

## ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

- UNRAVELING ZINNER SYNDROME: INSIGHTS FROM A DISTINCT CASE**  
João Ferreira Guerra, João Magalhães Pina, Vanessa Andrade, Miguel Brito Lança,  
Luís Campos Pinheiro (Portugal) . . . . . 3
- THE SCARCITY DILEMMA IN LUPUS NEPHRITIS: A RARE CASE OF DIFFUSE ALVEOLAR  
HEMORRHAGE AND ITS MULTITARGETED MANAGEMENT**  
Dr. Thannushree.A.B, Dr Nabadwip Pathak, Dr Sebin John Thampan, Dr Indira Gunasekaran (India) . . . . . 8

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- EFFICACY OF MEDIUM MOLECULAR WEIGHT TOXIN CLEARANCE IN MANUAL MIXED  
ONLINE HEMODIAFILTRATION VS. PRE- AND POST-DILUTION ONLINE HEMODIAFILTRATION  
AND CONVENTIONAL HEMODIALYSIS: A CROSSOVER OBSERVATIONAL STUDY**  
Konstantinos S. Mavromatidis, Irini M. Kalogiannidou, Ploumis S. Passadakis,  
Gkiounai S. Katzel Axmet (Greece) . . . . . 14
- A NEW VARIABLE EMERGES TO GUIDE THE DECISION WHEN CHOOSING  
SURGICAL OPTIONS FOR RENAL STONES LARGER THAN 20 MM**  
Mohammed Ghanim Alwan, Montadhar Hameed Nima, Thaer Saleh Sabor Al-Omary (Iraq) . . . . . 25
- HEAVY METAL BLOOD LEVELS AND THEIR AGE-DEPENDENT CHANGES IN PATIENTS  
UNDERGOING HEMODIALYSIS AT JORDAN ISLAMIC HOSPITAL**  
Faten M. Abu Orabi, Mohammad Fawzi, Jamal Humaidi, Mohammed-Jamal A. Shammout1,  
Rawand Saleh, Hedaya Hakawati, Ahmed Abu Rayyan (Jordan & Kingdom of Saudi Arabia) . . . . . 33
- IDENTIFICATION OF THE IL-13 GENE RS20541 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM  
AND ITS ASSOCIATION WITH RENAL CELL CARCINOMA IN IRAQI PATIENTS**  
Anwar Abed Nasser Dhabaan, Hussein Mahmood Abbas, Haidar J. Muhammed,  
Tahreer Hadi Saleh (Iraq) . . . . . 41
- EFFECT OF OBESITY AND BLOOD PRESSURE DIPPING STATUS ON LEFT VENTRICULAR  
MASS IN NORMOTENSIVE YOUNG ADULTS**  
Nur Fitriani, Syakib Bakri, Hasyim Kasim, Haerani Rasyid, Sitti Rabiul Zatalia,  
Nasrum Machmud, Ahkyar Albaar, Andi Makbul Aman, Pendrik Tendean,  
Faridin HP, Ilham Jaya Pattelongi (Indonesia) . . . . . 51
- NATRIURETIC PEPTIDES AND THEIR ASSOCIATION WITH RENIN, ALDOSTERONE,  
AND ELECTROLYTES IN HYPERTENSION: A CROSS-SECTIONAL STUDY**  
Amna Adil Mohammed, Maryam I. Salman (Iraq) . . . . . 60
- СМЕРТНІСТЬ У ХВОРИХ НА ХХН ВГД З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ:  
БАГАТОЦЕНТРОВЕ, ПРОСПЕКТИВНЕ, КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
М. Колесник, Н. Степанова, Т. Остапенко, Л. Снісар, А. Рисев, І. Шіфріс (Україна) . . . . . 68
- ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПРОТЕЗУВАННЯ АОРТАЛЬНОГО  
КЛАПАНА: РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОДНОГО ЦЕНТРУ**  
Б.М. Тодуров, І.М. Шіфріс, М.Б. Тодуров, О.В. Зеленчук, С.М.Судакевич,  
С.Р. Маруняк, Н.О. Яшенко (Україна) . . . . . 79

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ . . . . . 91



## Національний нирковий фонд України

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

## НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (83) 2024

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

**Головний редактор:** Колесник Микола Олексійович  
**Заступник головного редактора:** Степанова Наталя Михайлівна  
**Відповідальний секретар:** Козлюк Надія Іванівна

**Редакційна колегія:**

Бурлака Євгенія Анатоліївна	Фоміна Світлана Петрівна
Деміхова Надія Володимирівна	Alper Alp
Дряньська Вікторія Євгенівна	Raymond T. Krediet
Дудар Ірина Олексіївна	Jolanta Malyszko
Зуб Лілія Олексіївна	Francesco P. Schena
Король Леся Вікторівна	Vladimir Tesar
Сагалевич Андрій Ігорович	Christoph Wanner
Стаховський Едуард Олександрович	Andrzej Więcek
Сусла Олександр Богданович	

**Засновник** – Національний нирковий фонд України

**Журнал зареєстровано у Державному Реєстрі суб'єктів у сфері друкованих медіа, ідентифікатор медіа R30-02569** (Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення №298 від 08.02.2024 р.) та **он-лайн медіа, ідентифікатор медіа R40-02656** (Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення №2543 від 08.08.2024 р.).

**Журнал внесено до категорії «А» переліку наукових фахових видань України** (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07.04.2022 №320).

**Репозитарне зберігання та представлення журналу на порталі "Наукова періодика України"** Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського

**Індексація журналу:**

- Scopus
- Crossref (видавничий префікс: 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- National Repository Vernadsky National Library of Ukraine,
- Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

**Видається** за наукової підтримки Національного ниркового фонду України.

**Рекомендовано до друку** Науковою радою Національного ниркового фонду України (протокол № 3 від 19.08.2024 р.).

**Наклад** 500 прим.

**Адреса редакції:** вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;  
тел. 225 93 86; тел./факс: 225 93 87; e-mail: ukrjnd@gmail.com

**Здано в набір** 20.08.2024. **Підписано до друку** 10.09.2024  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 11,2. Замовлення № 100924

**Друк ТОВ «Поліграф плюс»**

**Свідоцтво** про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи  
№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 р.  
03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (067) 466-14-42  
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською або англійською).  
За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавць.  
Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.  
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2024



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

## National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238  
ISSN 2616-7352

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS  
PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 3 (83) 2024

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

**Editor-in-chief:** Mykola Kolesnyk  
**Deputy Editor:** Natalia Stepanova  
**Executive secretary:** Nadiia Kozliuk

**Editorial Board :**

Alper Alp	Andriy Sahalevych
Ievgeniia Burlaka	Francesco P. Schena
Nadiia Demikhova	Eduard Stakhovsky
Victoria Driyanska	Oleksandr Susla
Iryna Dudar	Vladimir Tesar
Svitlana Fomina	Christoph Wanner
Lesya Korol	Andrzej Więcek
Raymond T. Krediet	Liliia Zub
Jolanta Malyszko	

**Founder** – National Kidney foundation of Ukraine

**The Journal is registered in the State Register of Subjects in the Field of Printed Media, with the media identifier R30-02569** (Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting № 298 dated February 8, 2024) and **online media, media identifier R40-02656** (Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 2543 dated August 8, 2024).

**The Journal is included in the category "A" of the list of scientific professional editions of Ukraine** (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated April 07, 2022, №320).

**Journal's repository storage and presentation in the portal "Scientific Periodicals of Ukraine"** by the Vernadsky National Library of Ukraine

### Journal indexing:

- Scopus
- Crossref Registration Agency (doi prefix 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- National Repository Vernadsky National Library of Ukraine,
- Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

**Published by scientific support of the Kidney Foundation of Ukraine**

**Recommended for publication** by the Academic Council of the National Kidney Foundation of Ukraine (Protocol № 3 dated August 19, 2024).

### Edition 500 copies

**Address:** Degtjarivska str.17V, Kyiv, 04050; e-mail: ukrjnd@gmail.com  
tel. 225 93 86; tel/fax: 225 93 87.

**Put in a set** on August 20, 2024. **Signed to print September 10, 2024.**  
Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. Conventionally printed sheets 11,2. Order № 100924

### Print LLC "Polygraph plus"

**Certificate** of entry into the State Register of publishing entities №. 5041 (DK series) dated January 26, 2016.  
03062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ fax: (067) 466-14-42  
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

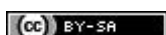
Materials are published in the original language  
(Ukrainian or English).

For the accuracy and spelling of the advertising information the responsibility is on the advertiser.

The editorial office does not always agree with the authors.

Reprint of the publications is possible to carry out only for the agreement of editorial office

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2024



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



# 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>**Case Reporte****João Ferreira Guerra, João Magalhães Pina, Vanessa Andrade, Miguel Brito Lança, Luís Campos Pinheiro**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.01

**Unraveling Zinner Syndrome: Insights from a distinct case**

Hospital de Sao Jose, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

**Citation:**

Guerra JF, Magalhães Pina J, Andrade V, Lança MB, Campos Pinheiro L. Unraveling Zinner Syndrome: Insights from a distinct case. Ukr J Nephrol Dial. 2024;3(83):3-7. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.01.

**Abstract.** Zinner Syndrome (ZS) is a rare congenital malformation characterized by a triad of unilateral renal agenesis, ipsilateral seminal vesicle cyst, and ejaculatory duct obstruction. Typically discovered incidentally in the second to fourth decades of life, it presents with varied symptoms, including lower urinary tract symptoms, painful ejaculation, hemospermia, perineal pain, and infertility in 45% of cases.

This article describes the case of ZS, highlighting the diagnostic and management approaches. Diagnosis relies on imaging techniques: ultrasound for initial assessment, computed tomography (CT) for detailed anatomical information and magnetic resonance imaging (MRI) as the gold standard for its superior soft-tissue contrast. Treatment depends on symptom severity and cyst size, ranging from conservative management for asymptomatic patients to surgical intervention for symptomatic cases. The primary surgical treatment involves the removal of the seminal vesicle cysts, which can effectively relieve symptoms such as pain, urinary discomfort, and ejaculatory dysfunction, thereby significantly enhancing the patient's quality of life. Minimally invasive laparoscopic or robotic surgery is preferred for its reduced morbidity and shorter recovery time. Infertility management includes surgical relief of ejaculatory duct obstruction and assisted reproductive technologies when necessary. Regular follow-up is essential for monitoring recurrences. Future research should focus on long-term outcomes and standardized management protocols to improve patient quality of life.

**Keywords:** Zinner syndrome, renal agenesis, seminal vesicle cyst, ejaculatory duct obstruction, infertility.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© J. F. Guerra, J. Magalhães Pina, V. Andrade, M. B. Lança, L. Campos Pinheiro, 2024.

Correspondence should be addressed to João Ferreira Guerra: [joaoguerra93@gmail.com](mailto:joaoguerra93@gmail.com)

**Article history:**

Received July 19, 2024

Received in revised form  
August 02, 2024

Accepted August 05, 2024



© Герра Ж. Ф., Магальяйнш Піна Ж., Андраде В., Ланча М. Б., Кампос Пінъейру Л., 2024.

УДК: 616.61-007.21-06:[616.686-006.2+616.684-008.3]-073.75

Жоао Феррейра Герра, Жоао Магальяйнш Піна, Ванесса Андраде,  
Мігель Бріто Ланча, Луїс Кампос Пінъейру

## Розгадка синдрому Ціннера: аналіз унікального клінічного спостереження

Клініка Сан-Хосе, Центральна Лісабонська лікарня та університетський центр,  
Лісабон, Португалія

**Резюме.** Синдром Ціннера (СЗ) – це рідкісна вроджена вада розвитку, яка характеризується тріадою односторонньої агенезії нирок, кістою сім'яного пухирця та обструкції сім'явividної протоки. СЗ, як правило, діагностується випадково на другому-четвертому десятиліттях життя та проявляється різноманітними симптомами, такими як біль під час еякуляції, гемоспермія, біль у промежині та безпліддя у 45% випадків.

Ця робота описує випадок ЗС, висвітлюючи підходи до діагностики та лікування. Діагностика ґрунтується на методах візуалізації: ультразвукове дослідження для ініціальної оцінки, комп'ютерна томографія (КТ) для детальної інформації та магнітно-резонансна томографія (МРТ) у якості золотого стандарту діагностики. Лікування залежить від тяжкості симптомів і розміру кісти, починаючи від консервативного лікування безсимптомних пацієнтів і закінчуючи хірургічним втручанням у симптоматичних випадках. Первинне хірургічне лікування передбачає видалення кісти сім'яного пухирця, що може ефективно полегшити такі симптоми, як біль, дискомфорт під час сечовипусканні та дисфункцію еякуляції та значно покращує якість життя пацієнта. Перевага віддається мінімально інвазивній лапароскопічній або роботизованій хірургії завдяки короткому часу відновлення. Лікування безпліддя включає хірургічне усунення обструкції сім'явividної протоки та допоміжні репродуктивні технології за необхідності. Для моніторингу рецидивів необхідне регулярне спостереження. Майбутні дослідження повинні зосередитися на довгострокових результатах і стандартизованих протоколах лікування для покращення якості життя пацієнтів з СЗ.

**Ключові слова:** синдром Ціннера, агенезія нирок, кіста сім'яного пухирця, обструкція сім'явividної протоки, безпліддя.

**Introduction.** ZS is a rare condition associated with an embryological anomaly that develops in the distal portion of the mesonephric (Wolffian) duct between the 4<sup>th</sup> and 13<sup>th</sup> week of gestation. It is characterized by a triad that includes unilateral renal agenesis with obstruction of the ejaculatory duct and ipsilateral seminal vesicle cyst.

The clinical presentation is varied and often non-specific, which contributes to its frequent misdiagnosis. Common symptoms include lower urinary tract symptoms, hematuria, hemospermia, perineal pain, recurrent infections and pain during ejaculation. Infertility is a significant concern in ZS, affecting approximately 45% of patients. This is primarily due to the obstruction of the ejaculatory duct, which leads to azoospermia and reduced semen volume [1]. ZS is usually discovered incidentally between the second and fourth decades of life, a period of greater sexual and reproductive activity.

In terms of prevalence, fewer than 200 cases of this malformation have been documented in the literature, underscoring its rarity and the importance of awareness among clinicians to avoid misdiagnosis [2, 3].

This case report aims to provide a detailed account of a patient with ZS, contributing to the limited literature on this condition and offering insights into management and long-term follow-up.

**Clinical case.** A 29-year-old man, followed in Nephrology consultation for chronic kidney disease due to renal agenesis, was referred to the Urology consultation in 2021 due to perineal pain for a few months, aggravated by ejaculation. He also reported polyuria and a feeling of incomplete bladder emptying. On physical examination, a tense prostate with discomfort to the touch was noted, without other significant changes. Laboratory tests revealed a serum creatinine of 1.4 mg/dL and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, consistent with stage 3 chronic kidney disease, with no other abnormalities noted. An ultrasound was requested which revealed a cystic structure next to the bladder floor, suggesting a diverticulum vs seminal vesicle cyst.

