



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

O. Susla¹, M. Shved¹, Z. Litovkina¹, I. Yakubyshyna¹,
O. Sydorenko¹, O. Pervozvanska², O. Zinko³, L. Logoyda¹

doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.10

Magnesium deficiency and cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease: A critical view of the problem

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²Chernivtsi City Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

³Private Medical Practice, Warsaw, Poland

Citation:

Susla O, Shved M, Litovkina Z, Yakubyshyna I, Sydorenko O, Pervozvanska O, et al. Magnesium deficiency and cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease: A critical view of the problem. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):90-103. doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.10.

Article history:

Received June 01, 2026

Received in revised form

July 13, 2026

Accepted July 14, 2026

Abstract. Based on current world science data, the potential pathogenetic role of magnesium (Mg) deficiency in cardiovascular calcification processes in chronic kidney disease (CKD) can be confirmed. It has been determined that Mg deficiency can lead to ectopic calcification by affecting the formation of hydroxyapatite crystals, calciprotein particles, and the osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells, and that the direct and indirect effects of Mg are closely associated with endothelial damage/dysfunction. It has been shown that the pathogenetic and integrative significance of Mg deficiency is observed at all stages of the cardiorenal continuum; it takes an active part in the development of arrhythmias, sudden coronary death, manifestations of heart failure, and is one of the key elements in the complex mechanism of cardiac dysfunction and atherosclerosis. It is concluded that large-scale randomized controlled trials are warranted to definitively assess the efficacy and safety of correcting Mg deficiency as a potential tool for slowing the progression of ectopic calcification, reducing cardiovascular risk, and improving prognosis in CKD patients.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular calcification, cardiovascular continuum, magnesium deficiency, pathogenesis, treatment, prognosis.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

© O. Susla, M. Shved, Z. Litovkina, I. Yakubyshyna, O. Sydorenko,
O. Pervozvanska, O. Zinko, L. Logoyda, 2026.

Correspondence should be addressed to Oleksandr Susla: oleksandrsusla@ukr.net



© Сусла О., Швед М., Літовкіна З., Якубишина І., Сидоренко О., Первозванська О., Зінько О., Логойда Л., 2026

УДК: 616.61-036.12:616.13/14-003.84:616.391:546.46(048.8)

О. Сусла¹, М. Швед¹, З. Літовкіна¹, І. Якубишина¹, О. Сидоренко¹,
О. Первозванська², О. Зінько³, Л. Логойда¹

Дефіцит магнію і кардіоваскулярна кальцифікація у хворих на хронічну хворобу нирок: критичний погляд на проблему

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

²КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» ЧМР, Чернівці, Україна

³Приватна медична практика, Варшава, Польща

Резюме. Узагальнення даних світової науки дозволяють на сьогодні стверджувати про потенційну патогенетичну роль дефіциту магнію (Mg) в процесах кардіоваскулярної кальцифікації при хронічній хворобі нирок (ХХН). Визначено, що нестача Mg може призводити до ектопічної кальцифікації шляхом впливу на формування кристалів гідроксиапатиту, частинок кальційпротеїну та остеогенну диференціацію гладком'язових клітин судин, причому прямі та непрямі ефекти Mg тісно асоційовані з ушкодженням/дисфункцією ендотелію. Показано, що патогенетичне та інтегративне значення дефіциту Mg відстежується на усіх етапах кардіоренального континууму; він бере активну участь у розвитку аритмій, раптової коронарної смерті, маніфестації серцевої недостатності та є одним із ключових елементів у складному механізмі серцевої дисфункції та атеросклерозу. Зроблено висновок про доцільність проведення масштабних рандомізованих контрольованих досліджень щодо остаточної оцінки ефективності та безпечності усунення дефіциту Mg як потенційного інструменту сповільнення прогресування ектопічної кальцифікації, зменшення серцево-судинного ризику та покращення прогнозу у хворих на ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, кардіоваскулярна кальцифікація, серцево-судинний континуум, дефіцит магнію, патогенез, лікування, прогноз.

Вступ. Упродовж останніх років при хронічній хворобі нирок (ХХН) активно досліджують роль дефіциту магнію (Mg) в механізмах атеросклеротичного ушкодження, ендотеліальної дисфункції (ЕД), хронічного запалення, інсулінорезистентності (ІР), артеріальної жорсткості, ектопічної кальцифікації, розвитку кардіоваскулярної патології [1-8]. Доведено, що гіпомагніємія є важливим чинником прогресування ХХН [3, 9], предиктором загальної і серцево-судинної смертності у хворих, які отримують гемодіалізне (ГД) лікування [5, 10]. Дефіцит Mg у пацієнтів із діабетичною нефропатією (ДН) погіршує вуглеводний обмін, утилізацію глюкози, глікемічний статус, скоротливість міокарда, сприяє виникненню шлуночкових аритмій, інтрадіалізної гемодинамічної нестабільності [11].

Кардіоваскулярна кальцифікація, асоційована з гіпомагніємією [1, 12, 13], є серйозним ускладненням ХХН, складовою синдрому мінеральних і кісткових порушень (ХХН-МКП) та, за цих умов, сурогатним маркером серцево-судинних захворювань [14]. Визначено, що Mg через прямі і непрямі механізми може активно втручатись у процеси

ектопічної кальцифікації при ХХН [1-3]; усунення дефіциту Mg попереджує та послаблює судинну кальцифікацію в дослідженнях *in vitro* та на тваринних моделях [1, 3, 8, 13, 15-22]. Проте, результати двох великих клінічних проспективних рандомізованих контрольованих досліджень, проведених у Японії [23] та Норвегії і Данії [4], щодо сповільнення прогресування кальцифікації коронарних артерій (ККА) під впливом солей Mg у пацієнтів із недіалізною ХХН демонструють суперечливий характер.

Позитивний вплив Mg карбонату як фосфатзв'язувального засобу на процеси кардіоваскулярної кальцифікації у хворих, яких лікують ГД, показано в окремих невеликих інтервенційних втручаннях [24, 25]. Крім того, при діалізо-залежній ХХН у лімітованій кількості праць [26-28] встановлено ефективність приймання добавок Mg щодо прогресування атеросклерозу та покращення метаболічного профілю. Разом із тим, у нещодавно проведених пілотних дослідженнях [28-32] зроблено акцент не на вивченні динаміки ектопічної кальцифікації як проміжної чи кінцевої точки лікування, а на оцінці клінічно значущих наслідків, параметрах судинної функції і кальцифікації, маркерах ХХН-МКП, показниках запалення внаслідок ефектів збільшення концентрації Mg у діалізовому розчині як головної опції усунення дефіциту Mg у пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю (ТНН). Цікавим є й те, що наявність цукрово-

Oleksandr Susla
oleksandrsusla@ukr.net

го діабету (ЦД) може модифікувати протективний вплив Mg на судинну кальцифікацію при ХХН [33].

Цей огляд узагальнює дані світової науки щодо патогенетичної ролі дефіциту Mg в механізмах кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, його участі в серцево-судинному континуумі та оцінки потенційних шляхів і способів корекції гіпомагніємії для покращення прогнозу у недіалізних і ГД-пацієнтів.

Гомеостаз Mg в нормі та у хворих на ХХН. Гомеостаз Mg включає надходження мінералу з їжею, всмоктування в шлунково-кишковому тракті, поглинання та вивільнення з кістки та м'яких тканин, переміщення між внутрішньо- та позаклітинними компартментами, а також ниркова екскреція [1, 2, 18]. Доведено, що нирки відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу Mg у живому організмі. За нормальних умов, одна третина вільного Mg реабсорбується парацелюлярно в проксимальних звивистих каналцях із подальшим активним зворотним всмоктуванням близько 60% профільтрованого Mg у товстій висхідній петлі Генле через транзиторий рецепторний потенціал двовалентного катіонного каналу меластатину 6/7 (TRPM6/7) та міжклітинний простір за допомогою клаудинів [1, 15]. Потрапивши в клітину, Mg надходить у кровоплин через Mg/Na антипортер, циклін та деякі медіаторні шляхи, використовуючи електрохімічний градієнт Na, що генерується Na-K АТФазою. Решта Mg реабсорбується через апікальну мембрану в дистальному звивистому каналці за допомогою тих самих механізмів, що й у товстій висхідній петлі Генле [1]. Цікаво, що активність TRPM7 може знижуватись завдяки високим концентраціям внутрішньо- та позаклітинного Mg, а також Mg-АТФ [1]; на експресію TRPM6 у клітинах нирок впливають такі засоби, як імуносупресанти, деякі нейротропи та антипсихотичні препарати, так само як і 17- β естрадіол, що підтверджено експериментальними дослідженнями [1, 18]. Характерним є й те, що суттєвий негативний вплив на Mg баланс у загальній популяції має ЦД [1, 34].

