochem.* 1992; 206: 463-470.
98. Zyryanov A.B., Shestakov A.S., Lahti R., Baykov A.A. Mechanism by which metal cofactors control substrate specificity in pyrophosphatase // *Biochem. J.* 2002; 367: 901-906.

99. Roy M.E., Nishimoto S.K. Matrix Gla protein binding to hydroxyapatite is dependent on the ionic environment: calcium enhances binding affinity but phosphate and magnesium decrease affinity // *Bone* 2002; 31: 296-302.

100. Abed E., Moreau R. Importance of melastatin-like transient receptor potential 7 and magnesium in the stimulation of osteoblast proliferation and migration by platelet-derived growth factor // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009; 297: C360-C368.

101. Rude R.K., Singer F.R., Gruber H.E. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency // *J. Am. Coll. Nutr.* 2009; 28: 131-141.

102. Rude R.K., Kirchen M.E., Gruber H.E., Meyer M.H., Luck J.S., Crawford D.L. Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: uncoupling of bone formation and bone resorption // *Magnesium Res.* 1999; 12: 257-267.

Перевод с англ. П. Огилюк
Оригінал статті опублікован
в *Clin. Kidney J.*, 2012, 5 [Suppl. 1], i39-i51.

Получено 13.01.14 □

John Cunningham¹, Mariano Rodríguez², Piergiorgio Messa³

¹UCL Centre for Nephrology Royal Free, University College London Medical School, London, UK,

²Nephrology Service, IMIBIC, University Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain

³Primario Divisione di Nefrologica e Emodialisi-Croff, Milano, Italy

John Cunningham¹, Mariano Rodríguez², Piergiorgio Messa³

¹UCL Centre for Nephrology Royal Free, University College London Medical School, London, UK

²Nephrology Service, IMIBIC, University Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain

³Primario Divisione di Nefrologica e Emodialisi-Croff, Milano, Italy

МАГНІЙ ПРИ ХРОНІЧНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ 3-ї ТА 4-ї СТАДІЇ І В ДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ

Резюме. Нирки відіграють життєво важливу роль у гомеостазі магнію, і хоча циркуляція магнію в нирках є процесом, що добре адаптується до різних умов, при значному зниженні функції нирок ця здатність погіршується. При помірно вираженій хронічній нирковій недостатності (ХНН) збільшення фракційної екскреції магнію багато в чому компенсує зниження швидкості клубочкової фільтрації для підтримки нормального рівня магнію в сироватці крові. Проте при більш вираженій ХНН (коли кліренс креатиніну знижується менше 30 мл/хв) цей компенсаторний механізм стає неадекватним; виражена гіпермагніємія частіше розвивається в пацієнтів із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв. Кальцій і магній, що надходять із їжею, можуть впливати на всмоктування один одного в кишечнику. Хоча результати даного процесу суперечливі, при цьому вплив вітаміну D на абсорбцію магнію в кишечнику є трохи невизначеним. У пацієнтів, які перебувають на діалізі, був досліджений вплив різних концентрацій магнію й кальцію в діалізаті при гомотрансплантації (ГД) і перитонеальному діалізі (ПД). Результати показують, що в цілому застосування діалізату, що містить 0,75 ммоль/л магнію, імовірно, може призвести до слабкої гіпермагніємії; діалізат, концентрація магнію в якому становить 0,5 ммоль/л, є невідзначеним щодо рівня сироваткового магнію; у той час як при використанні діалізату, концентрація магнію в якому становить 0,2 і 0,25 ммоль/л, рівень магніємії залишається в основному в межах норми, з невеликою схильністю до гіпомангніємії. У той час як концентрація магнію в діалізаті є однією з основних детермінант балансу магнію в пацієнтів, які перебувають на ГД або ПД, також важливу роль відіграють й інші фактори, такі як харчування й медикаментозна терапія (наприклад, застосування проносних або антацидних препаратів). Також у даному огляді розглянутий вплив магнію на рівні паратиреоїдного гормону (ПТГ) у діалітичних хворих. Хоча різні дослідження показали, що пацієнти з більш високими сироватковими концентраціями магнію, як правило, мають більш низькі рівні ПТГ, багато з них мають методологічні обмеження. Ми також розглянемо питання, що стосуються взаємодії магнію й кісткової тканини в пацієнтів з уремією.

Ключові слова: кісткова тканина; ХНН, гомотрансплантація; магнійвмісний діалізат; діуретики; магній; харчові добавки, що містять магній; перитонеальний діаліз.

MAGNESIUM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 3 AND 4 AND IN DIALYSIS PATIENTS

Summary. The kidney has a vital role in magnesium homeostasis and, although the renal handling of magnesium is highly adaptable, this ability deteriorates when renal function declines significantly. In moderate chronic kidney disease (CKD), increases in the fractional excretion of magnesium largely compensate for the loss of glomerular filtration rate to maintain normal serum magnesium levels. However, in more advanced CKD (as creatinine clearance falls < 30 mL/min), this compensatory mechanism becomes inadequate such that overt hypermagnesaemia develops frequently in patients with creatinine clearances < 10 mL/min. Dietary calcium and magnesium may affect the intestinal uptake of each other, though results are conflicting, and likewise the role of vitamin D on intestinal magnesium absorption is somewhat uncertain. In patients undergoing dialysis, the effect of various magnesium and calcium dialysate concentrations has been investigated in haemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD). Results generally show that dialysate magnesium, at 0.75 mmol/L, is likely to cause mild hypermagnesaemia, results for a magnesium dialysate concentration of 0.5 mmol/L were less consistent, whereas serum magnesium levels were mostly normal to hypomagnesaemic when 0.2 and 0.25 mmol/L were used. While dialysate magnesium concentration is a major determinant of HD or PD patients' magnesium balance, other factors such as nutrition and medications (e.g. laxatives or antacids) also play an important role. Also examined in this review is the role of magnesium on parathyroid hormone (PTH) levels in dialysis patients. Although various studies have shown that patients with higher serum magnesium tend to have lower PTH levels, many of these suffer from methodological limitations. Finally, we examine the complex and often conflicting results concerning the interplay between magnesium and bone in uraemic patients. Although the exact role of magnesium in bone metabolism is unclear, it may have both positive and negative effects, and it is uncertain what the optimal magnesium levels are in uraemic patients.

Key words: bone, CKD, haemodialysis, dialysate magnesium, diuretics, magnesium, magnesium supplements, peritoneal dialysis.