He then underwent an MRI where it stands out: "Right kidney not visualized due to agenesis. Cystic dilation of the right seminal vesicle. Concomitantly, dilation of the right vas deferens is verified. Spontaneous T1 hyperintensity content is observed at the level of the right vas deferens (up to the epididymis region) and seminal vesicle (including cyst) due to probable high protein content. Normal-sized prostate (14 cc), with peripheral signal heterogeneity highlighting a diffuse T2 hypointensity area on the right with arterial hyper-

João Ferreira Guerra:  
joaoguerra93@gmail.com

enhancement, without apparent washout, of probable inflammatory nature” (Fig. 1 and 2). Subsequently, a spermogram was requested with evidence of azoospermia.



Fig. 1. Coronal T2-weighted MRI Demonstrating absent right kidney. This coronal T2-weighted MRI scan shows the absence of the right kidney (indicated by the red circle), a key feature of Zinner syndrome. The left kidney appears normal. The absence of the right kidney and associated findings provide critical information for diagnosing this rare congenital anomaly.

Then, the patient underwent a robotic seminal vesicle excision at our center, performed using a da Vinci XI surgical system via a transperitoneal approach (Fig. 3).

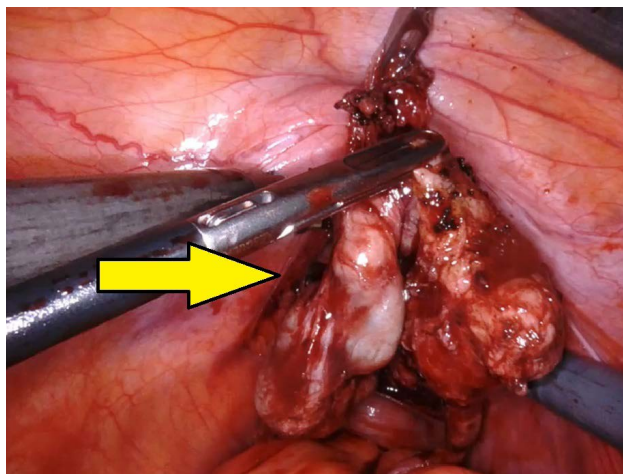


Fig. 3. Intraoperative image of resected seminal vesicle. This intraoperative image, taken during a robotic-assisted laparoscopic surgery using the da Vinci XI surgical system, shows the resected right seminal vesicle. The procedure allowed for precise dissection and removal with minimal invasiveness, highlighting the effectiveness of robotic-assisted surgery in managing complex urogenital anomalies.

This technique provides enhanced precision and control and it's particularly useful for delicate dissections in the deep pelvic region where the seminal vesicles are located.

The postoperative period was uneventful and since the surgery, he has been completely asymptomatic. The patient is scheduled for regular follow-ups every six months. These visits include clinical evaluation, kidney

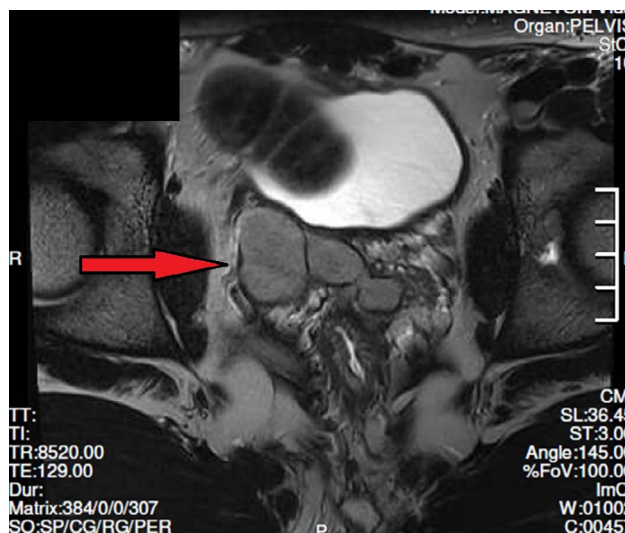


Fig. 2. Coronal T2-weighted MRI demonstrating cystic dilation of the right seminal vesicle. This coronal T2-weighted MRI scan shows a hyperintense cystic dilation of the right seminal vesicle (indicated by the red arrow). The high signal intensity of the cyst is characteristic of fluid-filled structures, confirming the diagnosis of Zinner Syndrome.

function tests, and imaging with ultrasound to monitor for potential recurrences or complications.

**Discussion.** ZS is a rare congenital malformation that involves a triad of unilateral renal agenesis, ipsilateral seminal vesicle cyst and ejaculatory duct obstruction. This condition arises from an embryological anomaly occurring between the 4th and 13th weeks of gestation when the mesonephric (Wolffian) duct fails to develop properly. During this critical period, the mesonephric ducts, initially paired structures running along the embryo's length, begin to differentiate into the reproductive and urinary structures, but in ZS there is a failure in the migration of the distal portion of the mesonephric duct, impeding the proper formation of the ureteric bud. As a consequence, the role of the ureteric bud in differentiating the metanephric blastema is disturbed, which leads to unilateral renal agenesis and atresia of the ipsilateral ejaculatory duct. The gonad continues to develop and insufficient drainage of the seminal fluid results in the cystic structure of the seminal vesicle. Although initially asymptomatic, ZS typically manifests clinically during the second to fourth decades of life, coinciding with peak sexual and reproductive activity [1, 3, 4].

Patients with ZS are often asymptomatic until adulthood. When symptomatic, they present with a variety of genitourinary complaints, which can significantly impact their quality of life. The most prevalent symptoms include lower urinary tract symptoms such as dysuria, pollakiuria and urgency. These symptoms are attributed to the obstructive nature of the seminal vesicle cysts and their effect on adjacent structures [5, 6]. Additionally, patients may experience perineal pain, often exacerbated by ejaculation, which can radiate to

the scrotum and is usually due to cystic expansion and pressure on surrounding tissues [5, 7]. Painful ejaculation and hematospermia are indicative of ejaculatory duct obstruction and seminal vesicle involvement [1, 7]. A significant concern for patients with ZS is infertility, affecting approximately 45% of patients, primarily due to ejaculatory duct obstruction leading to azoospermia. This issue often becomes apparent during the reproductive years, underscoring the syndrome's impact on fertility [3, 8].

The diagnosis of ZS relies heavily on imaging techniques that provide detailed anatomical visualization. The preferred imaging modalities include ultrasound, CT and MRI. Ultrasound is often the initial imaging modality used, capable of revealing the absence of a kidney and identifying cystic structures in the pelvis, typically showing a well-defined anechoic (fluid-filled) structure adjacent to the bladder [4, 6]. CT scans offer more detailed anatomical information compared to ultrasound, confirming renal agenesis and delineating the size and extent of seminal vesicle cysts. CT is particularly useful in distinguishing these cysts from other pelvic masses [2, 7]. MRI is considered the gold standard for diagnosing ZS due to its superior soft-tissue contrast and multiplanar imaging capabilities. Typical MRI findings include hyperintense signals on T1-weighted images and hypointense signals on T2-weighted images, indicative of the cystic nature of the seminal vesicle lesions. MRI also provides excellent visualization of the relationship between the cysts and surrounding pelvic structures [3, 5, 7].

The management of ZS is guided by the severity of symptoms and the size of the seminal vesicle cysts. Treatment options range from conservative management for asymptomatic or mildly symptomatic patients to surgical interventions for those with significant symptoms. For asymptomatic patients or those with small cysts (less than 2.5 cm), conservative management with regular monitoring and periodic follow-ups is recommended. Antibiotic therapy may be prescribed to manage infections, and alpha-blockers can be used to alleviate lower urinary tract symptoms [6, 9]. Symptomatic patients or those with larger cysts (greater than 3 cm) often require surgical intervention. Surgical options include transrectal or transperineal cyst aspiration and drainage, which are minimally invasive procedures that can provide temporary relief by reducing the size of the cysts. However, these methods are associated with a high risk of recurrence and potential complications such as infection [4, 9]. Laparoscopic or robotic surgery, specifically vesiculectomy, is often preferred due to its minimally invasive nature, reduced morbidity and shorter hospital stays. These procedures effectively relieve symptoms and prevent recurrence [7, 9]. Open surgical resection is reserved for cases where laparoscopic methods are not feasible. Although open surgery provides definitive treatment, it comes with higher risks of complications and longer recovery times [3, 6].

Infertility is a significant concern for patients with ZS, with nearly half of the patients affected. The obstruction of the ejaculatory duct leads to issues such as azoospermia, oligospermia and reduced semen volume. The underlying pathogenesis of azoospermia is not yet fully understood, but two possible scenarios are described in the literature: one conceivable assumption is that unilateral testicular obstruction may cause antisperm antibody production, resulting in infertility despite the unobstructed contralateral testis; another theory proposed is that, due to long-lasting obstruction, reactive oxygen species may mediate reproductive toxicity, thus reducing the sperm count by germ cell apoptosis. Despite that, the management strategies for infertility include surgical intervention, such as transurethral unroofing of seminal vesicle cysts, which can relieve the obstruction and improve semen quality. In some cases, re-unroofing may be necessary to ensure patency of the ejaculatory ducts. For patients who do not achieve satisfactory results with surgical intervention, assisted reproductive technologies, including in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection can be considered. These techniques bypass the obstructive lesions and facilitate conception [3].

Though rare, ZS presents distinct clinical and imaging features that facilitate its diagnosis. The management ranges from conservative approaches to surgical interventions based on symptom severity and cyst size. Regular follow-up is essential for monitoring and managing potential recurrences. Future research should focus on long-term outcomes of various treatment modalities and the development of standardized management protocols to enhance patient quality of life.

**Conclusions.** ZS, although rare, can be detected in adult men who present nonspecific symptoms such as dysuria, infertility, perineal pain and complaints related to ejaculation. Imaging methods play a crucial role in diagnosis, with MRI being the gold standard in characterizing the changes that congregate in this triad.

Future research efforts should aim at understanding the long-term prognosis of ZS and developing standardized treatment protocols to enhance the quality of life for affected individuals.

**Conflict of interest statement.** The authors declare no competing interests associated with the manuscript.

**Funding source.** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work.

#### **The authors' contributions.**

**João Ferreira Guerra:** Concept and design, the data acquisition, analysis and interpretation, critical review of the manuscript;

**João Magalhães Pina:** The data acquisition, analysis and interpretation, supervision;

**Vanessa Andrade:** Concept and design, critical review of the manuscript;

**Miguel Brito Lança:** Acquisition, analysis, or interpretation of data;

**Luís Campos Pinheiro:** The data acquisition, analysis and interpretation, critical review of the manuscript, and supervision.

### References:

1. *Di Paola V, Gigli R, Totaro A, Manfredi R.* Zinner syndrome: two cases and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2021;14(6):e243002. doi: 10.1136/bcr-2021-243002.
2. *Cleva M, Montaldo L, Graziani G, Bruschi E, Valentino M.* Zinner's Syndrome: Case report of a Developmental Anomaly of the Mesonephric Duct. *J Radiol Case Rep.* 2023;17(8):57-64. doi: 10.3941/jrcr.v17i8.5055.
3. *Hofmann A, Vauth F, Roesch WH.* Zinner syndrome and infertility—a literature review based on a clinical case. *Int J Impot Res.* 2021 ;33(2):191-195. doi: 10.1038/s41443-020-00360-0.
4. *Tan Z, Li B, Zhang L, Han P, Huang H, Taylor A, et al.* Classifying seminal vesicle cysts in the diagnosis and treatment of Zinner syndrome: A report of six cases and review of available literature. *Andrologia.* 2020 ;52(1):e13397. doi: 10.1111/and.13397.
5. *Zhong H, Han LZ, Yue CJ, Liu ZZ.* A symptomatic case of Zinner syndrome: Laparoscopic seminal vesiculectomy and ipsilateral nephroureterectomy. *Asian J Surg.* 2023;46(10):4527-4529. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.04.140.
6. *Liu Z, Miao C, Zhuang X, Xing J.* Zinner syndrome: Cases report and review of the literature. *Asian J Surg.* 2021 Feb;44(2):523-524. doi: 10.1016/j.asjsur.2020.12.004.
7. *Karki P, Manandhar S, Kharel A.* A rare case of Zinner syndrome: Triad of unilateral renal agenesis, ipsilateral seminal vesicle cyst, and ejaculatory duct obstruction. *Radiol Case Rep.* 2021;16(11):3380-3382. doi: 10.1016/j.radcr.2021.08.012.
8. *Abakar D, Badi FE, Sabiri M, El Manjra S, Lezar S, Essodegui F.* Zinner syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(7):002628. doi: 10.12890/2021\_002628.
9. *Liu T, Li X, Huang L, Li H, Cai K, Jiang J, et al.* Zinner syndrome: An updated pooled analysis based on 214 cases from 1999 to 2020: systematic review. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):2271-2282. doi: 10.21037/apm-20-1997.



# 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>

## Case Report

**Thannushree Aritakulu Badrinath<sup>1</sup>, Nabadwip Pathak<sup>2</sup>, Sebin John Thampan<sup>1</sup>, Indira Gunasekaran<sup>3</sup>**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.02

## The scarcity dilemma in lupus nephritis: A rare case of diffuse alveolar hemorrhage and its multitargeted management

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Pondicherry Institute of Medical Sciences, Pondicherry, India

<sup>2</sup>Department of Nephrology, All India Institute Of Medical Sciences, Bathinda, Punjab, India

<sup>3</sup>Department of Pathology, Pondicherry Institute of Medical Sciences, Pondicherry, India

## Citation:

Badrinath TA, Pathak N, Thampan SJ, Gunasekaran I. The scarcity dilemma in lupus nephritis: A rare case of diffuse alveolar hemorrhage and its multitargeted management. Ukr J Nephrol Dial. 2024;3(83): 8-13. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.02.

## Article history:

Received May 2, 2024

Received in revised form  
July 8, 2024

Accepted July 12, 2024

**Abstract.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that often involves lupus nephritis, affecting the kidneys. A severe and rare complication of SLE is diffuse alveolar hemorrhage. When both conditions occur together in a young male, the prognosis is generally poor. Managing SLE effectively requires strong immunosuppression, but despite the availability of new immunosuppressive agents, treating lupus nephritis remains challenging. Many patients do not achieve complete remission with conventional treatments, highlighting the need for better therapeutic strategies. Research indicates that targeting multiple components of the immune system can be more effective for patients who do not respond to standard treatments, leading to the adoption of multitarget therapy in lupus nephritis.

We present a case report of a young male with biopsy-proven Class IV lupus nephritis and diffuse alveolar hemorrhage who did not respond well to conventional treatments but showed improvement with a multitargeted treatment regimen.

**Key words:** lupus nephritis, diffuse alveolar hemorrhage, multitarget therapy, tacrolimus, mycophenolate mofetil.

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

© T. A. Badrinath, N. Pathak, S. J. Thampan, I. Gunasekaran, 2024.