Незважаючи на знижену функцію нирок, гіпомагніємія не є рідкісним явищем у пацієнтів із недіалізною ХХН; поширеність дефіциту Mg навіть при ХХН 4-5 стадій складає близько 15% [1, 3]. Канальцева дисфункція та/або інтерстиціальний фіброз можуть відігравати ключову роль у розвитку гіпомагніємії в умовах ХХН, що порушує канальцеву реабсорбцію Mg. На ранніх стадіях ХХН збільшення фракційної екскреції Mg компенсує зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) таким чином, що сироваткова концентрація Mg при незмінному споживанні їжі може підтримуватися в межах норми протягом тривалого часу. На пізніх стадіях ХХН збільшення фракційної екскреції Mg є недостатнім, і його рівень у сироватці крові, як правило, підвищується, особливо якщо ШКФ сягає нижче 10 мл/хв на 1,73 м² [20]. У хворих із ТНН, для яких характерна гіпомагніємія, екскре-

ція Mg стає залежною від діалізного кліренсу [1]. ГД із концентрацією Mg у діалізаті 0,75 ммоль/л зазвичай призводить до стабільного рівня Mg у сироватці крові в діапазоні від 1,10 до 1,21 ммоль/л [20]. Водночас, вміст Mg у діалізованому розчині 0,50 ммоль/л, як правило, знижує сироватковий вміст Mg під час ГД, а післядіалізні рівні зазначеного катіону у більшості пацієнтів знаходяться в межах від 0,67 до 1,09 ммоль/л [2]. Згідно з даними мета-аналізу [10], гіпомагніємія з пороговим значенням Mg 1,028 ммоль/л у сироватці крові вірогідно корелювала зі збільшеним ризиком серцево-судинної смертності серед ГД-хворих.

Гомеостаз Mg у хворих на ХХН залежить від різних ендогенних факторів, включаючи рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ), інсуліну, альдостерону та естрогену [1, 2, 18]. Крім того, дефіцит Mg при ХХН може бути зумовлений впливом цілої низки зовнішніх чинників, а саме: прийманням інгібіторів протонної помпи, діуретиків, призначенням дієти з низьким вмістом K, менеджментом гіперкаліємії полістиролсульфонатом Na, застосуванням діалізного розчину з низьким вмістом Mg [2, 18], а також наявністю ЦД [1, 34].

На сьогодні Mg баланс *in vivo* головним чином оцінюють за його концентрацією у сироватці крові, вмістом у еритроцитах та кількістю ниркової екскреції [35]. У нещодавньому дослідженні Møller та співавт. [36] установили, що сироватковий рівень Mg не характеризується жодними відхиленнями протягом доби як у здорових волонтерів, так і у хворих на ХХН, тоді як екскреція Mg із сечею демонструє добові варіації, що, імовірно, пов'язано з тимчасовим збільшенням вмісту Mg у організмі внаслідок споживання їжі. Вважають [2, 35], що концентрація загального Mg у сироватці крові є не зовсім надійним біомаркером загального статусу Mg, оскільки не віддзеркалює внутрішньоклітинний вміст Mg, а рівень іонізованого Mg є фізіологічно активною фракцією зазначеного макроелемента [3]. З іншого боку, у великому популяційному когортному дослідженні нідерландські вчені показали чіткий кореляційний зв'язок між вмістом Mg у еритроцитах та сироватковою концентрацією Mg, а також його добовою екскрецією [2]. Цікаво, що співвідношення іонізованого до загального Mg у ГД-пацієнтів є достовірно нижчим (51 vs. 63%) порівняно з недіалізними, причому, на думку Sakaguchi [3], при ТНН доцільно досягати легкої гіпермагніємії, щоб підтримувати рівень іонізованого Mg в межах референтних значень і покращити прогноз. Діапазон Mg у сироватці крові базується на поширених концентраціях Mg у загальній популяції та зазвичай встановлюється на рівні 0,70-1,05 ммоль/л [2].

Новим і простим інструментом оцінки загального статусу Mg у людському організмі є впровадження в клінічну практику так званої "Шкали виснаження магнію" (MDS, Magnesium Depletion

Score), яка розроблена для прогнозування дефіциту Mg, та повністю враховує патофізіологічні фактори, що впливають на здатність реабсорбції Mg в нирках [35, 37]. Вищі значення MDS тісно пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних подій, смертності при ХХН, діабетичної ретинопатії та остеопорозу [37]. Нещодавно встановили [35], що рівень MDS асоціюється з підвищеним ризиком кальцифікації черевної аорти серед дорослих осіб у США. Більше того, у зазначеній популяції показник MDS валідований як предиктор системного запалення та серцево-судинної смертності. Разом із тим, рутинне застосування MDS як проксі внутрішньоклітинної концентрації Mg у контексті кардіоваскулярної кальцифікації у хворих на ХХН вимагає на сьогодні зрозумілих відповідей на проблемні питання.

Mg і синдром ХХН-МКП. Інтригуюча роль Mg при ХХН-МКП полягає у реалізації наступних його фізіологічних ефектів: 1) пригнічення остеогенної диференціації гладком'язових клітин (ГМК) судин; 2) ослаблення ЕД та експресії кісткового морфогенетичного білка-2 (BMP-2); 3) попередження дозрівання вторинних форм частинок кальційпротеїну; 4) зв'язування фосфатів (P) у кишечнику; 5) пригнічення секреції ПТГ; 6) попередження мінералізації кісткової тканини; 7) стимуляція остеобласної активності [1, 38].

Mg і ектопічна кальцифікація. На сьогодні доказова база щодо участі Mg як у активних, так і пасивних механізмах формування та прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН неухильно збільшується [1-4, 8, 12-18, 20, 22, 23, 31, 39-41]. Диференціація ГМК судин до остеогенного фенотипу відбувається шляхом залучення TRPM7, активність якого модулюється Mg [1, 18, 34]; на внутрішньоклітинному рівні поглинання Mg TRPM7 пригнічує Wnt/ β -катеніновий сигналінг, який, як відомо, регулює гени, що сприяють остеогенній трансформації ГМК. Mg запобігає фосфатіндукованій кальцифікації гладком'язових елементів аорти людини [1], підвищує експресію таких протикальцифікуючих факторів, як остеокальцин, BMP-7 та матриксий Gla-протеїн (MGP) у медіальному шарі артерій шурів [1]. Крім того, Mg попереджує остеогенну диференціацію ГМК судин, зумовлену високим рівнем P, активуючи кальційчутливі рецептори, зменшуючи продукцію ПТГ та попереджуючи надходження іонізованого Са до клітин [13]. Модуляція мРНК є ще одним потенційним механізмом, коли Mg при ХХН протидіє порушеній експресії специфічних мРНК (тобто 30b, 133a та 143), стимульованих гіперфосфатемією, сприяючи гальмуванню ектопічної кальцифікації [18].

До прямих позитивних ефектів Mg щодо судинної кальцифікації в умовах ХХН відносять його вплив на формування кристалів гідроксиапатиту та вторинних або кристалічних частинок кальційп-

ротеїну [1]. Встановили [20], що Mg шляхом заміщення кальцію (Ca) у кристалах гідроксиапатиту з генерацією магнієвмісних Ca-P сполук вітлокітового типу та пригнічення дозрівання гідроксиапатиту в позаклітинному просторі обмежує кальцифікацію ГМК судин у експерименті, причому ключовим фактором у процесах нуклеації може бути зменшення гідролізу екстрацелюлярної АТФ. Важливо, Mg перешкоджає активності генів, які асоційовані з матриксною мінералізацією, зокрема лужної фосфатази та остеокальцину. Більше того, вторинні кальційпротеїнові частинки *in vitro* складаються з кристалічного ядра гідроксиапатиту [1], відтак пригнічення надлишком Mg утворення гідроксиапатиту може призвести до зменшення кількості кристалічних наночастинок. Відомо, що Mg збільшує показник T_{50} (час трансформації первинних частинок кальційпротеїну у вторинні), знижує *serum calcification propensity* (загальну схильність до кальцифікації у сироватці) у пацієнтів із недіалізною ХХН [42]. Крім того, збільшення концентрації Mg у діалізному розчині від 0,5 до 1,0 ммоль/л у хворих, яких лікували хронічним ГД, призводить до збільшення T_{50} та зменшення схильності до кальцифікації [30]. Накопичені вторинні частинки кальційпротеїну відкладаються в позаклітинному матриксі та посилюють судинну кальцифікацію [1], а показник T_{50} є загальним і надійним біомаркером кальцифікації, асоціюється з тяжкими наслідками в умовах ХХН [2, 18]. Доведено, що сироватка крові у ГД-пацієнтів характеризується недостатнім рівнем інгібіторів кальцифікації, включаючи MGP, білок Klotho, остеопротегерин, фетун А, пірофосфат і Mg [43], тому дозрівання частинок кальційпротеїну, залежне від балансу про- та антикальцифікуючих факторів, може відігравати критичну роль у механізмах кардіоваскулярної кальцифікації у хворих на ХХН, але, на думку Ноу та співавт. [43], подальші дослідження повинні стосуватись вивчення ефектів модуляції їх первинних форм.

До непрямих або опосередкованих протективних ефектів Mg щодо ектопічної кальцифікації в умовах ХХН можна віднести його вплив на Р-Са метаболізм у якості фосфатзв'язувального засобу та ЕД [1, 34]. Mg підвищує рівень оксиду азоту (NO) та запобігає активації ядерного фактору транскрипції каппа β (NF- $\kappa\beta$), виробленню цитокінів і хемокінів у ендотеліальних клітинах *in vitro* [1, 11, 34]. Більше того, дефіцит Mg при ХХН індукує синтез фактора росту фібробластів-23 (FGF-23) [11, 40], спричиняє вазоконстрикцію, агрегацію тромбоцитів, прозапальну активацію, маніфестацію окисного стресу (ОС), апоптоз, відтак ушкодження/дисфункцію ендотелію та кардіоваскулярну кальцифікацію [1, 15, 22, 34, 38, 44, 45]. Деструкція ендотелію сприяє кальцифікації ГМК судин через ендотеліально-мезенхімальну транзицію, вивільнення позаклітинних везикул та ендотеліальних мікрочастинок, регуляцію ангі-

огенезу, механотрансдукцію та гемодинаміку. Медіатори запалення, а саме: фактор некрозу пухлини α (TNF- α), інтерлейкін-6 (IL-6), трансформуючий фактор росту β відіграють важливу роль у процесах кальцифікації інтими аорти [45]. На позаклітинному рівні, значна кількість вторинних кальційпротейнових частинок безпосередньо ушкоджує ендотелій, поглиблює судинну кальцифікацію шляхом залучення (активація Toll-like рецепторів 4 типу) запальних клітин, зокрема макрофагів, індукуює ОС та модулює активність TNF- α [43]. У цьому контексті, сироватковий рівень С-реактивного протеїну і вміст альбуміну у ГД-пацієнтів вірогідно обернено корелюють із вираженням атеросклерозу каротидних судин, зокрема загальної сонної артерії (ЗСА) [46], причому нестача Mg в умовах ТНН може відігравати суттєву роль у розвитку МІА-синдрому [34]. Варто відзначити, що швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ), товщина комплексу інтима-медіа (ТІМ) і T_{50} є показниками, які дотично віддзеркалюють судинну кальцифікацію [2].

На зв'язок прогресування атеросклеротичного ушкодження сонних артерій і дефіциту Mg у хворих на ЦД 2 типу, яких лікували ГД, вказують висно-

вки нашого дослідження [47]. Цікавим є й те, що згідно з даними [39], у хворих на ХХН 5 стадії нормальний рівень Mg, на відміну від високого, був пов'язаний з вищими значеннями ТІМ ЗСА з обох боків. Загалом, гіпомagneмія при ТНН поєднується з кальцифікацією коронарних артерій, черевної та грудної аорти [1]. Водночас, Chen та співавт. [33] встановили позитивний взаємозв'язок між вмістом Mg у сироватці крові та вираженням аортальної кальцифікації у ГД-пацієнтів із ДН. Отримані дані можуть вказувати на те, що захисний вплив Mg на ектопічну кальцифікацію може бути незалежним від метаболічних порушень, пов'язаних із ЦД, а фактори, що викликають судинну кальцифікацію при діабеті, можуть маскувати будь-які ефекти Mg, пов'язані з запобіганням кальцифікації.

Ми також встановили, що у ГД-пацієнтів із ДН низькі середні концентрації Mg у сироватці крові тісно корелювали з наявністю кальцифікації клапанів серця (ККС) [47, 48], що узгоджується з даними Tsaï та співавт. [12].

Рис. 1 схематично ілюструє потенційний вплив дефіциту Mg на процеси кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН.

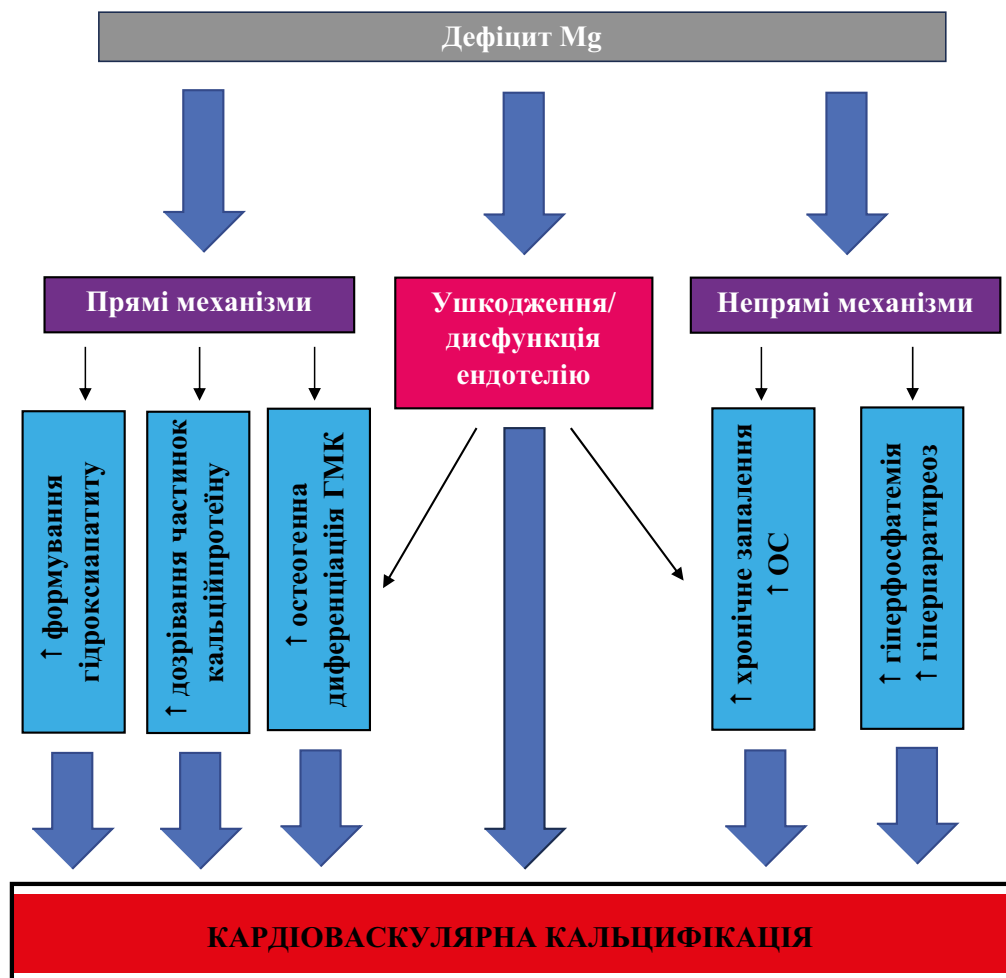


Рис. 1. Потенційна роль дефіциту Mg у механізмах кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН.

Скорочення: ГМК, гладком'язові клітини; ОС, окисний стрес; Mg, магній.

Таким чином, при ХХН дефіцит Mg може призводити до кардіоваскулярної кальцифікації шляхом впливу на формування кристалів гідроксипатиту, частинок кальційпротеїну та остеогенну диференціацію ГМК, причому прямі та непрямі механізми нестачі Mg тісно асоційовані з ушкодженням/дисфункцією ендотелію.

Mg і ХХН-асоційований остеопороз. Доведено, що частота остеопорозу чітко пов'язана з віком та ХХН; він призводить до розвитку крихкості кісток, патологічних переломів, відтак, що дуже важливо, до зниження якості життя у таких осіб [3, 34, 39]. Дефіцит Mg впливає на утворення кристалів, які сприяють остеопорозу, підвищує активність ПТГ та ініціює низькоенергетичне запалення [39]. Визначено, що точний контроль гомеостазу Mg є важливим для bone health [2], оскільки Mg відіграє суттєву роль у ремоделюванні кісткової тканини [34]. Mg посилює остеогенез мезенхімальних стовбурових клітин [22], проте високий вміст позаклітинного Mg може пригнічувати їх мінералізацію [49].

На можливе порушення при ХХН мінералізації кісток та обмеження їх росту внаслідок застосування дієти з високим вмістом Mg вказують окремі експериментальні праці [20, 50]. Збільшення концентрації Mg у діалізаті до 1,0 ммоль/л через 4 тижні обсервації супроводжується зниженням (на 21%) рівня ПТГ у сироватці крові хворих, які отримували ГД [30], а тривалий прийом солей Mg у пацієнтів із недіалізною ХХН не призводить до вірогідних відхилень ПТГ до кінця обсервації [4, 23], причому в жодному з цих досліджень не було оцінено здоров'я кісток, що необхідно проводити [1]. З іншого боку, у багатьох повідомленнях визначено, що легка гіпермагніємія при ХХН пов'язана з нижчим ризиком перелому стегна та адекватним гомеостазом кістки [3]. Згідно з даними великого проспективного дослідження, проведеного в Японії [51], частка вмісту Mg достовірно перевищувала фракції концентрацій Ca, P та ПТГ у сироватці крові щодо предикції випадкових переломів стегна у ГД-популяції та вказує на те, що низький рівень Mg може робити більший внесок у тягар, асоційований із переломами, порівняно з іншими чинниками ХХН-МКП.