Correspondence should be addressed to Thannushree Aritakulu Badrinath: [thannu23@gmail.com](mailto:thannu23@gmail.com)



© Бадрінат Т. А., Патак Н., Тампан С.Д., Гунасекаран І., 2024

УДК 616.5-002.525.2+616.611-002.524]:616.61-005.1-07-08

Таннушрі Арітакулу Бадрінат<sup>1</sup>, Навадвіп Патак<sup>2</sup>, Себін Джон Тампан<sup>1</sup>, Індіра Гунасекаран<sup>3</sup>

## Дилема вовчакового нефриту: рідкісний випадок дифузного альвеолярного крововиливу та його мультитаргетного лікування

<sup>1</sup>Відділ респіраторної медицини, Інститут медичних наук Пондічеррі, Пондічеррі, Індія<sup>2</sup>Відділ нефрології Всеіндійського інституту медичних наук, Батінда, Пенджаб, Індія<sup>3</sup>Відділ патології, Інститут медичних наук Пондічеррі, Пондічеррі, Індія

**Резюме.** Системний червоний вовчак (СЧВ) – це аутоімунне захворювання, яке часто супроводжується ураженням нирок. Дифузний альвеолярний крововилив є важким та рідкісним респіраторним ускладненням СЧВ. У разі розвитку дифузного альвеолярного крововиливу у пацієнта з вовчаковим нефритом чоловічої статі, прогноз, як правило, негативний. Лікування СЧВ вимагає ефективної імуносупресії, але, незважаючи на прогрес в імуносупресії, лікування вовчакового нефриту залишається складним. Багато пацієнтів не досягають повної ремісії за допомогою існуючих методів лікування, що вимагає кращих терапевтичних стратегій. Останні дослідження демонструють ефективність мультитаргетної терапії у пацієнтів, які не відповідають на стандартне лікування.

Ця робота демонструє клінічний випадок дифузного альвеолярного крововиливу у чоловіка з вовчаковим нефритом IV класу, підтвердженого біопсією нирки, який не відповів належним чином на стандартне лікування, але продемонстрував покращення за застосування мультитаргетної схеми лікування.

**Ключові слова:** вовчаковий нефрит, дифузний альвеолярний крововилив, мультитаргетна терапія, такролімус, мікофенолату мофетил.

**Introduction.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that can affect multiple organ systems, most commonly presenting as lupus nephritis (LN) in the kidneys [1]. Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a rare and serious complication of SLE, predominantly affecting females [2]. Conventional treatments for SLE with LN include glucocorticoids combined with mycophenolate mofetil (MMF) or cyclophosphamide [3]. However, some patients do not respond to these standard treatments and are considered refractory. Due to the essential role of immunosuppression in managing the disease, multitarget therapy with tacrolimus has shown clinical improvement in patients who do not respond adequately to conventional immunosuppressive therapy [4].

We present a rare case of a young male with Class IV LN and DAH who exhibited a heterogeneous response to immunosuppression across different organ systems. Achieving disease remission required a multitarget regimen with tacrolimus, MMF, and high-dose glucocorticoids.

**Case report.** A 22-year-old male was admitted with a gradual onset of oliguria, shortness of breath, and coughing up blood, which worsened over the course of a week. Initial arterial blood gas analysis indicated hypoxemia. Chest imaging at presentation showed bilat-

eral ground-glass opacities with thickening of the interlobar septa, consistent with diffuse alveolar hemorrhage (DAH) (Fig. 1).



Fig. 1. High-resolution computed tomography (HRCT) of the thorax, performed in the supine position, showing bilateral diffuse and scattered areas of ground-glass opacities predominantly in the dependent lung fields, with areas of interlobar septal thickening suggestive of diffuse alveolar hemorrhage.

Laboratory investigations revealed normocytic normochromic anemia, deranged kidney function tests, proteinuria, and microscopic hematuria. The progress of important parameters on the day of admission and during the course of treatment is shown in Table 1.

**Thannushree Aritakulu Badrinath:**[thannu23@gmail.com](mailto:thannu23@gmail.com)

Table 1

## Laboratory data during the disease course

LAB PARAMETERS	DAY – 0*	DAY – 14**	DAY – 22***	DAY – 90****
Haemoglobin (g/dL)	9.8	9.6	9.0	9.2
MCH (pg)	28.5	29	27.9	30.2
MCHC (g/dL)	32.5	33	34.6	33.5
Urine protein to creatinine ratio	2.34	1.24	0.96	0.42
Creatinine (mg/dL)	2.8	1.3	1.0	0.6
Blood Urea (mg/dL)	98	54	45	22
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	32	80	109	140

\* On the day of hospital admission. \*\* Day 14 – During the course of MMF and steroids. \*\*\* Day 22 – During relapse of symptoms of DAH requiring hospital re-admission. \*\*\*\* Day 90 – During follow-up while the patient was on multitargeted therapy.

Abbreviations: MCH - mean corpuscular hemoglobin; MCHC - mean corpuscular hemoglobin concentration; eGFR - estimated glomerular filtration rate.

The ANA test showed a speckled pattern of immunofluorescence. Both C-ANCA and P-ANCA were negative, making Wegener's granulomatosis an unlikely

diagnosis. Therefore, a complete ANA profile was conducted, which was positive for mixed connective tissue disorder, as shown in Table 2.

Table 2

## Complete ANA profile by immunoblot assay

Test description ANA studied	Observed value	Disease association
Mi – 2	negative	POLYMYOSITIS, DERMATOMYOSITIS
Ku	strong positive	SLE, SJOGREN'S SYNDROME, SCLERODERMA, MYOSITIS, MCTD
Sm / RNP	strong positive	MCTD, SHARP SYNDROME
Sm	strong positive	SLE
SSA	strong positive	SJOGREN'S SYNDROME
Ro 52kD	strong positive	SJOGREN'S SYNDROME
SSB	negative	SJOGREN'S SYNDROME, SLE
Scl – 70	strong positive	SYSTEMIC SCLEROSIS
PM Scl 100	negative	OVERLAP SYNDROME
Jo – 1	negative	POLYMYOSITIS
CENP – A/B	negative	CREST SYNDROME
PCNA	negative	SLE
dsDNA	negative	SLE
Nucleosome	negative	SLE
Histones	negative	DRUG INDUCED LUPUS, RHEUMATOID ARTHRITIS
Ribosome PO	strong positive	SLE
AMA M2	weak positive	PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS

Abbreviations: Sm – smith; RNP – ribonucleoprotein; SSA – Sjogren's syndrome-related antigen A; SSB – Sjogren's syndrome-related antigen B; Scl – 70 – scleroderma 70; PM-Scl – polymyositis scleroderma; CENP – A/B – centromere protein A and B; PCNA – proliferating cell nuclear antigen; dsDNA – double-stranded DNA; AMA – M2 anti mitochondrial antibody M2; SLE – systemic lupus erythematosus; MCTD – mixed connective tissue disorder.

Based on the findings, a kidney biopsy was performed, revealing 22 glomeruli. Out of these, 19 glomeruli exhibited endocapillary hypercellularity (in over 50% of the glomeruli) with neutrophilic infiltrate and karyorrhexis. Seven glomeruli had hyaline deposits, some showed mild mesangial expansion with or without mesangial proliferation, and the remaining three appeared histologically normal. There was also mild interstitial fibrosis and tubular atrophy affecting 20-24%

of the sampled cortex. Direct immunofluorescence showed a full house pattern with granular positivity along the glomerular capillary wall and mesangium: IgG 3+, IgM 1-2+, IgA 1-2+, C3 2-3+, C1q 2-3+, Kappa light chain 2-3+, and Lambda light chain 3+. Histopathological, clinical, biochemical (low C3 and C4 levels), and serological findings suggest Class IV - diffuse lupus nephritis (Fig. 2).

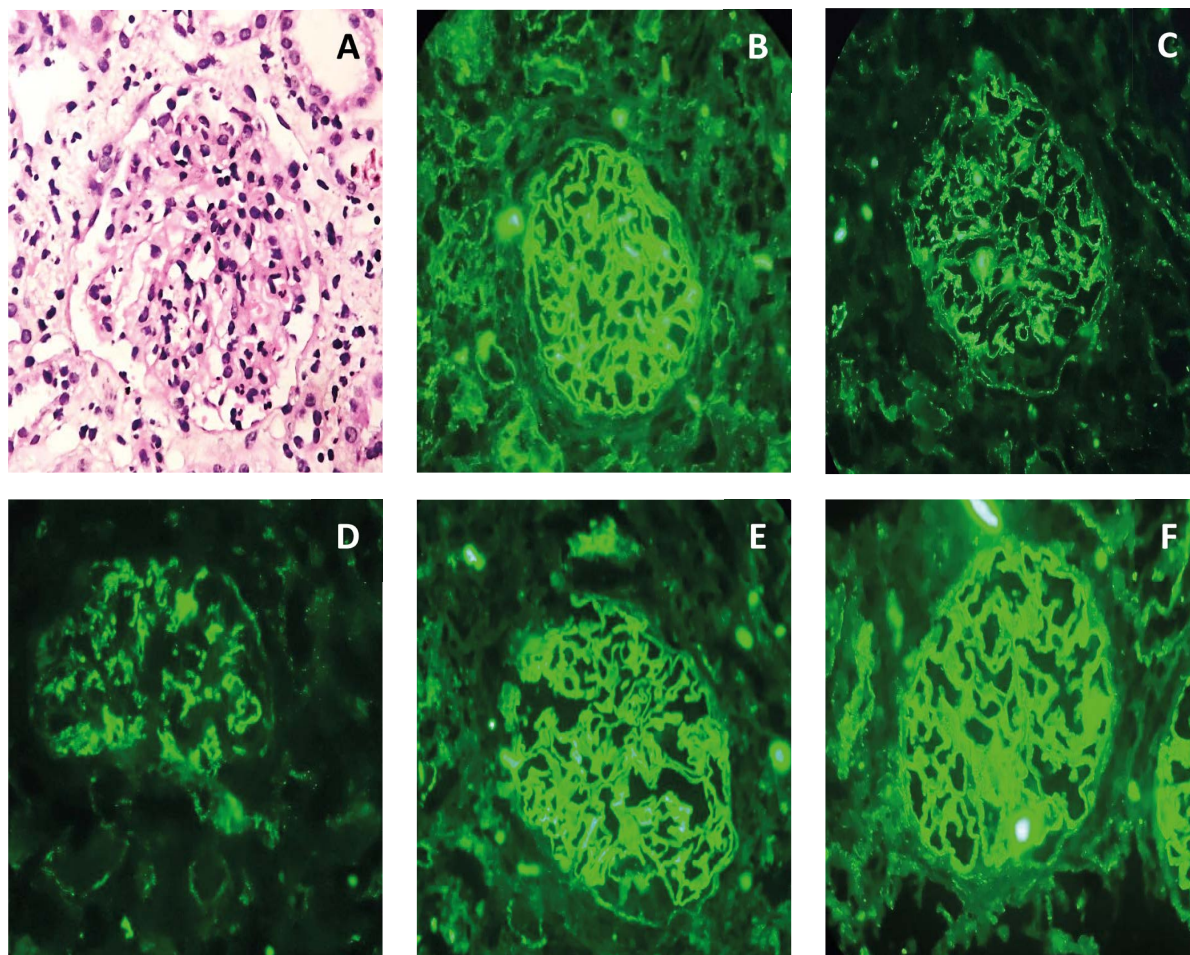


Fig. 2. Kidney biopsy results. A) H&E stain (400x) shows a glomerulus with endocapillary hypercellularity and neutrophilic infiltrate. B) IgG: 3+ C) C3: 2-3+ D) C1q: 2-3+ E) Kappa light chain: 2-3+ F) Lambda light chain: 3+

A diagnostic fiberoptic bronchoscopy was performed, and the bronchoalveolar lavage fluid cytology from both the right and left lungs showed similar findings. Both smears were cellular, consisting of increased alveolar macrophages, hemosiderin-laden macrophages, a few benign and reactive bronchial epithelial cells, occasional mature squamous epithelial cells, and a few acute and chronic inflammatory cells in a hemorrhagic background. Pearl stain showed 60%-65% hemosiderin-laden macrophages, suggestive of diffuse alveolar hemorrhage (Fig. 3).

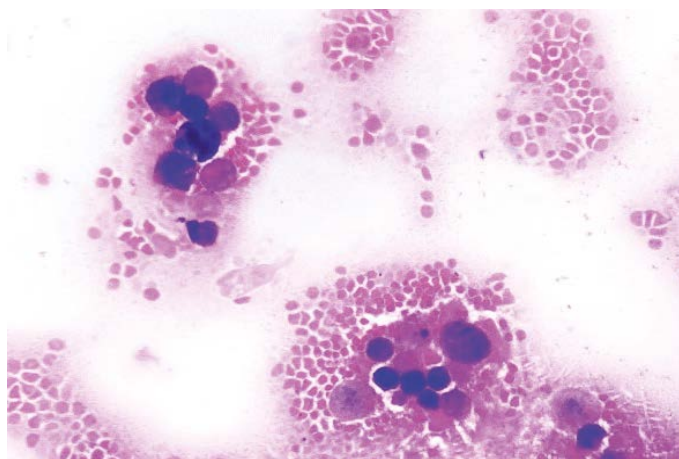


Fig. 3. Hemosiderin-laden macrophages observed in bronchoalveolar lavage fluid cytology (Pearl's stain, 400x).

Although the patient demonstrated strong serological evidence of a mixed connective tissue disorder (MCTD) on the ENA profile, he did not show typical clinical signs and symptoms of MCTD. This highlights the importance of regular follow-up to screen for potential future manifestations of MCTD. With a working diagnosis of Class IV lupus nephritis (LN) presenting with diffuse alveolar hemorrhage (DAH), the patient was started on pulse steroid therapy (500 mg IV once daily) for three days, followed by oral glucocorticoids (1 mg/kg). Mycophenolate mofetil (MMF, 720 mg twice daily) was then added to the treatment regimen. The patient improved symptomatically and was discharged after 14 days on MMF and oral prednisolone.

On Day 22 of follow-up post-discharge, while the patient was compliant with MMF and tapering doses of steroids, he developed hemoptysis, indicating a clinical and radiological worsening of DAH. He was readmitted and restarted on pulse steroid therapy and switched to oral glucocorticoids. Although there was a symptomatic improvement on pulse steroid therapy, symptoms of DAH relapsed within two days after switching to oral glucocorticoids. Despite adherence to conventional immunosuppressive treatment with MMF and oral steroids, the patient showed a heterogeneous response: worsening DAH but improved kidney function tests (see Table 2).

Given this, a diagnosis of Class IV LN with DAH not adequately responding to conventional treatments was confirmed. Consequently, the patient was started on a multitargeted therapy regimen, including tacrolimus (4 mg/day), MMF (720 mg twice daily), hydroxychloroquine (300 mg/day), and prednisolone (60 mg/day). Prednisolone was tapered by 10 mg/day every two weeks to a maintenance dose of 10 mg/day over three months. The patient had an uneventful follow-up at three months post-initiation of multitargeted therapy.

**Discussion.** SLE predominantly affects young women, with a male-to-female ratio of 1:9. LN has a mortality rate ranging from 30% to 50% [1]. Diffuse alveolar hemorrhage (DAH), although rare, has a mortality rate of 60% to 80% and occurs in 1% to 5% of SLE cases [2]. Characterized by blood in the alveoli, DAH can result from autoimmune disorders like SLE, vasculitides, infections, drug reactions, and lung injuries. Symptoms include hemoptysis, dyspnea, and hypoxemia, and diagnosis involves clinical evaluation, imaging, bronchoscopy, and histopathology [3].

A and T cell activation drives inflammation and cytokine production in SLE, highlighting the importance of immune suppression in patient management. Multitarget therapy, which combines steroids, mycophenolate mofetil (MMF), and tacrolimus, is recommended for refractory cases to enhance efficacy and minimize side effects [4]. Plasmapheresis may be considered for severe DAH that does not respond to high-dose steroid therapy in SLE.

In our study, DAH responded to high-dose methylprednisolone but remained unresponsive to conven-

tional steroid doses. This may be attributed to increased expression of P-glycoprotein (P-gp) within lung inflammatory cells. P-gp, encoded by the multidrug resistance 1 (MDR-1) gene, mediates drug resistance and affects intracellular corticosteroid levels [5]. Research indicates that elevated P-gp expression in peripheral blood lymphocytes correlates with reduced corticosteroid responsiveness in SLE [5]. Inhibiting P-gp could enhance intracellular drug concentrations [5]. Tacrolimus, a calcineurin inhibitor, not only inhibits P-gp but also suppresses T cell activation and antibody production by inhibiting T cell-dependent B cell activation, contributing to its efficacy in autoimmune conditions [5, 6].

To the best of our knowledge, this is the first study to report differing responses to immunosuppression across two organ systems in SLE. Pulmonary involvement necessitated pulse steroid therapy and multitargeted immunosuppression, while kidney improvement was seen with glucocorticoids and MMF. This variability underscores the complex factors influencing drug efficacy. Despite our insights, limitations include the lack of data on P-gp expression and tacrolimus effects, which warrants further investigation into their mechanisms.

**Conclusions.** Our case report underscores the effectiveness of a multitargeted regimen in achieving remission for a patient with Class IV lupus nephritis complicated by diffuse alveolar hemorrhage, who exhibited varying responses to immunosuppression across different organ systems. Effective management requires consideration of organ-specific factors, patient variability, and careful monitoring of drug levels. The multitargeted treatment approach enables the selection of optimized immunosuppression for individuals who do not respond adequately to conventional therapies.

Ethics Committee approval. The Institute's ethics committee has approved this report for publication (RC/2024/12). We confirm that this work is original, has not been published elsewhere, and is not currently under consideration for publication elsewhere.

**Author's contribution.**

**Thannushree Aritakulu Badrinath:** contributed to data collection and design of case report, performed the literature search, and drafted the manuscript;

**Nadabwip Pathak:** contributed to the conceptualization of the case report, performed the literature search, provided critical revisions and final approval of the manuscript;

**Sebin John Thampan:** contributed to the data analysis, reviewed the case report, and provided valuable analysis on framing the case report;

**Indira Gunasekaran:** studied and provided data related to pathology in reference to our case report and provided valuable analysis on framing the case report.

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no conflicts of interest related to this research.

**Funding source.** No financial support was sought for the completion of this study.

**Acknowledgment.** The authors would like to acknowledge our Institute for granting access to the medi-

cal record database, which was crucial for completing this research study.

### References:

---

1. *Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu ZH, Mejia-Vilet JM, Floege J.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney International.* 2024;105(1):1-69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002.
2. *Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C.* Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Jan 23;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9.
3. *Al-Adhoubi NK, Bystrom J.* Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies. *Lupus.* 2020;29(4):355-63. doi: 10.1177/0961203320903798.
4. *Ye F, Wang S, Wang M, Wang H, Guo F, Li G, Liu N.* Clinical analysis of multi-target treatment for complex lupus nephritis. *Am J Transl Res.* [Internet].2022;14(1):687-692. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8829651/>.
5. *Kansal A, Tripathi D, Rai MK, Agarwal V.* Persistent expression and function of P- glycoprotein on peripheral blood lymphocytes identifies corticosteroid resistance in patients with systemic lupus erythematosus *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):341-9. doi: 10.1007/s10067-015-3079-7.
6. *Schutte-Nutgen K, Tholking G, Suwelack B, Reuter S.* Tacrolimus-pharmacokinetic considerations for clinicians. *Curr Drug Metab.* 2018;19(4):342-350. doi: 10.2174/1389200219666180101104159.



## 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

**Konstantinos S. Mavromatidis, Irimi M. Kalogiannidou,  
Ploumis S. Passadakis, Gkiounai S. Katzel Axmet**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.03

### **Efficacy of medium molecular weight toxin clearance in manual mixed online hemodiafiltration vs. pre- and post-dilution online hemodiafiltration and conventional hemodialysis: A crossover observational study**

«Dimokriton» Renal Unit, Komotini, Greece

Citation:

Mavromatidis KS, Kalogiannidou IM, Passadakis PS, Katzel Axmet GS. Efficacy of medium molecular weight toxin clearance in manual mixed online hemodiafiltration vs. pre- and post-dilution online hemodiafiltration and conventional hemodialysis: A crossover observational study. *Ukr J Nephrol Dial.* 2024;3(83):14-24. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.03.

**Abstract.** *The effectiveness of various hemodiafiltration (HDF) modes in removing different toxins is not fully understood. The present study aimed to compare the efficacy of manual mixed online HDF with pre-dilution online HDF, post-dilution online HDF, and conventional hemodialysis in clearing medium molecular weight toxins.*

**Methods.** *This single-center, crossover observational study included 11 patients (7 males, 4 females) aged 48-85 years (mean age 65.2±11.7) with a dialysis vintage of 24-455 months (mean duration 126±123 months), including 10-29 months (mean duration 19.5±6.4) on HDF. The study focused on the removal of two medium molecular weight molecules: beta 2-microglobulin and the larger prolactin. The effectiveness of various dialysis modes was evaluated in single sessions for each patient, including pre-dilution online HDF (Group A), post-dilution online HDF (Group B), a mixed dilution model with post-dilution during the first half of the session and pre-dilution during the second half (Group C), and conventional hemodialysis (Group D).*

**Results.** *A statistically significant difference in the reduction of serum beta 2-microglobulin levels was observed in Group B compared to Group A (70.6±3.1% vs. 64.4±2.7%, p<0.0001) and Group C (70.6±3.1% vs. 65.9±4.9%, p<0.001), with no significant difference between Groups A and C (p=NS). For serum prolactin levels, the greatest reduction was noted in Group B, with significant differences compared to Group A (52.5±8.9% vs. 36.2±9.5%, p<0.001) and Group C (52.5±8.9% vs. 46.9±5.2%, p=0.03). Additionally, Group C showed a significant difference compared to Group A (46.9±5.2% vs. 36.2±9.5%, p<0.005).*

**Conclusions.** *Post-dilution HDF is the most effective mode for removing beta 2-microglobulin and prolactin. Mixed dilution HDF also shows significant efficacy, surpassing pre-dilution HDF in toxin clearance. These findings highlight the advantage of post-dilution techniques in managing medium molecular weight toxins. Further research is needed to explore these results in greater detail and to confirm their clinical implications.*

**Keywords:** *hemodiafiltration, dilution techniques, beta 2-microglobulin, prolactin, clearance.*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© K. S. Mavromatidis, I. M. Kalogiannidou, P. S. Passadakis, G. S. Katzel Axmet, 2024.

Correspondence should be addressed to Konstantinos Mavromatidis:  
[mavromatidisk@gmail.com](mailto:mavromatidisk@gmail.com)

**Article history:**

Received July 15, 2024

Received in revised form

August 12, 2024

Accepted August 13, 2024



© Мавроматідіс К. С., Калоянніду І. М., Пассадакіс П. С., Кацель Аксмет Г. С., 2024

УДК: 616.61-085.38-073.27:[611-018.54:612.017.4]-085

Константинос С. Мавроматідіс, Іріні М. Калоянніду, Плуміс С. Пассадакіс, Гкіунай С. Кацель Аксмет

## Ефективність кліренсу токсинів середньої молекулярної маси під час мануальної змішаної онлайн гемодіафільтрації порівняно з онлайн пре- та пост-дилуційною гемодіафільтрацією або традиційним гемодіалізом: перехресне обсерваційне дослідження

Нефрологічний центр «Дімокритіон», Комотіні, Греція

**Резюме.** Ефективність різних моделей гемодіафільтрації (ГДФ) щодо видалення токсинів середньої молекулярної маси є невизначеною. Метою цього дослідження було порівняти ефективність їх усунення методами мануальної змішаної онлайн ГДФ порівняно з онлайн ГДФ у режимі пре- або постдилуції та гемодіалізом класичним за кліренсами бета 2-мікроглобуліну та пролактину.

**Методи.** Це одноцентрове перехресне обсерваційне дослідження включало 11 пацієнтів (7 чоловіків, 4 жінки) віком 48-85 років ( $65,2 \pm 11,7$ ) та тривалістю гемодіалізу 24-455 місяців ( $126 \pm 123$  міс.), включаючи 10-29 місяців ( $19,5 \pm 6,4$  міс.) лікування ГДФ. Дослідження було зосереджено на видаленні бета 2-мікроглобуліну та пролактину. Ефективність різних моделей діалізу оцінювалася під час окремих сеансів для кожного пацієнта, включаючи ГДФ з преддилуцією (група А), ГДФ з постдилуцією (група В), мануальну змішану ГДФ (група С), а також традиційного гемодіалізу (група D).

**Результати.** Статистично значуща різниця в зниженні рівнів бета 2-мікроглобуліну в сироватці спостерігалася в групі В порівняно з групою А ( $70,6 \pm 3,1\%$  проти  $64,4 \pm 2,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ) і групою С ( $70,6 \pm 3,1\%$  проти  $65,9 \pm 4,9\%$ ,  $p < 0,001$ ), без істотної різниці між групами А та С ( $p = NS$ ). Концентрації пролактину в сироватці крові була статистично-значущо нижчою в групі В порівняно з групою А ( $52,5 \pm 8,9\%$  проти  $36,2 \pm 9,5\%$ ,  $p < 0,001$ ) та групою С ( $52,5 \pm 8,9\%$  проти  $46,9 \pm 5,2\%$ ,  $p = 0,03$ ). Крім того, група С подемонструвала достовірну різницю порівняно з групою А ( $46,9 \pm 5,2\%$  проти  $36,2 \pm 9,5\%$ ,  $p < 0,005$ ).

**Висновки.** ГДФ з постдилуцією є найефективнішою моделлю ГДФ у видаленні бета 2-мікроглобуліну та пролактину. Змішана ГДФ має вищий кліренс бета 2-мікроглобуліну та пролактину, ніж ГДФ з преддилуцією. Необхідні подальші дослідження для підтвердження клінічного значення отриманих нами результатів.

**Ключові слова:** гемодіафільтрація, модель дилуції, бета 2-мікроглобулін, пролактин, кліренс.

**Introduction.** The clearance of toxins in dialysis patients is of critical importance and is closely related to both survival and overall well-being. Existing studies have highlighted the superiority of hemodiafiltration (HDF), with post-dilution HDF showing better outcomes compared to pre-dilution HDF, as well as conventional hemodialysis and high-flux hemodialysis [1-5], although a meta-analysis of 13 studies didn't find any difference in the mortality from all causes included the cardiovascular.

Studies on the removal of medium molecular weight toxins have primarily focused on beta 2-microglobulin, with fewer examining larger molecules such as prolactin or complement. Most literature on dialysis clearance has used Kt/V or the urea reduction ratio (URR) for assessing low molecular weight toxins, without addressing the specific amounts of medium molecular weight (MW) toxins removed. From the medium

MW toxins, beta 2-microglobulin is a useful biomarker of morbidity and mortality in dialyzed patients [6], but we also wanted to determine the elimination of another toxin with medium MW, such as prolactin. By determining its serum levels before and after the end of the session, the efficiency of one dialysis session for these molecules, in each dialysis method used in this study was estimated.

It was chosen to estimate the clearance of two molecules with medium molecular weight: beta 2-microglobulin, commonly included in most studies for comparison, and prolactin, which has a significantly higher molecular weight and is less frequently studied in terms of removal during dialysis. The present study aimed to compare the effectiveness of manual mixed online hemodiafiltration (HDF) with pre-dilution online HDF, post-dilution online HDF, and conventional hemodialysis in clearing medium molecular weight toxins.

**Patients and Methods.** Patients. This single-center, crossover observational study included a total of 11 patients undergoing hemodialysis. All the patients were older than 48 years, stable, and uncomplicated during their dialysis sessions (none had haemodynamic instability during dialysis sessions). They maintained stable dry weight for at least four months, three times per week. None had malignancy, acute catabolic or in-

**Konstantinos Mavromatidis**  
mavromatidisk@gmail.com

fectious disease, and no one had evidence of gastrointestinal bleeding. None had metabolic acidosis or very high urea serum levels. Patients who failed to meet the above inclusion criteria were excluded. The study was approved by the Ethics Committee of the Scientific Council of General Hospital of Komotini (protocol number 3/2023, dated 03/01/2023) and was conducted following the guidelines for good clinical practice and ethical principles of the Declaration of Helsinki. All the patients gave written informed consent for their participation in the study.

**Methods.** The patients underwent one session of online HDF pre-dilution (Group A), one online HDF post-dilution (Group B), one mixed online HDF (as mentioned above manually) (Group C), and a session of conventional haemodialysis (Group D) during the midweek days (Wednesday–Thursday). The time interval between these four sessions for each patient was one week. The filter used was polyethersulfone (polynephron) with a surface area of 2.5 m<sup>2</sup> (high-flux) and polynephron low-flux, with a surface area of 2.1 m<sup>2</sup> (for conventional haemodialysis). The blood supply (pump) was 400 ml/min in all sessions and patients, the dialysate flow was 500 ml/min, and the duration of each session was ≥240 min (240 for 7 patients, 265 for 3, and 285 min for 1 patient). In pre-dilution HDF, the substitution volume was set at 50% of the blood pump flow rate (200 ml/min for all patients), while in post-dilution HDF, it was set at 24–25% (96–100 ml/min for all patients). During the dialysis session, 2,500 or 3,500 IU of low molecular weight heparin (vemiparin) was administered, depending on the patient's body weight. Nikkiso DBB EXA dialysis machines were used for the procedures.

The prescription of dialysate was personalised. Of the patients, sodium 138 mmol/L have had 4, and 7 had 140 mmol/L. Dialysate bicarbonates ranged from 30–33 mmol/L, where 1 patient had 30 mmol/L, 3 had 31 mmol/L and the remaining 7 had 33 mmol/L. Dialysate

potassium was 2 mmol/L in 6 patients and 3 mmol/L in the remaining 5 and calcium was 3 mmol/L in 6 patients and 2 mmol/L in 5. In all patients, the chloride of dialysate was 110 mmol/L, magnesium 0.50 mmol/L, glucose 5.5 mmol/L, and acetate 3 mmol/L. All determinations were performed with a dialysate of fixed composition for each patient.

The total ultrafiltrate was collected from each patient in each of the four dialysis sessions in a custom-made volumetric stainless barrel. After the end of each session and after stirring the ultrafiltrate for 10 minutes with an electric stirrer, a sample was taken for urea and beta 2-microglobulin (the amount of prolactin in the dialysate was impossible to measure because of the very low concentration). Both at the beginning of each session and one hour after the end, a blood sample was taken from the arterial line for determination of serum urea, beta 2-microglobulin (mg/L) and prolactin (ng/ml) levels. The reduction ratio (RR) has been calculated by the following equation:  $RR = (\text{SubstancePre} - \text{SubstancePost} : \text{SubstancePre}) \times 100$  (where the substance was beta 2-microglobulin or prolactin).

An Abbott Alinity C analyzer was used to measure the studied parameters. Prolactin levels were measured photometrically, while beta 2-microglobulin levels were measured immunoturbidometrically.