Цікаво, що в умовах старіння у перехресних зв'язках між кардіоваскулярними захворюваннями, саркопенією та остеопорозом ключову і дуже складну роль відіграє Mg, що стало основою для розробки концепції «Cardiovascular Disease-Sarcopenia-Osteoporosis Triad» [34]. Беручи до уваги той факт, що ХХН є моделлю прискореного старіння [52], визначення патогенетичної та інтегруючої ролі Mg у серцево-судинно-м'язово-кістковій тріаді у хворих на ХХН є вимогою сьогодення. Дефіцит Mg є поширеним явищем при ХХН, поєднується з прогностично тяжкими наслідками, включаючи ектопічну кальцифікацію, ЕД, остеопороз та/або м'язову дисфункцію [34].

Mg і серцево-судинний континуум при ХХН. Концепція кардіоваскулярного континууму [53] представляє собою єдиний неперервний ланцюг патологічних процесів у серцево-судинній системі — від факторів ризику до основних захворювань і їх наслідків, зокрема застійної серцевої недостатності (СН) і ТНН, що в кінцевому підсумку призводить до смерті хворого. Патогенетичною основою континууму є порушення нейрогуморальної регуляції, ЕД і запалення, та кардіоваскулярне ремоделювання [47]. Роль Mg відслідковується на всіх етапах континууму, його дефіцит при ХХН реалізовує свої ефекти через розвиток аритмій, раптової серцевої смерті, маніфестацію СН; він є одним із ключових елементів у складному механізмі серцевої дисфункції та атеросклерозу [2, 5, 10-12, 15, 18, 20, 34, 39]. Показано [44], що зниження ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) у ГД-пацієнтів позитивно корелює з гіпомагніємією, яка, у свою чергу, відіграє важливу роль у формуванні підвищеного кардіоваскулярного ризику, ІР, прогресуванні атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), серцевої слабкості, оклюзивних ускладнень [1, 2, 11, 18, 27, 44]. Вважають, що Mg модулює судинний тонус не лише завдяки регулюванню функцій ендотеліоцитів і ГМК судин, але й шляхом активної участі в традиційних шляхах вивільнення NO [11]. Нестача Mg асоціюється з активацією системи NF- κ B, зниженням біодоступності NO та цитокіновою агресією [1, 34]. При гіпомагніємії відбувається десквамація ендотелію, створюється прозапальне, протромботичне, проатерогенне середовище, сприятливе для формування та прогресування серцево-судинної патології [1, 34, 38, 44]. Відповідно до наших даних [47], показники ЕД та хронічного запалення у хворих на ЦД 2 типу, яких лікували ГД, достовірно корелювали з гіпомагніємією.

Тривала деполяризація при гіпо-, або ж гіпермагніємії в умовах ХХН може збільшити ризик розвитку аритмій [15]. Дані проспективного когортного дослідження ARIC [54] визначили, що ризик виникнення фібриляції передсердь був вищим у найнижчому квартилі рівня сироваткового Mg (<0,78 ммоль/л); різке зниження Mg у діалізаті до 0,25 ммоль/л, на відміну від діалізного розчину з нормальною концентрацією Mg, було пов'язане з більшою кількістю шлуночкових аритмій у хворих із ТНН [2]. У дослідженні, проведеному на шурах лінії Sprague Dawley, в умовах гіпомагніємії та нормальної функції нирок аритмія та раптова серцева смерть виникали у тварин, які перебували на дієті з низьким вмістом Mg, але не в особин, які споживали їжу з достатнім рівнем мінералу [15].

Роль Mg у механізмах АГ багатогранна, полягає в забезпеченні захисту еластичних волокон від депозиції Ca, підтриманні еластичності судин, підсиленні синтезу місцевих вазодилаторів (простацикліну та NO), зміні вазореактивності на різноманітні стимули (ендотелін-1, ангіотензин

II, катехоламіни), регуляції фізіології колагену та еластину [11, 55]. При ДН дефіцит Mg може знижувати активність антиоксидантних ферментів, стимулювати синтез альдостерону, потенціювати запальну вазореактивність [11, 44]. Гіпомагніємія сприяє втраті демпферної функції судин, підвищує їх жорсткість за рахунок кальцифікації та ремоделювання позаклітинного матриксу [2, 55]. Дефіцит Mg індукує атерогенний профіль через активацію 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктази, зниження активності лецитин-холестерин-ацетилтрансферази та ліпопротеїнової ліпази [27]. Цікаво, що гіпомагніємія у хворих, які отримують ГД, є предиктором збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ), пульсового артеріального тиску, ступеня кальцифікації [1, 2, 11, 15, 18] та асоціюється з надмірною секрецією ПТГ [38], причому зазначені константи вважають незалежними факторами ризику смертності.

Ми встановили, що у хворих на ХХН 5Д стадії з ДН відбувається дезадаптивне ремоделювання серця з вираженою діастолічною та систолічною дисфункцією ЛШ, дилатацією правого шлуночка, легеневою гіпертензією, масштабною поєднаною кальцифікацією мітрального та аортального клапанів, яка, у свою чергу, призводить до формування вад серця, може сприяти прогресуванню діастолічної жорсткості міокарда та СН [56]. Важливо, у хворих на ЦД 2 типу, яких лікували ГД, ми визначили обернений помірний зв'язок між сироватковим вмістом Mg та частотою як гіпертрофії ЛШ, так і ексцентричної гіпертрофії ЛШ [47], причому патогенетична роль Mg у механізмах структурно-функціональної перебудови серця у пацієнтів із ХХН реалізується шляхом прямих та опосередкованих ефектів [47, 57-59].

Ми вважаємо, що при ХХН ушкодження/дисфункція ендотелію в констеляції з хронічним запаленням на тлі дефіциту Mg, впливаючи на процеси ремоделювання серця і артеріальних судин, є важливим механізмом через який зниження функції нирок робить свій внесок у кардіоренальний континуум.

Усунення дефіциту Mg при ХХН. На сьогодні корекція гіпомагніємії у хворих на ХХН, як правило, проводиться шляхом приймання солей Mg або ж підвищення концентрації Mg у діалізному розчині [1, 2, 13, 14, 16]. Збільшення в щоденному раціоні добавок Mg призводить до помітної редукції кальцифікації судин, зниження смертності, а також поліпшення мінерального обміну та функції нирок в уремічних тварин [22]. Більше того, Diaz-Tosados та співавт. [22] також довели, що інтраперитонеальне введення Mg попереджує прогресування кальцифікації грудної аорти при ХХН, пригнічує експресію BMP-2 та активність p65-субодиниці NF- κ B в ендотеліальних клітинах *in vitro*, що вказує на прямий протективний ефект Mg щодо судинної кальцифікації. Застосування дієти з підвищеним вмістом Mg у гомозиготних Klotho-дефіцитних ми-

шей оптимізує остеогенні сигнальні програми, послаблює процеси запалення, зменшує деградацію екстрацелюлярного матриксу, відтак попереджує фосфатіндуковану аортальну кальцифікацію [21]. Крім того, Leenders та співавт. [19] нещодавно продемонстрували, що надлишкове надходження Mg з їжею пригнічує кальцифікацію черевної аорти *in vivo* в умовах експериментальної ХХН. Підвищене споживання Mg попереджує редукцію TRPM7 білка, зменшує вираження судинної кальцифікації, відтак може вплинути на небажаний ефект кальцитріолу та сприяти збільшенню кількості потенційних пацієнтів із ХХН, які отримують лікування активним метаболітом вітаміну D [6, 60].

Результати метааналізу даних 40 проспективних когортних досліджень визначили, що підвищене споживання Mg з їжею пов'язане зі зниженням загальної смертності, розвитку інсульту, СН та ЦД [17]. Висновки кількох систематичних оглядів повідомляють, що рівень Mg у сироватці крові, залежний від його природного надходження, обернено асоційований із високим серцево-судинним ризиком як у здорових волонтерів, так і в ГД-пацієнтів [2, 5, 10]. Цікаво, що збільшення сироваткового вмісту Mg на 0,1 ммоль/л чітко корелює зі зменшенням вираження (на 1,1 бала) кальцифікації аорти у хворих, які отримують перитонеальний діаліз [61].

Згідно з даними проведеного рандомізованого контрольованого дослідження, Tzanakis та співавт. [25] встановили, що приймання протягом 12 місяців магнієвмісних фосфатбіндерів, на відміну від кальцієвмісних, забезпечує сповільнення прогресування аортальної кальцифікації у хворих на ХХН 5Д стадії, яких лікували ГД, причому сироватковий вміст Mg був незалежним предиктором зупинки кальцифікації. У іншому пілотному дослідженні [24], Spiegel та Farmer показали, що тривале 1,5-річне вживання Mg карбонату/Са карбонату в ГД-пацієнтів супроводжується статистично недостовірним збільшенням абсолютних балів ККА, відсутністю вірогідної зміни медіани у відсотках та невеликою несуттєвою зміною мінеральної щільності кістки (МЩК) хребта. Важливо, що зменшення загальної схильності сироватки до кальцифікації під впливом солей Mg зареєстровано у 34 хворих на ХХН 3-4 стадій через 8 тижнів обсервації [42], а застосування діалізного розчину з високим вмістом Mg після 28-денного курсу лікування призводить до збільшення показника T_{50} у 57 ГД-пацієнтів [30]. Більше того, згідно з результатами *post hoc* аналізу [31], Bressendorff та співавт. довели, що діалізат з підвищеною концентрацією Mg достовірно знижує не лише загальну кількість первинних і вторинних частинок кальційпротеїну, але й середній рівень у сироватці крові таких прозапальних цитокінів, як TNF- α і IL-6, що підтверджує важливе значення нанокристалів у розгортанні запалення. З іншого боку, висновки нещодавно проведеного невели-

кого обсерваційного квазіекспериментального дослідження [62] показують, що застосування протягом 26 тижнів діалізату з рівнем Mg 0,875 і 0,35 ммоль/л не супроводжувалось сповільненням прогресування ККА у обох групах ГД-пацієнтів, проте в умовах низького вихідного балу кальцифікації, кількість осіб із негативною динамікою була достовірно меншою у когорті з вищою концентрацією Mg у діалізному розчині. Важливо, що результати 3-річного спостереження у хворих із ТНН, які отримували ГД із високим вмістом Mg у діалізаті, продемонстрували зниження смертності від усіх причин на 65% порівняно з особами, які перебували на ГД із низьким вмістом катіону, зі співвідношенням ризику 0,35 та широким (від 0,13 до 0,97) 95% довірчим інтервалом (ДІ) [29]. Характерним було й те, що через 36 місяців обсервації досліджувані групи за показником концентрації Mg у діалізаті 0,5 і 0,75 ммоль/л щодо поширеності кардіоваскулярної смертності (14,5 vs. 0,0%, $p=0,042$) відрізнялися. Цікавими є небагаточисленні повідомлення про ефективність тривалої адміністрації Mg на процеси прогресування атеросклерозу (ТІМ), артеріальної жорсткості (ШППХ) та ЕД (ЕЗВД) при діаліздезалежній ХХН [2, 26, 27, 32, 55].

Sakaguchi та співавт. [23] протягом 2013-2018 рр. провели одноцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження за участю 96 пацієнтів із ХХН 3-4 стадій для оцінки впливу Mg оксиду (титрування з 8,3 ммоль елементарного Mg/добу) на судинну кальцифікацію, причому інтервенція була достроково припинена через ефективність. Результати 2-річного спостереження показали підвищення сироваткового рівня Mg у групі модифікованого лікування з меншим прогресуванням ККА (медіана; 11,3 vs. 39,5%, $p<0,001$) та достовірно нижчою часткою хворих із річною відсотковою зміною балу кальцифікації 15% порівняно з контролем. Разом із тим, автори не встановили відмінностей (24,2 vs. 29,0%, $p=0,890$) щодо збільшення вираження кальцифікації грудної аорти в когортах Mg і плацебо. Дані невеликого, але інтервенційного, втручання the MagicalBone Pilot Study [63] визначили зупинку прогресування судинної кальцифікації, покращення артеріальної податливості у осіб із недіалізною ХХН на тлі 15-місячного лікування солями Mg. З іншого боку, у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні MAGiCAL-CKD, результати якого опубліковані у 2023 році [4], тривале приймання Mg гідроксиду (30 ммоль елементарного Mg/добу), незважаючи на вірогідне збільшення вмісту Mg у сироватці крові, не супроводжувалось сповільненням прогресування судинної кальцифікації у 75 хворих на ХХН із медіаною ШКФ 25 мл/хв/1,73 м²; різниця між інтенсивністю ККА у групах Mg та плацебо на 52-му тижні обсервації (після корекції на вихідний показник ККА,

вік та ЦД) становила лише 0,9% (95% ДІ: -10,2 до 13,4%, $p=0,438$). Більше того, серед 44 пацієнтів, які вказували на побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, 35 отримували Mg гідроксид. Неочікувано, до кінця спостереження серцево-судинні події частіше реєструвалися в групі Mg порівняно з контрольною. Одним із важливих висновків, який зробили Bressendorff та співавт. [4], за підсумками MAGiCAL-CKD, є те, що ізольоване використання добавок Mg може бути недостатньо ефективним для затримки прогресування ектопічної кальцифікації, відтак для зниження ризику серцево-судинних захворювань при ХХН можуть знадобитися інші терапевтичні стратегії.

Враховуючи дефіцит Mg та L-карнітину при ТНН, ми науково обґрунтували, апробували та довели ефективність включення в комплексну 12-місячну терапію комбінації Mg аспартату та L-карнітину, як нової патогенетичної стратегії медикаментозного лікування, у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, для попередження прогресування ККС, редукції атеросклеротичного ушкодження, покращення процесів ремоделювання міокарда, зниження активності системних проявів запалення, деструкції ендотелію, оптимізації метаболізму NO, ліпідного та вуглеводного обмінів, регенерації ендотелію, зменшення частоти серцево-судинних ускладнень і збільшення виживаності пацієнтів [47, 64]. Саме поєднане застосування солей Mg та міокардіальних цитопротекторів у проспективному обсерваційному дослідженні, яке ми провели, шляхом втручання в активні, пасивні та інші механізми кардіоваскулярної кальцифікації, через гемодинамічні, протизапальні, протиапоптичні ефекти, позитивний вплив на ЕД, мітохондріальну дисфункцію, ОС, енергетичний метаболізм, на нашу думку, забезпечило довготривалий (3-річний), асоційований із серцево-судинним ризиком, сприятливий прогноз у ГД-осіб із ДН [47, 65]. Характерним було те, що через 1 рік від початку модифікованого лікування у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, встановлено достовірне збільшення (на 13,5%) вмісту Mg у сироватці крові [47], що перебивається з даними [2]. Вважають [1-3, 13-17, 20], що високі (верхній діапазон норми або дещо вище норми) сироваткові концентрації Mg асоціюються з кращою виживаністю в когортах пацієнтів із ХХН/ТНН. Важливим є й те, що комплексна терапія з включенням Mg аспартату та L-карнітину в умовах ГД, найімовірніше, сприяє зменшенню постнавантаження на міокард через зниження периферійного опору судин, покращення їх еластичності, відтак регресу гіпертрофованого міокарда.

Узагальнені дані клінічних досліджень щодо корекції дефіциту Mg у контексті кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Ефективність усунення дефіциту Mg щодо кардіоваскулярної кальцифікації
у проспективних клінічних дослідженнях при ХХН**

Автор, рік	Дослідження		Популяція	Інтервенція (кількість пацієнтів)	Наслідки
	тип	тривалість			
1	2	3	4	5	6
Кальцифікація					
судинна кальцифікація					
de Mier та ін., 2024 [63]	РКД	15 міс.	ХХН, 3-4 стадії	Mg карбонат vs. плацебо (n=19)	Приймання солей Mg зупиняє прогресування судинної кальцифікації
Bressendorff та ін., 2023 [4]	РКД	12 міс.	ХХН, ШКФ від 15 до 45 мл/хв/1,73 м ²	Mg гідроксид vs. плацебо (n=148)	Приймання солей Mg не сповільнює прогресування ККА
Srisuwarn та ін., 2022 [62]	НРКД	6,5 міс.	ХХН 5Д стадія, ГД	Mg діалізат 0,875 vs. 0,3 ммоль/л (n=40)	Застосування діалізного розчину з високим вмістом Mg не сповільнює прогресування ККА
Sakaguchi та ін., 2019 [23]	РКД	24 міс.	ХХН, 3-4 стадії	Mg оксид vs. плацебо (n=96)	Приймання солей Mg сповільнює прогресування ККА
Tzanakis та ін., 2014 [25]	РКД	12 міс.	ХХН 5Д стадія, ГД	Mg карбонат + Ca ацетат vs. Ca ацетат (n=59)	Приймання солей Mg і Ca сповільнює прогресування судинної кальцифікації
ККС					
Susla та ін., 2020 [64]	НРКД	12 міс.	ХХН 5Д стадія, ГД, ДН	Mg аспартат + L-карнітин vs. базисне лікування ХХН (n=42)	Приймання солей Mg у комбінації з L-карнітином зупиняє прогресування ККС
ТІМ					
Susla та ін., 2020 [64]	НРКД	12 міс.	ХХН 5Д стадія, ГД, ДН	Mg аспартат + L-карнітин vs. базисне лікування ХХН (n=42)	Приймання солей Mg у комбінації з L-карнітином зупиняє прогресування ТІМ
Talari та ін., 2019 [27]	РКД	6 міс.	ХХН 5Д стадія, ГД, ДН	Mg оксид vs. плацебо (n=54)	Приймання солей Mg редукує ТІМ
Mortazavi та ін., 2013 [26]	РКД	6 міс.	ХХН 5Д стадія, ГД	Mg оксид vs. плацебо (n=54)	Приймання солей Mg редукує ТІМ
ШППХ					
de Mier та ін., 2024 [63]	РКД	15 міс.	ХХН, 3-4 стадії	Mg карбонат vs. Плацебо (n=19)	Приймання солей Mg зупиняє прогресування ШППХ
Del Giornio та ін., 2020 [32]	РКД	6 міс.	ХХН 5Д стадія, ГД	Mg діалізат 0,75 vs. 0,5 ммоль/л (n=39)	Застосування діалізного розчину з високим вмістом Mg редукує ШППХ
T₅₀					
Bressendorff та ін., 2018 [30]	РКД	4 тиж.	ХХН 5Д стадія, ГД	Mg діалізат 1,0 vs. 0,5 ммоль/л (n=57)	Застосування діалізного розчину з високим вмістом Mg збільшує T ₅₀
Bressendorff та ін., 2016 [42]	РКД	8 тиж.	ХХН, 3-4 стадії	Mg гідроксид vs. Плацебо (n=34)	Приймання солей Mg збільшує T ₅₀