**Statistical analysis.** Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation (M ± SD) according to the data distribution. Categorical variables were expressed as absolute frequencies and percentages. Comparisons between the groups were performed using the Student's t-test. The analysis was conducted with the Statistical software MedCalc (version. 20.218). Probability values of p<0.05 (two-tailed) were considered statistically significant for all comparisons.

**Results.** The patients have been on dialysis for an average of 126 ± 123 months, with a range of 24 to 455 months (Table 1).

Table 1

### The patient characteristics, dialysis history, on-line HDF duration, and hyperfiltration volume

P/ts 7M, 4F	Age (y/s)	Body weight (kg)	Body water (L)	Body surface area (m <sup>2</sup> )	Duration on dialysis (months)	Duration on HDF (months)	Duration of dialysis session (min)	Ultrafiltrate ml/min (ml/h)			
								Group A	Group B	Group C	Group D
1	48	74.0	42.5	1.95	76	29	240	5.4 (324)	7.5 (450)	6.0 (360)	6.7 (402)
2	69	67.5	37.2	1.80	263	24	265	4.2 (252)	4.5 (270)	3.0 (180)	3.0 (180)
3	57	65.0	31.7	1.72	94	29	265	6.8 (408)	6.0 (360)	5.3 (318)	6.0 (360)
4	68	59.5	34.6	1.70	455	15	265	4.5 (270)	3.8 (228)	3.9 (234)	5.0 (300)
5	70	59.5	36.7	1.70	66	16	240	7.9 (474)	7.5 (450)	10.0 (600)	8.6 (516)
6	85	84.0	40.7	1.91	24	14	240	8.3 (498)	5.4 (324)	7.5 (450)	5.8 (348)
7	83	54.0	27.5	1.49	31	13	240	3.8 (228)	2.1 (126)	3.3 (198)	2.5 (150)

Continuation of Table 1

P/ts 7M, 4F	Age (y/s)	Body weight (kg)	Body water (L)	Body surface area (m <sup>2</sup> )	Duration on dialysis (months)	Duration on HDF (months)	Duration of dialysis session (min)	Ultrafiltrate ml/min (ml/h)			
								Group A	Group B	Group C	Group D
8	51	70.0	33.1	1.79	56	21	240	10.4 (624)	7.1 (426)	5.0 (300)	9.2 (552)
9	53	72.0	31.7	1.67	48	26	240	5.8 (348)	2.1 (126)	7.1 (426)	5.8 (348)
10	62	78.0	41.0	1.90	124	10	240	5.8 (348)	8.7 (522)	5.8 (348)	6.3 (378)
11	71	77.5	33.8	1.95	150	17	285	9.8 (588)	10.3 (618)	7.7 (462)	11.1 (666)
Mean±SD	65.2±11.7	69.2±8.7	35.5±4.4	1.78±0.14	126±123	19.5±6.4	251±15	6.6±2.1 (396±127)	5.9±2.5 (354±150)	5.9±2.0 (352±120)	6.4±2.4 (382±145)

Abbreviations: P/ts, patients; y/s, years; kg, kilogram; L, liter; m<sup>2</sup>, square meters; ml, milliliter.

None of the 11 patients had residual diuresis. The underlying causes of kidney failure were glomerulonephritis in 3 patients, hypertensive nephrosclerosis in 3, polycystic kidney disease in 2, chronic pyelonephritis in 2, and unknown etiology in 1 patient. Regarding vascular access, 9 patients had an internal arte-

riovenous anastomosis (native arteriovenous fistula), while 2 had a vascular graft (prosthetic arteriovenous fistula). The baseline laboratory values of the patients, including urea, creatinine, electrolytes, albumin, and hematocrit, before a dialysis session are presented in Table 2.

Table 2

#### Laboratory values before pre-dilution online HDF

P/ts	Creatinine (mmol/L)	Urea (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Calcium (mmol/L)	Proteins gr/L	Albumin (gr/L)	Bicarbonates mmol/L	Hematocrit (%)
1	114.1	53.0	5.3	2.275	69	43	21.5	37.9
2	119.3	22.7	5.0	2.375	66	39	22.5	40.4
3	121.1	54.7	5.6	2.125	64	39	21.0	39.3
4	98.2	47.2	5.5	2.325	72	40	22.3	42.4
5	112.3	43.9	5.7	2.175	66	41	23.0	41.6
6	101.8	41.5	5.6	2.150	64	42	23.0	33.0
7	74.1	42.3	5.6	2.250	69	40	23.0	36.7
8	120.5	54.3	6.2	2.125	76	42	22.0	38.0
9	75.0	70.2	5.9	2.350	65	39	23.0	32.9
10	89.8	25.1	5.3	2.300	77	43	21.0	36.1
11	77.9	24.9	4.4	2.275	65	38	21.8	33.3
Mean±SD	100.4±17.8	43.6±14.1	5.46±0.45	2.247±0.08	68.5±4.5	40.5±1.7	22.2±0.75	37.4±3.2

In the first half of the post-dilution HDF session, the substitution volume was 49.2 ± 1.8 L (range 48–53.4 L) for Group A, 25.0 ± 1.36 L (range 23–27.1 L) for Group B, and 13.3 ± 0.56 L (range 12–13.4 L) for Group C. During the second half of the session, using pre-dilution online HDF, the substitution volume was 24.7 ± 1.03 L (range 24–26.7 L) (Table 3).

As presented in Table 3, URR was significantly higher only in Group B compared to Group D (p<0.05). Similarly, Kt/V was also higher in Group B than in Group D (p<0.05). In all other comparisons of URR and Kt/V, the differences were not statistically significant.

Serum levels of beta 2-microglobulin decreased by 64.4 ± 2.7% in Group A, 70.6 ± 3.1% in Group B, and 65.9 ± 4.9% in Group C (p values: A-B < 0.0001, A-C = NS, B-C < 0.001). The amount of beta 2-microglobulin removed per session was 223 ± 66 mg in Group A, 267 ± 92 mg in Group B, and 242 ± 61 mg in Group C (p values: A-B = NS, A-C = NS, B-C = NS) (Table 4). The serum prolactin levels were decreased per session by 36.2±9.5% in Group A, 52.5±8.9% in Group B, and 46.9±5.2% in Group C (p, A-B<0.001, A-C<0.005, B-C<0.03) (Table 5).

Table 3

Comparison of ultrafiltrate, Kt/V, URR, and substitution volumes across dialysis models

P/1s	Total ultrafiltrate (L)				Kt/V				URR (%)				Substitution volume (L)				
	Group A	Group B	Group C	Group D	Group A	Group B	Group C	Group D	Group A	Group B	Group C	Group D	Group A	Group B	Group C	Group D	
1	168	146	167	122	1.30	1.41	1.40	1.24	69.2	70.4	70.4	66.1	48.0	24.0	12.0	25.5	
2	177	152	165	126	1.58	1.67	1.65	1.58	74.7	76.5	76.5	75.2	49.8	26.5	13.2	26.4	
3	179	154	165	128	1.73	2.30	1.71	1.54	77.1	85.5	77.1	73.2	51.0	26.5	12.8	25.5	
4	168	145	159	123	1.77	1.72	1.80	1.66	78.2	77.6	79.3	76.5	51.0	26.5	12.0	24.0	
5	174	146	167	124	1.52	1.56	1.71	1.48	72.7	74.0	76.4	71.4	48.0	24.0	12.0	24.0	
6	173	149	159	122	1.66	1.65	1.41	1.58	76.2	75.6	70.8	75.2	48.0	24.0	12.0	24.0	
7	171	146	157	125	1.72	1.73	1.38	1.76	78.0	78.6	70.6	78.9	48.0	24.0	11.5	24.0	
8	168	146	164	124	1.61	1.79	1.69	1.67	74.4	78.7	77.3	75.9	48.0	24.0	12.0	24.0	
9	170	145	159	123	1.75	2.02	1.87	1.85	78.3	83.2	80.1	80.0	48.0	23.0	12.0	24.0	
10	170	152	168	129	1.42	1.54	1.50	1.36	71.3	72.9	73.1	69.6	48.0	27.1	12.0	24.0	
11	192	162	186	137	1.49	1.70	1.61	1.51	71.1	75.5	74.4	71.6	53.4	25.5	13.4	26.7	
Mean±SD	174±6.8	149±5.0	165±7.6	126±4.2	1.59±0.14	1.74±0.23	1.61±0.16	1.56±0.16	74.7±3.06	77.1±4.16	75.1±3.31	74.0±3.90	49.2±1.8	25.0±1.36	13.3±0.56	24.7±1.03	
p-value	A-B=0.00001 A-C=0.0065 A-D=0.00001 B-C=0.00001 B-D=0.00001 C-D=0.00001	A-B=NS A-C=NS A-D=NS B-C=NS B-D<0.05 C-D=NS			A-B=NS A-C=NS A-D=NS B-C=NS B-D<0.05 C-D=NS				A-B=NS A-C=NS A-D=NS B-C=NS B-D<0.05 C-D=NS								

Abbreviations: P/1s, patients; URR, urea reduction ratio.

Table 4

Serum beta 2-microglobulin levels, percentage change, and amount removed per dialysis session with intergroup statistical analysis

P/ts	Beta 2-microglobulin														
	Group A					Group B					Group C				
	Pre-dilution	Post-dilution	Change (%)	Removed amount (mg)		Pre-dilution	Post-dilution	Change (%)	Removed amount		Pre-dilution	Post-dilution	Change (%)	Removed amount	
1	25.5	8.5	66.7	259.0		27.0	8.2	69.6	246.0		24.1	7.5	68.9	230.5	
2	29.7	9.9	66.7	233.6		33.9	9.8	71.1	303.0		33.5	10.6	68.4	298.7	
3	25.5	9.3	63.5	214.8		24.2	7.1	70.7	227.9		26.7	7.8	70.3	222.8	
4	19.3	6.8	64.8	157.9		22.8	7.0	69.3	232.0		21.1	7.1	66.4	201.9	
5	19.5	7.9	59.5	118.7		19.2	6.5	66.1	187.0		21.3	6.4	70.0	188.7	
6	33.2	12.6	62.0	271.6		32.3	8.2	74.6	286.4		28.1	10.2	63.7	240.1	
7	26.1	8.6	67.0	167.6		27.6	8.6	68.8	135.8		17.8	8.5	52.2	186.8	
8	25.5	8.8	65.8	176.4		26.0	6.1	76.5	226.3		24.6	7.7	68.7	209.9	
9	29.0	9.1	68.6	192.1		31.2	8.1	74.0	216.0		28.8	9.3	67.7	197.2	
10	34.7	13.1	62.2	309.4		45.4	14.7	67.8	474.2		29.2	10.6	63.7	287.3	
11	33.6	13.0	61.3	348.7		35.9	11.6	67.7	397.3		36.5	12.7	65.2	399.9	
Mean±SD	27.4±5.0	9.8±2.1	64.4±2.7	223±66		29.6±6.9	8.7±2.4	70.6±3.1	267±92		26.5±6.3	8.9±1.8	65.9±4.9	242±61	
p-value			A-B<0.0001 A-C=NS B-C<0.001	A-B=NS A-C=NS B-C=NS											

Table 5

**Serum prolactin levels before and after online HDF,  
and percentage change with intergroup statistical analysis**

P/ts	Prolactin											
	Group A				Group B				Group C			
	Pre-dilution	Post-dilution	Change (%)		Pre-dilution	Post-dilution	Change (%)		Pre-dilution	Post-dilution	Change (%)	
1	29.6	16.6	43.9		26.2	12.9	50.8		25.6	13.5	47.3	
2	12.8	5.3	58.6		9.8	2.6	73.5		5.6	2.6	53.6	
3	74.6	44.9	39.8		68.1	30.5	55.2		81.7	41.7	49.0	
4	17.8	11.1	37.6		13.7	7.5	45.3		19.5	11.9	39.0	
5	10.8	7.0	35.2		10.9	6.6	39.4		10.1	6.1	39.6	
6	31.3	22.2	29.1		32.8	13.6	58.5		28.7	13.3	50.5	
7	64.0	37.4	41.6		63.1	29.3	53.6		72.2	39.4	45.4	
8	197.1	130.1	34.0		173.9	73.8	57.6		195.7	98.8	49.5	
9	16.8	11.6	31.0		19.0	10.5	44.7		18.4	8.3	54.9	
10	29.3	22.3	23.9		27.1	15.2	43.9		32.6	19.5	40.2	
11	18.7	14.3	23.5		14.4	6.5	54.9		17.9	9.5	46.9	
	45.7±51.8	29.3±33.9	36.2±9.5		41.7±45.9	19.0±19.3	52.5±8.9		46.2±52.6	24.1±26.6	46.9±5.2	
			A-B<0.001 A-C<0.005 B-C<0.03									

**Discussion.** It has been established to estimate the attributable clearance by determining the  $Kt/V$  or the URR, which are traditional indexes for low MW (<500 D) toxins. However, there are toxins that are much more important, related to the quality of life and survival [1-5,7], which have higher MW and their clearance is not perceived by  $Kt/V$  or URR. These can be determined either by calculating their clearance, after a dialysis session by collecting the total ultrafiltrate, but also by the change of their serum levels (%). In this study, the removal of two medium MW toxins, beta 2-microglobulin (MW=11,800 D) and prolactin (~23,000 D) was assessed.

Post-dilution is the most effective method of HDF for toxins removal, but needs to achieve a satisfactory convection volume, which is not always possible due to hemoconcentration and the coagulation problems of the filter it causes [8]. Today, current recommendations for an adequate dialysis dose in this model is a substitution volume of  $\geq 23$  L/session in a 3-times-weekly, 4-hour/session dialysis schedule [7, 9, 10]. If the blood pump supplies 400 ml/min, a substitution volume of 25% of the pump can achieve this aim (infusion volume 100 ml/min). If the pump cannot reach this blood flow, can reduce the pump, and increase the duration of the session, to achieve the same substitution volume [11]. Of course, the recommended volume of  $\geq 23$  L/session pertains to patients with a body surface area (BSA) of 1.73 m<sup>2</sup> or an estimated total body water of 35 L [12]. In our opinion, it makes sense that if the body surface area is larger than 1.73 m<sup>2</sup> or if the body weight is above the normal range, the convection volume should probably also increase, as others have argued [12, 13]. In our study, more than 23 L were exchanged in post-dilution HDF (25.0±1.36 L).

The pre-dilution online HDF model avoids filter thrombosis and can achieve ultrafiltration volume equal to 100% of the blood pump supply. Thus, excellent elimination of medium MW toxins is achieved, and good removal of low MW toxins. But which will be the right substitution volume in any patient on this model? Tattersall et al. suggest that the substitution volume should be at least twice that of post-dilution HDF (approximately 46 L/session) [14], while others have found 50.5 L/session to be optimal [15]. From a clinical perspective, it is crucial to determine the total volume of ultrafiltrate that must be exchanged to achieve optimal survival in patients undergoing HDF. Ideally, this volume should be at least equivalent to the patient's total body water. Given these studies and recommendations, let's consider two different patients based on their body weight. The first is a 55-year-old woman with a body weight of 50 kg and a height of 160 cm. According to the Watson equation, she has 27.34 L of body water [16]. It is evident that, following any of the above guidelines, during pre-dilution online HDF, the water exchange per session would significantly exceed her total body water (46 or 50.5 L/session). If she were undergoing online HDF with a blood pump rate of 400 mL/

min and an ultrafiltration rate at 53% of the pump for a 4-hour session, she would exchange about 51 L/session. This volume is nearly twice her total body water.