Скорочення: ГД, гемодіаліз, ДН, діабетична нефропатія; ККА, кальцифікація коронарних артерій; ККС, кальцифікація клапанів серця; НРКД, нерандомізоване контрольоване дослідження; РКД, рандомізоване контрольоване дослідження; ТІМ, товщина комплексу інтима-медіа, ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації, ШППХ, швидкість поширення пульсової хвилі, Mg, магній; T₅₀, показник, що віддзеркалює схильність до кальцифікації у сироватці.

Цікаво, що тривале призначення гліфозинів реципієнтам ниркового алотрансплантата при ЦД 2 типу чи посттрансплантаційному ЦД забезпечує вірогідне збільшення концентрації Mg у сироватці крові, відтак може призводити до зменшення ризику переломів, попередження кардіоваскулярної кальцифікації, покращення метаболічного профілю та позитивно впливати на показники смертності [66]. Водночас, Stepanova та співавт. [67] вважають, що на сьогодні недостатньо даних щодо встановлення переконливого взаємозв'язку між сироватковим вмістом Mg, смертністю від усіх причин, серцево-судинними наслідками та виживаністю трансплантата у пацієнтів із ТНН.

Аналітичні огляди літератури [1-3, 13, 14, 16, 17, 28, 39] чітко демонструють перспективи застосування Mg для профілактики і лікування кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, зменшення серцево-судинного ризику в зазначеній популяції. Обрунтованими та ефективними є інтервенції щодо приймання вітаміну К чи поєданого використання добавок вітамінів К і D у хворих на ХХН із ектопічною кальцифікацією [6, 16, 41, 68]. Відомий німецький учений Ketteler та співавт. [68] вважають, що в прогностичному плані, так звана, додаткова «поліпіпюля», спрямована на *bone and vascular health* при всіх стадіях ХХН може складатися з вітамінів К, D і Mg, але зазначений підхід вимагає ідеального дизайну дослідження для передбачення чистого ефекту від такого втручання в реальних клінічних сценаріях. Варто відзначити, що проведені проспективні дослідження щодо визначення ефективності солей Mg чи застосування діалізату з високим вмістом Mg у пацієнтів із ХХН, здебільшого, невеликі, короткотермінові, мають конфліктні результати та демонструють гетерогенність проміжних клінічних наслідків. Крім того, на неоднорідність наукових висновків вказують різні шляхи надходження Mg до організму, генерації солей Mg, дозування та частота приймання препаратів Mg, концентрації Mg у діалізному розчині, а також різна тривалість лікування та врахування наявності додіалізної чи діалізної стадії ХХН. Варто відзначити також про можливі ризики застосування Mg у хворих на ХХН, а саме: погіршення кісткового метаболізму, розвиток діареї, слабкості, головного болю, артеріальної гіпотензії, брадикардії, гіпореклексії, а також симптоматичної гіпермагніємії [2].

Тому на сьогодні, тривають декілька рандомізованих контрольованих досліджень щодо визначення ефективності адміністрації Mg у пацієнтів як із недіалізною, так і діалізозалежною ХХН. Зокрема, дослідження ROADMAP study [69] у хворих на ХХН 3-4 стадій вивчає плацебо-контрольований вплив Mg цитрату із/без додавання залізовмісного фосфатзв'язувального засобу на первинну кінцеву точку – ШППХ; вторинні кінцеві точки включають T_{50} , інші біомаркери ектопічної кальцифіка-

ції та ХХН-МКП. У інтервенційному дослідженні, яке триває (ClinicalTrials.gov; ідентифікатор: NCT03565913), оцінюється ефективність перорального приймання Mg цитрату щодо збільшення T_{50} , внутрішньоклітинної концентрації Mg, зменшення сироваткового вмісту FGF-23, параметри кісткового ремоделювання і МЩК у ГД-пацієнтів. Крім того, очікуються результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження MAGIC-HD [70] щодо встановлення взаємозв'язку між поетапним збільшенням Mg у діалізаті та дослідницькими кінцевими точками, включаючи артеріальну жорсткість, 48-годинну реєстрацію серцевого ритму, деякі біомаркери судинної кальцифікації та ХХН-МКП. Клінічні результати ще одного великого прагматичного паралельно-групового кластерного багатоцентрового клінічного випробування Dial-Mag (ClinicalTrials.gov; ідентифікатор: NCT04079582), яке проводиться у Канаді, ми очікуємо у 2028 р. з висновками про серцево-судинну госпіталізацію, загальну смертність та м'язові судоми у групах пацієнтів із ТНН, які отримують ГД із різним вмістом Mg у діалізному розчині.

Ми вважаємо, що для визначення ефективності впливу Mg на процеси кардіоваскулярної кальцифікації та клінічно значущі наслідки, результати лікування при ХХН/ТНН, розробки клінічних настанов на сьогодні необхідне проведення більш масштабних багатоцентрових проспективних рандомізованих клінічних досліджень. Доцільно визначити, як оптимізувати сироватковий вміст Mg в окремих пацієнтів із ХХН перед тим, як індивідуальні цільові діапазони концентрації Mg у сироватці крові можуть бути прийняті в реальну клінічну практику. Якщо дійсно дефіцит Mg відіграє причинну роль у маніфестації серцево-судинних захворювань, застосування Mg у хворих на ХХН може стати багатообіцяючим, простим і дешевим новим інструментом для покращення кардіоваскулярного ризику та попередження метаболічних ускладнень.

Сучасні клінічні дослідження демонструють, що застосування Mg пацієнтам із ХХН 1-5Д стадій є достатньо безпечним, без занепокоєння щодо тяжкої гіпермагніємії або негативного впливу на здоров'я кісток. На думку Vermeulen та Vervloet [2], інтервенцій з Mg щодо довготривалих та серцево-судинних жорстких кінцевих точок при ХХН дотепер бракує, а підгрупові аналізи для учасників із низьким рівнем Mg були б цінним доповненням до наявних знань. Висновки систематичного огляду та метааналізу, який провели Zhan та співавт. [71], підтверджують необхідність подальшої розробки проблеми усунення дефіциту Mg у хворих на ХХН, зокрема в реалізації протективних властивостей Mg щодо ектопічної кальцифікації. Тому очікувані клінічні результати суттєво сприятимуть наявним доказам щодо потенціалу застосування Mg при ХХН.

Висновки. (1) Дефіцит Mg є потенційним патогенетичним чинником формування та прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН. (2) Нестача Mg у хворих на ХХН реалізовує свої негативні ефекти на усіх етапах серцево-судинного континууму. (3) Ефективність і безпечність корекції гіпомагніємії щодо сповільнення прогресування ектопічної кальцифікації, зменшення кардіоваскулярного ризику та покращення довготривалого прогнозу у пацієнтів із ХХН вимагають підтвердження в масштабних багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Автори не отримували фінансової підтримки від будь-яких організацій для підготовки цього огляду.

Етичне схвалення. Не вимагалось, оскільки робота є оглядом літератури та не передбачала залучення пацієнтів, використання індивідуальних клінічних даних або біологічного матеріалу.

Доступність даних. Усі дані, проаналізовані в цьому огляді, отримані з відкритих наукових публікацій та онлайн-ресурсів, наведених у списку літератури.