On the other hand, consider a 60-year-old man with a height of 170 cm and a body weight of 100 kg, who is also on a three-times-weekly dialysis program (pre-dilution online HDF), with 4-hour sessions. His total body water, according to the Watson equation, would be 48.6 L. Under the same dialysis conditions (blood pump rate of 400 mL/min, 4-hour session, and ultrafiltration rate at 53% of the pump), the convection volume would be approximately equal to his total body water.

This example demonstrates that the woman would exchange her total body water twice per session, while the man would do so once. In our study, during pre-dilution online HDF, we exchanged each patient's water volume at least once. Specifically, we exchanged more than 40 L (mean  $\pm$  SD = 49.2  $\pm$  1.8 L), while the mean body water of our patients was 35.5  $\pm$  4.4 L.

In mixed dilution HDF, as known from the literature, the substitution fluid is infused both pre- and post-filter simultaneously [17]. This method can increase the total substitution volume while reducing blood viscosity due to the inclusion of pre-dilution. The ratio of pre- and post-infusion can be adjusted to achieve optimal results. In this study, instead of using the classic mixed online HDF, which requires a specialized dialysis machine and specific blood lines (with an extra pump), we used a standard dialysis machine for HDF with blood lines suitable for either pre- or post-dilution HDF. We began with post-dilution online HDF for the first half of the session, then switched to pre-dilution (manually) for the remaining half in patients known to experience increased transmembrane pressure (TMP) during post-dilution online HDF, typically around the midpoint of the session. This approach allowed us to complete the HDF without thrombotic events and with excellent toxin clearance, as noted by others [14, 18] and ourselves.

Mixed HDF is found to be better than pre-dilution, in terms of beta 2-microglobulin clearance, with blood flow 272.8 $\pm$ 39.7 in pre-dilution and 256.2 $\pm$ 31.8 in the mixed [19] (i.e. much lower than ours) as have shown also by Schiffel in a characteristic table where he compared the clearance of low and medium MW toxins, which were similar in post- and mixed dilution, and the pre-dilution was following [9].

Beta 2-microglobulin is a well-known and pretty good, studied index of medium weight uremic toxins, and is also known for its role in hemodialysis amyloidosis, cardiovascular side effects, and morbidity [15, 20]. It is distributed in the extracellular space and there is minimal increase in its serum levels after the end of the session (rebound), which is estimated at about 4% [21].

Studies have shown that online HDF is associated with better clearance, about 20-40% of beta 2-microglobulin [1] compared to conventional hemodialysis despite the same  $Kt/V$  [1,2], which is greater in longer

duration of dialysis sessions. Also, when in pre-dilution online HDF the substitution volume is  $>46-60$  L/session [1, 8, 9, 15], and in post-dilution  $>23$  L [22], is established better survival. So, studies showed that survival increases with increasing substitution volume in post-dilution online HDF [1-4], and others found an increase in survival with post-dilution online HDF at 55-75 L of substitution volume/week while arguing that  $>75$  L/week adds no survival benefit [13].

In our study, the serum beta 2-microglobulin levels were decreased from  $64.4 \pm 2.7\%$  to  $70.6 \pm 3.1\%$ , with the best removal noted in post-dilution and the worst in pre-dilution. The amount of beta 2-microglobulin removed/session was higher in post-dilution and worst in pre-dilution, without any difference between pre- and mixed dilution, as noted and by others who determined the changes in the serum levels [19]. Investigators noted better removal of medium MW toxins with mixed dilution HDF in comparison with the pre-dilution [23], and especially for beta 2-microglobulin others found the removal of 72.1% in mixed dilution, and 69.2% in pre-dilution online HDF [17]. These findings show that the mixed dilution is comparable to the pre-dilution in the removal of medium MW toxins, without problems in the TMP and filter thrombosis [8] but is less effective than post-dilution [23].

In our study with membranes polyneuron (with SC for the beta 2-microglobulin 0.803) and surface area of  $2.5 \text{ m}^2$  we noted very good removal of beta 2-microglobulin (from  $64.4 \pm 2.7\%$  to  $70.6 \pm 3.1\%$ ) in the three groups of HDF, with the best one in post-dilution and the worst in pre-dilution, as found and others [19], where removed from  $223 \pm 66$  to  $267 \pm 92$  mg of beta 2-microglobulin/session, with the greatest removal with the post-dilution HDF and the worse with pre-dilution.

Monomeric prolactin (MW=23,000) is the most common form of circulating molecule in healthy individuals, but there are also higher molecular mass forms such as the large prolactin which is its dimer (MW=60,000) and macroprolactin (MW=150,000). The latter two constitute the 20% of serum prolactin [24]. With the method used in our study, the total molecule of prolactin and not only the monomer was determined. As a hormone involved in reproductive behavior, it could play a role in the sexual dysfunction of uremia. Thus, it causes loss of libido, erectile problems, and infertility. In men, it can cause gynecomastia and galactorrhea and in women menstrual disturbances and galactorrhea. Hyperprolactinemia is likely a contributing factor to atherosclerosis in chronic kidney disease (CKD) patients. Its role in these patients has been positively associated with mortality and cardiovascular death.

Hyperprolactinemia is very common in hemodialyzed patients [25]. HDF with high-flux membranes improves the clearance of molecules, with MW up to 25,000 Da, and sometimes up to 50,000 Da, resulting in the reduction of hyperprolactinemia as well. However, it has been shown that a few hours after the HDF ses-

sion, prolactin levels return to pre-dialysis [26], due to its continued production.

We determined the removal of prolactin, a molecule with MW bigger than twice beta 2-microglobulin. The fact that it is removed better with mixed dilution than with pre-dilution (it is noted that prolactin is removed better with post-dilution) is of particular importance since even with toxins with larger MW, mixed dilution proves to be very good. Santos et al. in a study of 19 stable patients on post-dilution online HDF (filter surface area  $2.1 \text{ m}^2$ , blood pump 400 ml/min), and with convective volume  $27.4 \pm 3.4$  L found loss of prolactin 73.7% (67.3-77.5%) [27], as found and others [28]. This difference with our results may be due to higher substitution volume in these studies and to the time the blood samples were taken at the end of the session (immediately after the end, and not after the equilibration of prolactin between body compartments, as we did).

Also, Maduell et al. who studied 21 dialyzed patients evaluated prolactin removal with a Helixone filter in a pre-dilution online HDF session. Their blood flow during the study was 350-500 ml/min (from  $434 \pm 36$  ml/min), dialysate flow 400 ml/min, session duration was on average  $291 \pm 17$  min (from 240 - 300 min) and they found prolactin removal by  $74.6 \pm 9\%$  [29]. This percentage was clearly higher than ours, but it should be considered that the blood supply to the filter in their study was greater than ours, the duration of the session was also longer, and the blood samples for prolactin determination were taken immediately after the end of the session.

In the current study also a significant % reduction of serum prolactin levels was noted (removal amount ranged from  $36.2 \pm 9.5\%$  to  $52.5 \pm 8.9\%$  per session), more with post-dilution and mixed model and less with pre-dilution. That means that mixed dilution online HDF is the second-best choice in the removal of medium MW toxins, while in the removal of low MW toxins, the worst of all is conventional hemodialysis and the best is pre-dilution online HDF (again the mixed online HDF was the second-best method). So, in cases where post-dilution cannot be completed (if it cannot achieve the substitution volume of  $\geq 23$  L), it is preferable to use the manual mixed model. The most probable cause that manual mixed HDF is very effective (better than pre-dilution HDF) is because both prolactin and beta 2-microglobulin are in both the extracellular and intracellular spaces, so within the first two hours of post-dilution HDF the amount of the extracellular space is removed, and then a significantly smaller amount is removed with both (pre- and post-dilution), due to the slow movement of these toxins from the intracellular space to extracellular.

Our study has several limitations that should be acknowledged. First, the study involved a small sample size from a single center, which could introduce collection bias and limit the generalizability of the findings. Second, while the study results suggest that the substitution volume used was effective, we cannot be

certain that it was the optimal volume. Further research is needed to confirm this. Finally, we were unable to measure prolactin levels in the hyperfiltrate to determine the exact amount removed during the sessions.

**Conclusions.** In summary, our study demonstrates that post-dilution and mixed dilution HDF methods were more effective at removing medium molecular weight toxins compared to other approaches. There was no significant difference in the removal of beta 2-microglobulin across the different HDF techniques. For prolactin removal, post-dilution HDF was superior to pre-dilution, and manual mixed on-line HDF also proved to be more effective than pre-dilution. These findings are clinically significant as they demonstrate that effective clearance of medium molecular weight toxins can be achieved without the need for specialized dialysis machines, and without encountering issues that might prevent the completion of the HDF session. Further research is needed to explore these results in greater detail and to confirm their clinical implications.

**Conflicts of interest statement.** The authors have no conflict of interest to declare. They had full access to all the data in the study and took responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analy-

sis. The results in this paper have not been published previously in whole or in part.

**Funding sources.** The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**Data availability statement.** The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**The authors' contributions.**

**Konstantinos Mavromatidis:** Contributed to the study design, analyzed and interpreted the data, drafted and revised the manuscript, and approved the final version;

**Irini Kalogiannidou:** Contributed to the study design, collected and analyzed the data, revised the manuscript, and provided critical input to the study;

**Ploumis Passadakis:** Assisted with data collection and literature searches;

**Gkiounai Katzel Axmet:** Assisted with data collection, data analysis and interpretation, and literature searches.

**Acknowledgments.** We thank our colleague at the Renal Unit "Dimokriton," Emine Imbis, for her assistance with the collection, measurement, and sampling of ultrafiltrate for each patient throughout the study period.

## References:

1. *Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al.* Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.*2006;69(11):2087-93. doi: 10.1038/sj.ki.5000447.
2. *Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al.* Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.*2012;23:1087-96. doi: 10.1681/ASN.2011121140.
3. *Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Maci J, Carreras J, et al.* High-efficiency post-dilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.*2013;24:487-97. doi: 10.1681/ASN.2012080875.
4. *Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al.* Mortality and cardiovascular events in on-line haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant.*2013;25:192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407.
5. *Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, et al.* Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure. *N Engl J Med.*2023;389:700-9. doi: 10.1056/NEJMoa2304820.
6. *Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, Van Ypersele de Strihou C.* Beta-2 microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1723-35. doi: 10.1681/ASN.V991723.
7. *Maduell F.* Is there an 'optimal dose' of hemodiafiltration? *Blood Purif.* 2015;40(Suppl 1):17-23. doi: 10.1159/000437409.
8. *Masakane I, Kikuchi K, Kawanishi H.* Evidence for the clinical advantages of predilution on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.*2017;189:17-23. doi: 10.1159/000450635.
9. *Schiffl H.* High-volume online haemodiafiltration treatment and outcome of end-stage renal disease patients: more than one mode. *Int Urol Nephrol.*2020;52:1501-06. doi: 10.1007/s11255-020-02489-9.
10. *Shin S-K, Jo Y-II.* Why should we focus on high-volume hemodiafiltration? *Kidney Res Clin Pract.*2022;41(6):670-81. doi: 10.23876/j.krcp.21.268.
11. *Penne EL, van der Weerd NC, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Lévesque R, et al.* Patient- and treatment-related determinants of convective volume in post-dilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3493-9. doi: 10.1093/ndt/gfp265.
12. *Davenport A, Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Grooteman MP, Asci G, et al.* HDF Pooling Project Investigators. Higher convection volume exchange

- with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: The effect of adjustment for body size. *Kidney Int.* 2016;89:193-9. doi: 10.1038/ki.2015.264.
13. *Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, et al.* Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2015;88:1108-16. doi: 10.1038/ki.2015.139.
  14. *Tattersall JE, Ward RA.* Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):542-50. doi: 10.1093/ndt/gfs530.
  15. *Kikuchi K, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I.* Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney Int.* 2019;95:929-38. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.036.
  16. *Watson PE, Watson ID, Batt RD.* Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(1):27-39. doi: 10.1093/ajcn/33.1.27.
  17. *Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Samà F.* Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with traditional infusion modes. *Kidney Int.* 2000;58:2155-65. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00389.x.
  18. *Pedrini LA, Zawada AM, Winter AC, Pham J, Klein G, Wolf M, et al.* Effects of high-volume online mixed-haemodiafiltration on anemia management in dialysis patients. *PLoS ONE* 2019;14(2):e0212795. doi: 10.1371/journal.pone.0212795.
  19. *Park KS, Kang EW, Chang TI, Jo W, Park JT, Yoo T-H, et al.* Mixed-versus predilution hemodiafiltration effects on convection volume and small and middle molecule clearance in hemodialysis patients: a prospective randomized controlled trial. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(3):445-56. doi: 10.23876/j.krcp.21.044.
  20. *Nube MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, et al.* Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):548-55. doi: 10.1093/ndt/gfw381.
  21. *Leypoldt JK, Cheung AK, Deeter RB.* Rebound kinetics of b2-microglobulin after hemodialysis. *Kidney Int.* 1999;56:1571-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00669.x.
  22. *Blankestijn PJ, Fischer KI, Barth C, Cromm K, Canaud B, Davenport A, et al.* Benefits and harms of high-dose haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis: the comparison of high-dose haemodiafiltration with high-flux haemodialysis (CONVINCE) trial protocol. *BMJ Open.* 2020;10(2):e033228. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033228.
  23. *de Sequera P, Albalade M, Pérez-García R, Corchete E, Puerta M, Ortega-Díaz M, et al.* A comparison of the effectiveness of two online haemodiafiltration modalities: mixed versus post-dilution. *Nefrologia.* 2013;33(6):779-87. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12223.
  24. *Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza MA, Santos MA, Friesen HG.* Characterization of big, big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 1992;37:365-72. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02340.x.
  25. *Friedrich JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, et al.* Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):207-15. doi: 10.2215/CJN.06840711.
  26. *Chan MJ, Hutchison CA.* Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(Suppl\_3):iii6-iii11. doi: 10.1093/ndt/gfy179.
  27. *Santos A, Macías N, Cruzado L, Vega A.* The removal capacity of asymmetric cellulose triacetate during post-dilution online hemodiafiltration. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(2):325-7. doi: 10.23876/j.krcp.20.243.
  28. *Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC, et al.* Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2003;64:305-13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00043.x.
  29. *Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gomez M, Font MX, Molina A, et al.* High-permeability alternatives to current dialyzers performing both high-flux hemodialysis and postdilution online hemodiafiltration. *Artificial Organs.* 2019;43(10):1014-21. doi: 10.1111/aor.13480.



# 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

Mohammed Ghanim Alwan<sup>1</sup>, Montadhar Hameed Nima<sup>2</sup>,  
Thaer Saleh Sabor Al-Omary<sup>3</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.04

## A new variable emerges to guide the decision when choosing surgical options for renal stones larger than 20 mm

<sup>1</sup>Ibn Sina University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Baghdad, Iraq

<sup>2</sup>College of Medicine, Baghdad University, Baghdad, Iraq

<sup>3</sup>Collage of Medicine, University of Misan, Misan, Iraq

## Citation:

Alwan MG, Nima MH, Al-Omary TSS. A new variable emerges to guide the decision when choosing surgical options for renal stones larger than 20 mm. Ukr J Nephrol Dial. 2024;3(83):25-32. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.04.

**Abstract.** Renal stones pose a significant health burden affecting many of the global population. When stones exceed 20 mm, invasive urological interventions become necessary. The study aimed to compare the effectiveness of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) and retrograde intrarenal surgery (RIRS) in managing renal stones above 20 mm.

**Methods.** This prospective interventional study was conducted over four years (June 2019 - June 2023) in multiple centers including Ghazi Al-Hariri Hospital, a Beirut private hospital, and a private clinic in Baghdad. A total of 240 patients with renal stones sized 20-40 mm were enrolled, excluding those with specific medical conditions. Patients were divided into two groups: 116 underwent RIRS and 124 underwent PCNL. The evaluation included sociodemographic and medical history, clinical and laboratory assessments, imaging studies, and follow-ups for three months post-surgery. Statistical analysis was performed using SPSS version 26.

**Results.** The mean surgical time was significantly lower in the RIRS group ( $83.51 \pm 21.7$  minutes) compared to the PCNL group ( $98.12 \pm 22.1$  minutes) ( $p = 0.001$ ). The mean hospital stay was also significantly shorter in the RIRS group ( $1.9 \pm 1.0$  days) compared to the PCNL group ( $3.2 \pm 1.3$  days) ( $p = 0.001$ ). The prevalence of minor complications (Clavien I) was higher in the RIRS group (15.5%) than in the PCNL group (6.5%) ( $p = 0.037$ ). However, moderate to severe complications (Clavien II and III) were higher in the PCNL group (Clavien II: 10.5% vs. 3.4%,  $p = 0.033$ ; Clavien III: 4.8% vs. 0%,  $p = 0.016$ ).

The stone-free rate in the RIRS group was significantly higher among patients with longitudinal stones (93.8%) compared to globular stones (54.3%) ( $p = 0.001$ ). No significant differences were detected in BMI ( $p = 0.065$ ) and stone size ( $p = 0.112$ ) between those with successful and unsuccessful procedures in the RIRS group.

**Conclusions.** Stone shape, especially longitudinal, is a crucial factor in choosing between RIRS and PCNL for renal stones >20 mm. RIRS offers advantages in surgical time, hospital stay, and minor complications, with higher success rates for longitudinal stones. Future research should focus on multivariate analyses considering stone size, shape, and configuration to determine the most effective treatment strategies for large stones.

**Key words:** renal stones, percutaneous nephrolithotomy, retrograde intrarenal surgery, stone shape, stone-free rate, surgical time, hospital stay, complications.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© M. G. Alwan, M. H. Nima, T. S. S. Al-Omary, 2024.

Correspondence should be addressed to Mohammed Alwan: [m.ghanim@ibnsina.edu.iq](mailto:m.ghanim@ibnsina.edu.iq)

## Article history:

Received May 8, 2024

Received in revised form

June 03, 2024

Accepted June 12, 2024



© Алван М. Г., Німа М. Х., Аль-Омарі Т. С. С., 2024

УДК 616.61-003.7-089

Мохаммед Ганім Алван<sup>1</sup>, Монтадхар Хамед Німа<sup>2</sup>, Тхаер Салех Сабор Аль-Омарі<sup>3</sup>

## Нова змінна у прийнятті рішення щодо вибору хірургічного лікування ниркових конкрементів розміром понад 20 мм

<sup>1</sup>Університет медичних і фармацевтичних наук імені Ібн Сіні, Багдад, Ірак

<sup>2</sup>Медичний коледж Багдадського університету, Багдад, Ірак

<sup>3</sup>Коледж медицини, Університет Місана, Місан, Ірак

**Резюме.** Сечокам яна хвороба становить значний тягар для здоров'я багатьох людей у всьому світі. У разі збільшення розміру ниркового конкремента понад 20 мм, необхідні інвазивні урологічні втручання. Метою нашого дослідження було порівняти ефективність черезшкірної нефролітомії (PCNL) і ретроградної інтра-ренальної хірургії (RIRS) у лікуванні ниркових конкрементів розміром понад 20 мм.

**Методи.** Це проспективне інтервенційне дослідження проводилося протягом чотирьох років (червень 2019 – червень 2023) у кількох центрах, включаючи клініку Газі Аль-Харірі, приватну лікарню Бейрута та приватну клініку в Багдаді. У дослідженні прийняли участь 240 пацієнтів з нирковими конкрементами розміром 20–40 мм. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від методу оперативного втручання: RIRS ( $n = 116$ ) та PCNL ( $n = 124$ ). Порівнювали соціально-демографічний та медичний анамнез, клінічні та лабораторні маркери, результати візуалізуючих досліджень та спостереження протягом трьох місяців після операції. Статистичний аналіз проводився за допомогою SPSS версії 26.

**Результати.** Середній час хірургічного втручання був значно нижчим у групі RIRS ( $83,51 \pm 21,7$  хвилини) порівняно з групою PCNL ( $98,12 \pm 22,1$  хвилини) ( $p = 0,001$ ). Середня тривалість перебування в стаціонарі також була значно коротшою в групі RIRS ( $1,9 \pm 1,0$  дня) порівняно з групою PCNL ( $3,2 \pm 1,3$  дня) ( $p = 0,001$ ). Поширеність незначних ускладнень (Clavien I) була вищою в групі RIRS (15,5%), ніж у групі PCNL (6,5%) ( $p = 0,037$ ). Однак помірні та важкі ускладнення (Clavien II і III) були частішими в групі PCNL (Clavien II: 10,5% проти 3,4%,  $p = 0,033$ ; Clavien III: 4,8% проти 0%,  $p = 0,016$ ).

Повну відсутність конкрементів у групі RIRS було досягнуто у 93,8% пацієнтів із поздовжніми каменями та у 54,3% хворих з глобулярними ( $p = 0,001$ ). Не було виявлено істотних відмінностей в IMT ( $p = 0,065$ ) і розмірі каменю ( $p = 0,112$ ) між пацієнтами з успішною та неуспішною процедурою групи RIRS.

**Висновки.** Форма каменя, особливо поздовжня, є вирішальним фактором під час вибору техніки хірургічного втручання ниркових каменів >20 мм. RIRS має переваги щодо тривалості операції, перебування в стаціонарі та кількості ускладнень, з вищими показниками успішності (без каменів). Майбутні дослідження повинні зосередитися на багатофакторному аналізі з урахуванням розміру, форми та конфігурації каменю, щоб визначити найбільш ефективні стратегії лікування ниркових конкрементів понад 20 мм.

**Ключові слова:** ниркові конкременти, черезшкірна нефролітомія, ретроградна внутрішньониркова хірургія, форма каменя, ремісія, тривалість операції, тривалість перебування в стаціонарі, ускладнення.

**Introduction.** A renal stone is a frequent urological condition that causes crystal agglomerates to grow in the urine tract and occasionally pass through it [1]. It is a major cause of morbidity and affects approximately 1–15% of the world's population resulting in a significant increase in treatment costs and substantial health challenges [2]. Calcium stones are the most common and include about 70 to 80% of the stones [3]. Obesity and metabolic syndrome are identified as risk factors for renal stones. Currently, it is known that renal stones increase the chance of developing other systemic conditions, including diabetes, cardiovascular disease, bone fractures, and chronic kidney disease. Converse-

ly, kidney stones are also at risk due to these disorders. Kidney stone formation and these systemic diseases are probably caused by similar risk factors [4–6]. Regarding treatment, the majority of patients with stones less than 1 cm will pass the stones naturally with analgesic medication and oral stone lysis; however, patients with stones larger than 1 cm typically need more urological treatments [7]. Because of its exceptional success rate in removing large renal stones (> 2 cm), percutaneous nephrolithotomy (PCNL) has emerged as the standard procedure for treating these stones. However, minimally invasive procedures—particularly mini-PCNL and retrograde intrarenal surgery (RIRS)—are now the mainstay of stone therapy due to their reduced risk of complications [8, 9]. Checking the stone's size and shape is the first thing that most urologists do when they are looking at a renal stone to determine the most effective treatment for it. There is no doubt that the stone burden is the most important factor to consider when

Mohammed Alwan:  
m.ghanim@ibnsina.edu.iq

deciding [10]. However, the significance of stone shape is often undervalued, and mostly the measurement of calyceal extension is used to assess the complexity of the stone [11].

The location and size of the stone, the surgeon's experience, the accessibility of endoscopic tools, and the patient's preferences are all taken into consideration when choosing a course of therapy [12]. Open surgeries and laparoscopic approaches are still viable options for such big stones, but they are seldom used nowadays in current practice [13]. Despite PCNL's great efficiency, non-negligible morbidity effects persist, including organ damage (rare), urinoma, and bleeding that requires angioembolization [14]. Compared to PCNL, RIRS is less risky and has a lower morbidity rate; nevertheless, it also has a lower rate of stone removal. RIRS has made it possible for urologists to treat complicated renal stones or lower calyx stones through the natural orifice, contributing to an acceptable stone-free rate [12, 15].

**This study aims** to compare the effectiveness of PCNL and RIRS options in the management of renal stones above 20 mm.

**Patients and methods. Study design, setting, and time.** This was a prospective interventional study conducted in the Urology Department at Ghazi Al-Hariri Hospital for Surgical Specialties, a Beirut private hospital, and a private clinic in Baghdad, Iraq, during a period of four years from June 2019 to June 2023. The study protocol was approved by the Bioethics and Deontology Commission of Ibn Sina University (protocol number: 2024-1234, dated 15/01/2018); all patients provided written informed consent to participate in the study.

**Study Population and Sample Size.** The study included 240 patients who attended the Urology casualty department or private clinic and were diagnosed with renal stones of 20 - 40 mm in size with little or no calyceal extensions and were scheduled for either PCNL or RIRS. The diagnosis of renal stones was confirmed radiologically by ultrasound, plain abdominal (KUB), and/or non-contrast CT scan.

This study excluded patients with acute or chronic nephritis, nephrotic syndrome, obesity, concurrent ureteral or bladder stones, renal tumors, renal dysfunction, single kidney, and pregnant women.

Patients were informed about the potential for both treatments, as well as the benefits and drawbacks of each, and were then treated using the technique that best suited their needs and those of the medical community. All the patients signed an informed consent that allows us to review their medical records for research purposes, provided that the patient's anonymity and confidentiality of their medical records are maintained. They were divided into two groups:

- **RIRS group:** Included 116 patients who underwent treatment by flexible ureterorenoscopic lithotripsy.
- **PCNL group:** Included 124 patients who underwent treatment by percutaneous nephrolithotomy.

**Workup.** A total of 240 patients were evaluated following these steps:

- Complete sociodemographic, medical, and surgical history with assessment of height & weight to obtain Body Mass Index (BMI).
- Clinical evaluations were done using a complete medical history, physical examination, and routine laboratory tests (Complete blood count, coagulation, biochemistry).
- One week before surgery, a urine culture was collected. Five to seven days before surgery, patients whose cultures were positive were given antibiotics; the remaining patients received 1 g of ceftriaxone during the induction of anesthesia, preceded by a skin sensitivity test.
- Computed tomography (CT) and/or KUB radiography were done to evaluate stone characteristics and anatomical data.

#### **Procedure.**

##### **RIRS group:**

- Under general anesthesia, patients were positioned for dorsal lithotomy and given intravenous antibiotics.
- The ureteral access sheath (UAS) will be passed and scanned fluoroscopically over the zebra guide wire (0.038 mm) that was inserted using a semi-rigid 8 Fr KARL STORZ ureteroscopy.
- After removing the guidewire, a flexible ureteroscope (Innovex China with Insertion section diameter 2.9 mm / 8.7 Fr) passed through UAS.
- 230 μm fiber of KARL STORZ CALCULASE III 35-Watt holmium: YAG Laser used via ureteroscope to dust stones with an energy setting level of 0.7 J and pulse rates (30 Hz).
- A wire basket can be passed through the working channel to collect larger fragments, while 4 mm particles can pass naturally.
- In patients with tight ureters, Double-J stents were inserted, and the flexible ureterorenoscopy was delayed two weeks to take advantage of their passive dilation effect.
- The day after the intervention, the patient is typically released from the hospital.

##### **PCNL group:**

- Under general anesthesia, patients were positioned for dorsal lithotomy, given intravenous antibiotics, and a cystoscope was used to insert a ureteral catheter. The patients were then prone.
- The pelvicalyceal system is outlined by injecting contrast fluid through a ureteral catheter. This helps guide the needle's entry into the kidney from the skin with the aid of a fluoroscope.
- Once the needle is inserted, remove the stylet and note a urine drip. Then, a 0.9 mm (0.035-inch) bendable hydrophilic-coated guidewire is passed through the needle hollow and curled within the renal collecting system or even passed to the ureter.

- A metal ALKIN cannula is passed over the guidewire into the collecting system after the needle is removed. A guide metal rod entered the calyx through that cannula.
- A serial AMPLATZ dilator was guided by a guide rod into the targeted calyx until the last access sheath passed through the skin into the collecting system, where a Karl Storz nephroscope and pneumatic lithotripter broke the stone. Stone pieces were removed with forceps.
- After the procedure, a nephrostomy tube and urinary catheter were used to empty the bladder.
- Patients stay in the hospital for 2-3 days after the one- to three-hour procedure, depending on its intricacy. Drainage tubes are usually removed within 24–48 hours.

**Evaluation.** The third postoperative month was used to assess the effectiveness of the surgical procedure (% stone-free rate) using a non-enhanced abdominal CT scan. When there is no sign of stone remnants, or they are less than 4 mm, the area is deemed free of stones [17]. Postoperative fever was defined as a body temperature > 38 °C.

A modified version of the Clavien-Dindo grading system was employed to assess peri and postoperative complications. Surgical complications classified using the modified Clavien-Dindo method:

**Grade I:** Anything that departs from the anticipated healing process without the need for medicine or medical treatments such as surgery, endoscopy, or radiography. Drugs, including antiemetics, antipyretics, analgesics, diuretics, electrolytes, and physical therapy are among the permitted pharmaceuticals.

**Grade II:** Pharmaceutically managed complications requiring the use of drugs other than those approved for complications of Grade I. Blood infusions and complete parenteral nutrition are also included.

**Grade III:** Challenges requiring endoscopic, radiologic, or surgical treatments.

- A: Operations not requiring general anesthesia.
- B: Operations requiring general anesthesia.

**Grade IV:** Challenges requiring acceptance to the critical care unit and are potentially fatal.

- A: Dysfunction of a single organ.
- B: Dysfunction of multiple organs.

**Grade V:** The patient passes away.

**Statistical analysis.** The data was analyzed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 26. The data is presented as mean, standard deviation, and ranges. Categorical data is presented as frequencies and percentages. An independent t-test (two-tailed) was used to compare the continuous variables accordingly. The Chi-square test was used to assess the

association between categorical variables, while the Fisher exact test was used instead when the expected frequency was less than 5. A level of P – P-value less than 0.05 was considered significant.

**Results.** In this study, the age ranged from 23 to 59 years, with a mean of  $39.62 \pm 9.0$  years. There were no statistically significant differences ( $P \geq 0.05$ ) between study groups in age, BMI level, gender, stone size and number, Hounsfield units, and stone-free rate. We noticed that the shape of the stone was longitudinal in 69.8% of the RIRS group and 56.5% of the PCNL group, and this difference was statistically significant ( $P = 0.032$ ).