Інформація про внесок кожного учасника:

О. Сула: керівництво, концепція та дизайн огляду, збір і систематизація даних, написання рукопису;

М. Швед: редагування рукопису, рецензування рукопису;

З. Літовкіна: пошук літератури, аналіз даних, літературне редагування рукопису;

І. Якубишина: пошук літератури, аналіз даних;

О. Сидоренко: пошук літератури, підготовка рукопису;

О. Первозванська: пошук літератури, аналіз даних;

О. Зінько: літературне редагування рукопису;

Л. Логойда: коригування тексту, рецензування рукопису.

Усі автори погодили фінальну версію рукопису.

Література (References):

1. *Zaslow SZ, Oliveira-Paula GH, Chen W.* Magnesium and Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Current Insights. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1155. doi: 10.3390/ijms25021155.
2. *Vermeulen EA, Vervloet MG.* Magnesium Administration in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2023;15(3):547. doi: 10.3390/nu15030547.
3. *Sakaguchi Y.* The emerging role of magnesium in CKD. *Clin Exp Nephrol.* 2022;26(5):379-384. doi: 10.1007/s10157-022-02182-4.
4. *Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Kragelund C, Svensson M, Hashemi B, et al.* The Effect of Magnesium Supplementation on Vascular Calcification in CKD: A Randomized Clinical Trial (MAGiCAL-CKD). *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(5):886-894. doi: 10.1681/ASN.0000000000000092.
5. *Liu H, Wang R.* Associations between the serum magnesium and all-cause or cardiovascular mortality in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(45):e27486. doi: 10.1097/MD.00000000000027486.
6. *Sadeghpour M, Bejani A, Kupaei MH, Majd SJA, Najafi A, Fakhari S, et al.* Unraveling the Mechanisms of Magnesium Supplementation in Alleviating Chronic Kidney Disease Complications and Progression: Balancing Risks and Benefits. *Biol Trace Elem Res.* 2025;203(5):2539-2549. doi: 10.1007/s12011-024-04368-1.
7. *Nielsen FH.* The Role of Dietary Magnesium in Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2024;16(23):4223. doi: 10.3390/nu16234223.
8. *Ter Braake AD, Eelderink C, Zeper LW, Pasch A, Bakker S, de Borst M, et al.* Calciprotein particle inhibition explains magnesium-mediated protection against vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(5):765-773. doi: 10.1093/ndt/gfz190.
9. *Neyra JA, Katz R, Kritchevsky S, Ix JH, Shlipak MG, Newman AB, et al.* Relationship between magnesium intake and decline in kidney function, incident chronic kidney disease and incident cardiovascular disease. *Clin Kidney J.* 2025;18(6):sfaf144. doi: 10.1093/ckj/sfaf144.
10. *Huang C-Y, Yang C-C, Hung K-C, Jiang M-Y, Huang Y-T, Hwang J-C, et al.* Association between hypomagnesemia and mortality among dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2022;10:e14203. doi: 10.7717/peerj.14203.
11. *Floege J.* Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? *J Nephrol.* 2015;28:269-277. doi: 10.1007/s40620-014-0140-6.
12. *Tsai S, Li Y, Wu X.* Serum magnesium level and cardiac valve calcification in hemodialysis patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):610. doi: 10.1186/s12872-023-03662-5.
13. *Xiong Y, Yu Y, Su B.* Regulatory effects of nutritional and metabolic disorders on vascular calcification in chronic kidney disease: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023;11(11):384. doi: 10.21037/atm-22-5358.
14. *Xu C, Smith ER, Tjong MK, Ruderman I, Toussaint ND.* Interventions To Attenuate Vascular Calcification Progression in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(5):1011-1032. doi: 10.1681/ASN.2021101327.

15. *Leenders NHJ, Vervloet MG.* Magnesium: a magic bullet for cardiovascular disease in chronic kidney disease? *Nutrients.* 2019;11(2):455. doi: 10.3390/nu11020455.
16. *Huish S, Sinha S.* New therapeutic perspectives for vascular and valvular calcifications in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024;33(4):391-397. doi: 10.1097/MNH.0000000000000985.
17. *Nitta K, Ogawa T, Hanafusa N, Tsuchiya K.* Recent Advances in the Management of Vascular Calcification in Patients with End-Stage Renal Disease. *Contrib Nephrol.* 2019;198:62-72. doi: 10.1159/000496532.
18. *Ikee R.* Cardiovascular disease, mortality, and magnesium in chronic kidney disease: growing interest in magnesium-related interventions. *Renal Replacement Therapy.* 2018;4(1):1-9. doi: 10.1186/s41100-017-0142-7.
19. *Leenders NHJ, Bos C, Hoekstra T, Schurgers LJ, Vervloet MG, Hoenderop JGJ.* Dietary magnesium supplementation inhibits abdominal vascular calcification in an experimental animal model of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(6):1049-1058. doi: 10.1093/ndt/gfac026.
20. *Ter Braake AD, Vervloet MG, de Baaij JHF, Hoenderop JGJ.* Magnesium to prevent kidney disease-associated vascular calcification: crystal clear? *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(3):421-429. doi: 10.1093/ndt/gfaa222.
21. *Ter Braake AD, Smit AE, Bos C, van Herwaarden AE, Alkema W, van Essen HW, et al.* Magnesium prevents vascular calcification in Klotho deficiency. *Kidney Int.* 2020;97(3):487-501. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.034.
22. *Diaz-Tocados JM, Peralta-Ramirez A, Rodríguez-Ortiz ME, Raya AI, Lopez I, Pineda C, et al.* Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats. *Kidney Int.* 2017;92(5):1084-1099. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.011.
23. *Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, Monden C, Oka T, Yamaguchi S, et al.* A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):1073-1085. doi: 10.1681/ASN.2018111150.
24. *Spiegel DM, Farmer B.* Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study. *Hemodial Int.* 2009;13(4):453-459. doi: 10.1111/j.1542-4758.2009.00364.x.
25. *Tzanakis IP, Stamataki EE, Papadaki AN, Giannakis N, Damianakis NE, Oreopoulos DG.* Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(11):2199-2205. doi: 10.1007/s11255-014-0751-9.
26. *Mortazavi M, Moeinzadeh F, Saadatnia M, Shahidi S, McGee JC, Minagar A.* Effect of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation among hemodialysis patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neurol.* 2013;69(5):309-316. doi: 10.1159/000346427.
27. *Talari HR, Zakizade M, Soleimani A, Bahmani F, Ghaderi A, Mirhosseini N, et al.* Effects of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and metabolic profiles in diabetic haemodialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2019;121(7):809-17. doi: 10.1017/S0007114519000163.
28. *Guo G, Zhou J, Xu T, Sheng Z, Huang A, Sun L, Yao L, et al.* Effect of Magnesium Supplementation on Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Hemodialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Ren Nutr.* 2022;32(1):102-11. doi: 10.1053/j.jrn.2021.07.009.
29. *Schmaderer C, Braunisch M, Suttman Y, Lorenz G, Pham D, Haller B, et al.* Reduced Mortality in Maintenance Haemodialysis Patients on High versus Low Dialysate Magnesium: A Pilot Study. *Nutrients.* 2017;9(9):926. doi: 10.3390/nu9090926.
30. *Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Pasch A, Brandt L.* The effect of increasing dialysate magnesium on serum calcification propensity in subjects with end stage kidney disease: a randomized, controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(9):1373-80. doi: 10.2215/CJN.13921217.
31. *Bressendorff I, Hansen D, Pasch A, Holt SG, Schou M, Brandt L, et al.* The effect of increasing dialysate magnesium on calciprotein particles, inflammation and bone markers: post hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(4):713-21. doi: 10.1093/ndt/gfz234.
32. *Del Giorno R, Hadjeres SL, Stefanelli K, Allegra G, Zapparoli C, Predrag L, et al.* Consequences of Supraphysiological Dialysate Magnesium on Arterial Stiffness, Hemodynamic Profile, and Endothelial Function in Hemodialysis: A Randomized Crossover Study Followed by a Non-Controlled Follow-Up Phase. *Adv Ther.* 2020;37:4848-65. doi: 10.1007/s12325-020-01505-9.
33. *Chen W, Fitzpatrick J, Monroy-Trujillo JM, Sozio SM, Jaar BG, Estrella MM, et al.* Diabetes mellitus modifies the associations of serum magnesium concentration with arterial calcification and stiffness in incident hemodialysis patients. *Kidney Int Rep.* 2019;4(6):806-13. doi: 10.1016/j.ekir.2019.03.003.
34. *Pickering M-E.* Cross-Talks between the Cardiovascular Disease-Sarcopenia-Osteoporosis Triad and Magnesium in Humans. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):9102. doi: 10.3390/ijms22169102.

35. *Lu J, Li H, Wang S.* The kidney reabsorption-related magnesium depletion score is associated with increased likelihood of abdominal aortic calcification among US adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38 (6):1421-29. doi: 10.1093/ndt/gfac218.
36. *Møller AS, Bressendorff I, Nordholm A, Egstrand S, Jørgensen NR, Klausen TW, et al.* Diurnal variation of magnesium and the mineral metabolism in patients with chronic kidney disease. *Bone Rep.* 2021;15:101130. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101130.
37. *Rotondi S, Mazzaferro S.* Magnesium: extracellular, intracellular or total magnesium status? *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(6):1349-51. doi: 10.1093/ndt/gfad059.
38. *Hamano N, Komaba H, Fukagawa M.* Magnesium as a new player in CKD: too little is as bad as too much? *Kidney Int.* 2017;92(5):1034-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.032.
39. *Muñoz-Castañeda JR, Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodríguez M, Rodríguez-Ortiz ME.* Magnesium replacement to protect cardiovascular and kidney damage? Lack of prospective clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):664. doi: 10.3390/ijms19030664.
40. *Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M.* FGF23 and Phosphate-Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins (Basel).* 2019;11(11):647. doi: 10.3390/toxins11110647.
41. *O'Brien K, Husson H, Sabbagh Y.* Therapeutic approaches for the treatment of genetic and acquired cardiovascular calcification. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1636432. doi: 10.3389/fcvm.2025.1636432.
42. *Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Silver B, Pasch A, Bouchelouche P, et al.* Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity-A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. *Kidney Int Rep.* 2016;2(3):380-89. doi: 10.1016/j.ekir.2016.12.008.
43. *Susla O, Bushtynska O, Yakubyshyna I, Logoyda L, Symko K, Mysula I.* The potential mechanisms of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;4:69-80. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.09.
44. *Lee S, Ryu JH, Kim SJ, Ryu DR, Kang DH, Choi KB.* The Relationship between Magnesium and Endothelial Function in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1446-53. doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1446.
45. *Kaur R, Singh R.* Mechanistic insights into CKD-MBD-related vascular calcification and its clinical implications. *Life Sci.* 2022;311(Pt B): 121148. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121148.
46. *Allawi AAD.* Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (a single centre experience). *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(2):91-7. doi: 10.1016/j.dsx.2017.09.003.
47. *Litovkina ZI.* Kliniko-patohenetychni osoblyvosti remodeliuvannia sertsia ta yoho korektsiia u khvorykh na diabetychnu nefropatiiu, yaki likuiutsia hemodializom [dysertatsiia v Interneti]. Ternopil: Nats. medychnyi univer. im. I.I.Horbachtvskoho; 2021. 230 s. Dostupno: https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/17295/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F_%D0%9B%D1%96%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%BA%D1%96%D0%BD%D0%BE%D1%97_%D0%97_%D0%86.pdf?sequence=1&isAllowed=y [In Ukrainian].
48. *Susla O, Litovkina Z, Mysula I, Gozhenko A.* Tumor necrosis factor alpha and magnesium are linked to cardiac valve calcification in diabetic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(Suppl 1):i420. doi: 10.1093/ndt/gfab097.0021.
49. *Tsao Y-T, Shih Y-Y, Liu Y-A, Liu Y-S, Lee OK.* Knockdown of SLC41A1 Magnesium Transporter Promotes Mineralization and Attenuates Magnesium Inhibition during Osteogenesis of Mesenchymal Stromal Cells. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):39. doi: 10.1186/s13287-017-0497-2.
50. *Zhang J, Tang L, Qi H, Zhao Q, Liu Y, Zhang Y.* Dual Function of Magnesium in Bone Biomineralization. *Adv Health Mater.* 2019;8(21):e1901030. doi: 10.1002/adhm.201901030.
51. *Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Hoshino J, Masakane I.* Magnesium and risk of hip fracture among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):991-9. doi: 10.1681/ASN.2017080849.
52. *Stenvinkel P, Meyer CJ, Block GA, Chertow GM, Shiels PG.* Understanding the role of the cytoprotective transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2 – lessons from evolution, the animal kingdom and rare progeroid syndromes. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(12):2036-45. doi: 10.1093/ndt/gfz120.
53. *Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al.* The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: Part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease and future directions). *Circulation.* 2006;114(25):2871-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655761.
54. *Misialek JR, Lopez FL, Lutsey PL, Huxley RR, Peacock JM, Chen LY, et al.* Serum and dietary magnesium and incidence of atrial fibrillation in whites and in African Americans – Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circ J.* 2013;77(2):323-9. doi: 10.1253/circj.cj-12-0886.

55. Kostov K, Halacheva L. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1724. doi: 10.3390/ijms19061724.
56. Susla OB, Litovkina ZI, Bushtynska OV. Structural and functional changes of the heart in patients with diabetic nephropathy undergoing hemodialysis. *Ukr J Nephrol Dial.* 2019;4:39-48. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.06. [In Ukrainian].
57. Cuenca MV, Hordijk PL, Vervloet MG. Most exposed: the endothelium in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(9): 1478-87. doi: 10.1093/ndt/gfz055.
58. Ding Z, Chen W, Zhang C, Wang H, Ma X. Correlation between Serum Magnesium Level and Cardiac Valve Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin Lab.* 2022;68(4). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210533.
59. Ureña-Torres P, D'Marco L, Raggi P, García-Moll X, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Valvular heart disease and calcification in CKD: more common than appreciated. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(12):2046-53. doi: 10.1093/ndt/gfz133.
60. Zelt JGE, McCabe KM, Svajger B, Barron H, Lavery K, Holden RM, et al. Magnesium Modifies the Impact of Calcitriol Treatment on Vascular Calcification in Experimental Chronic Kidney Disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;355(3):451-62. doi: 10.1124/jpet.115.228106.
61. Molnar AO, Biyani M, Hammond I, Harmon JP, Lavoie S, McCormick B, et al. Lower serum magnesium is associated with vascular calcification in peritoneal dialysis patients: a cross sectional study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):129. doi: 10.1186/s12882-017-0549-y.
62. Srisuwarn P, Sethakarun S, Nongnuch A, Jongjirasiri S, Sritara C, Klyprayong P, et al. Dialysate Magnesium and Coronary Artery Calcification, Bone Mineral Density, and Cramping in Maintenance Hemodialysis: A Quasi-experimental Study. *Kidney Med.* 2022;4(2):100374. doi: 10.1016/j.xkme.2021.08.009.
63. Pendón-Ruiz de Mier MV, Santamaría R, Moyano-Peregrín C, Gordillo JE, Salmoral-Chamizo A, López-López I, et al. Bone and vascular effects of magnesium supplements in CKD patients (the MagicalBone Pilot Study). *Nefrologia (Engl Ed).* 2024;44(5):721-30. doi: 10.1016/j.nefro.2024.11.001.
64. Susla O, Litovkina Z, Yakubyshyna I. Experience of magnesium and L-carnitine combine use for correction of structural and functional heart changes in type 2 diabetic patients with end-stage kidney disease. *J Educ Health Sport.* 2020;10(12):286-303. doi: 10.12775/JEHS.2020.10.12.029.
65. Susla O, Litovkina Z, Bushtynska O. Impact of magnesium and L-carnitine administration on 3-year survival in diabetic patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(Suppl 1):i374-i375. doi: 10.1093/ndt/gfab094.009.
66. Díaz-Tocados JM, Lloret MJ, Domínguez-Coral JD, Aranda APT, Fayos de Arizón D, Massó Jiménez E, et al. Magnesium Balance in Chronic Kidney Disease: Mineral Metabolism, Immunosuppressive Therapies and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2025;26 (12):5657. doi: 10.3390/ijms26125657.
67. Stepanova N, Fomina S, Kolesnyk M. Magnesium status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *Ukr J Nephrol Dial.* 2025;3:34-44. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.04.
68. Susla O, Bushtynska O, Danyliv S, Logoyda L, Gozhenko A. The role of vitamins K and D in the processes of ectopic calcification in patients with chronic kidney disease: The current state of the problem. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;3:73-82. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.09. [In Ukrainian].
69. Vermeulen EA, Eelderink C, Hoekstra T, van Ballegooijen AJ, Raijmakers P, Beulens JW, et al. Reversal Of Arterial Disease by modulating Magnesium and Phosphate (ROADMAP-study): rationale and design of a randomized controlled trial assessing the effects of magnesium citrate supplementation and phosphate-binding therapy on arterial stiffness in moderate chronic kidney disease. *Trials.* 2022;23(1):769. doi: 10.1186/s13063-022-06562-9.
70. Leendersm NHJ, Douma CE, Hoenderop JGJ, Vervloet MG. Magnesium in chronic haemodialysis (MAGIC-HD): a study protocol for a randomised controlled trial to determine feasibility and safety of using increased dialysate magnesium concentrations to increase plasma magnesium concentrations in people treated with haemodialysis. *BMJ Open.* 2022;12(11):e063524. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063524.
71. Zhan Ya, Zhang R, Li G. Effect of magnesium on vascular calcification in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023;45(1):2182603. doi: 10.1080/0886022X.2023.2182603.