The means of surgical time and hospital stay were significantly lower in the RIRS group than in the PCNL group, given that 17 (14.6%) patients experienced tight ureter and required ureteral stenting for a duration of two weeks, the retrograde intrarenal surgery (RIRS) was subsequently performed. However, each of them had hospital stays lasting no longer than 4-5 hours, and these hours were included in the overall hospital stay duration for RIRS. The prevalence of patients with complications graded as Clavien I (minor complications) was significantly higher in the RIRS group than in the PCNL group (15.5% versus 6.5%,  $p = 0.037$ ). They complained of mild to moderate loin pain or discomfort, vomiting, or increased body temperature, and all responded well to analgesia, antiemetics, and antipyretics. The prevalence of patients with complications graded as Clavien II and III was significantly higher (10.5% versus 3.4% and 4.8% versus 0%,  $p < 0.05$  respectively) in the PCNL group than in the RIRS group. In the RIRS group, three patients (Clavien II) had severe infection and pyrexia (urosepsis), which required intensive care and monitoring with very broad-spectrum antibiotic therapy covering culture and sensitivity results. One patient required re-admission a few days after discharge from the hospital because of severe pain and fever, and she responded well to high-potency analgesia and antibiotic therapy. In the PCNL group, seven patients required blood transfusions, two patients had a severe infective complication (urosepsis), and four patients required admission a few days after discharge from the hospital because of severe pain and fever, and they responded well to high potency analgesia and antibiotic therapy.

In PCNL patients with Clavien III, three patients required angioembolization (because of persistent bleeding), two patients converted to open surgery because of loss of access, and one patient required a secondary percutaneous procedure to evacuate a large perinephric urinoma a few days after surgery (Table 1).

Table 1

**Comparison between study groups by certain characteristics**

Variable	Study group		p-value
	RIRS	PCNL	
Age (Year)	38.65 ± 8.7	40.59 ± 9.3	0.096
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.85 ± 2.9	26.45 ± 3.1	0.122
Gender (M/F), n (%)	102 (87.9) / 14 (12.1)	114 (91.9) / 10 (8.1)	0.3
Stone size (mm)	23.31 ± 3.6	24.03 ± 2.7	0.081
Hounsfield units (Density)	1198.8 ± 164.3	1224.87 ± 126.4	0.17
Stone shape (Longitudinal / Globular)	81 (69.8) / 35 (30.2)	70 (56.5) / 54 (43.5)	0.032
Stone number (Single / Multiple)	105 (90.5) / 11 (9.5)	105 (84.7) / 19 (15.3)	0.171
Surgical time (mint.)	83.51 ± 21.7	98.12 ± 22.1	0.001
Stone free rate (%)	95 (81.9)	107 (86.3)	0.351
Hospital stay (Day)	1.9 ± 1.0	3.2 ± 1.3	0.001
Complication			
Clavien I	18 (15.5)	8 (6.5)	0.037
Clavien II	4 (3.4)	13 (10.5)	0.033
Clavien III	0 (0)	6 (4.8)	0.016
Total	22 (19.0)	27 (21.8)	0.589

The data is presented as M ± SD or proportion (%).

As shown in Table (2), the highest prevalence of stone-free rate (success procedure) in the RIRS group was seen significantly among patients who had a longitudinal shape of stone (93.8%, p = 0.001).

Table 2

**Comparison of certain clinical characteristics according to stone-free rate in the RIRS group**

Variable	Stone free rate in RIRS group		Total (%) (n = 116)	p-value
	Yes (%) n= 95	n (%) n= 21		
Stone shape				
Longitudinal	76 (93.8)	5 (6.2)	81 (69.8)	0.001
Globular	19 (54.3)	16 (45.7)	35 (30.2)	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	24.91 ± 2.7	26.2 ± 3.1		0.065
Stone size (mm)	24.13 ± 3.9	22.92 ± 3.2		0.112

No statistically significant differences were detected in BMI and stone size (p ≥ 0.05) between those with successful and those with unsuccessful procedures.

**Discussion.** Currently, PCNL is advised as the preferred initial treatment for renal stones larger than 20 mm [14]. Despite its great effectiveness, PCNL can still have non-negligible morbidity, such as organ injury, urinoma, and bleeding that requires angioembolization. Modern technology, such as laser lithotripsy and creative endoscopic baskets, permits treating complicated renal stones via the natural orifice [16, 17]. The current study observed that surgical time and hospital stay were significantly lower in the RIRS group.

Similarly, the Cosmin et al. study revealed that surgical time and hospital stay were significantly longer for the PCNL group than for the ureteroscopy group (P<0.05) [14]. Also, the Giusti et al. study [18] and the Xuan et al. study [19] found that surgical time and hospitalization took longer for the PCNL group. Differently, He-Qun Chen et al. found that the RIRS group was identical to the PCNL group in surgical time (P = 0.1) [20]. Although the location, number, density, shape, and size of stones are important determinants for the difference observed, it should be remembered that complications might accompany the procedures as an explanation for the differences observed. Although smaller, less dense

stones require less time to operate on, patients with a stone burden approaching 40 mm, particularly those with high Hounsfield units ( $>1000$  HU), need more time in PCNL. This finding is consistent with the findings of Hoa TQ et al, [21] but we still measured an average operating time of  $(98.12 \pm 22.1)$  minutes for all stones larger than 20 mm. The duration of the surgical operation has an important role in the impact of complications. The risk of urosepsis secondary to RIRS is raised with the longer duration, and the requirement for blood transfusion secondary to hemoglobin decreases in patients receiving the PCNL treatment [18].

In this study, the prevalence of complications graded as Clavien I (mild to moderate loin pain or discomfort, vomiting, or fever) was significantly higher in the RIRS group than in the PCNL group ( $P= 0.037$ ); while complications graded as Clavien II and III were significantly higher in the PCNL group ( $P < 0.05$ ). The LV G et al. study observed that both minor and major complications were significantly higher in the PCNL group [22]. Differently, the Cosmin et al. study reported a non-significant difference in minor complications between the RIRS and PCNL groups, but it was significantly higher in the PCNL group in Clavien III, IV [14].

On the contrary, Pieras and colleagues revealed no differences in the complications between both procedures [23], while the overall complication rate in the Cosmen et al. study was higher in the PCNL group but with an absence of statistical relevance ( $P>0.5$ ). Also, there were further grade III and IV complications in the PCNL group ( $P < 0.05$ ) [14]. The difference observed above is explained by different expertise levels in different centers, in addition to the stone characteristics, composition, and general condition of the patients. Infectious complications are more pronounced in the RIRS group because of the relatively high intrarenal pressure procedure in comparison with PCNL [24]. Moreover, vascular complications are more pronounced in the PCNL group because of the invasive nature of the procedure, which requires a violation of the kidney parenchyma to access the urinary collecting system [25].

In this study, the stone-free rate in the RIRS group was seen as significant among those with longitudinal stones ( $P= 0.001$ ). There is no relation between BMI and stone size ( $P \geq 0.05$ ). Karalar et al. study reported that localization, type, and burden of stone were numerically significant determinants impacting the absence of stone status ( $P<0.05$ ) [26]. In the same concern, Iqbal and co-authors revealed that PCNL can be done safely and effectually regardless of BMI level ( $P=0.7$ ) [27]. Moreover, results from the Akbulut et al. study [28] and Şimşek et al. study [29] deduced that BMI and size of stone do not affect success rates post-PCNL. The potential reasons for different stone-free rates among studies are that fragment residues denote a cluster of clinically insignificant fragments, besides the intrinsic flaws in the exist-

ing RIRS methods and systems, such as the flexibility of ureterorenoscopy and the restricted working channels. Physiologically, we did not see any specific reasons why longitudinal stones are successfully treated with RIRS. However, from a physical and anatomical standpoint, longitudinal stones have a smaller surface area compared to globular stones. Additionally, the narrow working space during the procedure prevents excessive jerky movements during fragmentation. These characteristics make longitudinal stones well-suited for RIRS, even if they are large in size. Moreover, another important factor concerning the shape of the stone is that the stone takes the shape of the part at which it is impacted, according to the pelvic configuration, especially the intrarenal pelvis that influences the stone configuration. Which, in turn, makes it easier to be accessible by the RIRS and to be fragmented [30].

Our study has several limitations. One limitation of this study is the lack of stone analysis to determine the ease of fragmentation. Stone hardness was determined by measuring the density of stones using Hounsfield units obtained from computed tomography. The absence of supplementary tools such as cone baskets and high-quality company forceps hinders our ability to thoroughly remove all traces of stone from the surface. Consequently, we are often compelled to rely on fragments to extract smaller pieces. A sluggish learning curve indicates a scarcity and shortage of competent trainers. Furthermore, due to the absence of NCCT follow-up for all patients, the comparison between preoperative and postoperative imaging may be subject to bias and the assumption of stone-free status based on intraoperative imaging. The strength of our study lies in its large sample size, multi-center data, and the extensive surgical and endoscopic expertise of all authors.

**Conclusions.** Our study identifies a crucial factor influencing the choice between RIRS and PCNL for renal stones larger than 20 mm: stone shape, particularly longitudinal. RIRS offers advantages in surgical time, hospital stay, and minor complications compared to PCNL, which exhibits higher rates of moderate to severe complications. Moreover, RIRS demonstrates significantly higher success rates with longitudinal-shaped stones.

The results of this study highlight the increasing significance of RIRS as a safer and more efficient choice for treating large kidney stones. It emphasizes the need for customized approaches that consider the characteristics of the stones. Furthermore, It is suggested that future research should prioritize multivariate analysis that takes into account not only the size but also the shape and configuration of the stones. This will help determine the most effective management strategy, particularly for large stones.

**Acknowledgment.** The research was supported by Ibn Sin University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Al-Sadr Hospital, and Ghazi Al-Hariri Hos-

pital for Surgical Specialties. Also, some of the data was collected from private clinics, such as Alwan, Nima, and Sabor clinics.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Authors contributions.** MA collected the data, MA, MN, and TS wrote the first draft, and MA analyzed the data. All authors contributed to the design and conduct of the study, as well as the editing of the manu-

script. All authors read and approved the final version of the manuscript.

**Ethics approval.** The authors declare that the article is original and has not been submitted anywhere else, and the Tables included in the article are original.

**Funding source.** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References:

1. *Stamatelou K, Goldfarb DS.* Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(3):424. doi: 10.3390/healthcare11030424.
2. *Alwan MG, Nima MH, Alquraishi FS, Rashid NR.* Deciding on a novel predictive value to gauge how well patients with lower ureteric stones respond to medical expulsive therapy. *Urolithiasis*. 2024;52(1):41. doi: 10.1007/s00240-024-01549-4.
3. *Nikpay S, Moradi K, Azami M, Babashahi M, Otaghi M, Borji M.* Frequency of Kidney Stone Different Compositions in Patients Referred to a Lithotripsy Center in Ilam, West of Iran. *Journal of Pediatric Nephrology*. 2016;4(3):102-107. doi: 10.22037/jpn.v4i3.13121.
4. *Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Erickson SB.* The risk of coronary heart disease in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *N Am J Med Sci*. 2014;6(11):580-5. doi: 10.4103/1947-2714.145477.
5. *Taylor EN, Feskanich D, Paik JM, Curhan GC.* Nephrolithiasis and risk of incident bone fracture. *J Urol*. 2016;195(5):1482-1486. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.069.
6. *El-Zoghby ZM, Lieske JC, Foley RN, Bergstralh EJ, Li X, Melton III LJ, et al.* Urolithiasis and the risk of ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1409-15. doi: 10.2215/CJN.03210312.
7. *Corbo J, Wang J.* Kidney and ureteral stones. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(4):637-648. doi: 10.1016/j.emc.2019.07.004.
8. *Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al.* Surgical management of stones: American urological association/endourological society guideline, PART I. *J Urol*. 2016;196(4):1153-60. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090.
9. *Hamidi M, Zadeh SST, Samadi A, Namdari F, Khajavi A, Yasseri AF, et al.* Comparison Between Percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Flexible Nephrolithotripsy in Obese Patients with 2-4 cm Renal Stones. *Nephro-Urology Monthly*. 2022;14(4):e132180. doi: 10.5812/nu-monthly-132180.
10. *Bhatnagar D, Nedbal C, Somani BK.* Is ureteroscopy and active stone treatment safe and effective in octogenarians? A review of current literature. *Arab J Urol*. 2024;22(3):171-178. doi: 10.1080/20905998.2024.2320028.
11. *Li D, Chen L, Lun X, Xu C, Wang K, Wang X, et al.* Actively extracting kidney stones combined dusting technique can improve SFR of moderate-complexity kidney stones in fURL. *Int Urol Nephrol*. 2024. doi: 10.1007/s11255-024-03995-w.
12. *Erdoğan A, Keskin E, Altun A.* Percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy in terms of cost-effectiveness in patients with 10–30 mm renal stones. *Urologia*. 2020;87(1):41-46. doi: 10.1177/0391560319876805.
13. *Ai Q, Tang D, Li Y, Huang Y, Yang J.* Comparison of the Effects of Laparoscopic Surgery and Traditional Open Surgery on Stone Clearance, Laboratory Indexes and Life Quality in Patients with Renal Calculi. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:8211389. doi: 10.1155/2022/8211389.
14. *Cosmin C, Georgescu DA, Geavlete P, Popescu RI, Geavlete B.* Comparison between Retrograde Flexible Ureteroscopy and Percutaneous Nephrolithotomy for the Treatment of Renal Stones of 2-4 cm. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(1):124. doi: 10.3390/medicina59010124.
15. *Aboumarzouk OM, Monga M, Kata SG, Traxer O, Somani BK.* Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for stones > 2 cm: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol*. 2012;26(10):1257-63. doi: 10.1089/end.2012.0217.
16. *Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Laopaiboon M.* Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD007044. doi: 10.1002/14651858.CD007044.pub3.
17. *Zewu Z, Cui Y, Feng Z, Yang L, Chen H.* Comparison of retrograde flexible ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy in treating intermediate-size renal stones (2-3cm): a meta-analysis and systematic review. *International braz j urol*. 2019;45:10-22. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0510.

18. *Giusti G, Proietti S, Cindolo L, Pescechera R, Sortino G, Berardinelli F, et al.* Is retrograde intrarenal surgery a viable treatment option for renal stones in patients with solitary kidney? *World J Urol.* 2015;33:309–14. doi: 10.1007/s00345-014-1305-6.
19. *Xuan H, Du Z, Xia L, Cao Y, Chen Q, Xue W.* Comparison of outcomes between flexible ureteroscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy in the management of upper calyceal calculi larger than 2 cm. *BMC Urol.* 2022;22(1):183. doi: 10.1186/s12894-022-01142-0.
20. *Chen H-Q, Chen Z-Y, Zeng F, Li Y, Yang Z-Q, He C, et al.* Comparative study of the treatment of 20–30 mm renal stones with miniaturized percutaneous nephrolithotomy and flexible ureterorenoscopy in obese patients. *World J Urol.* 2018;36(8):1309-1314. doi: 10.1007/s00345-018-2258-y.
21. *Hoa TQ, Nguyet TTM, Van Anh NT, Duc NM, Au HD.* Evaluation of Factors Influenced on the Effectiveness of Percutaneous Nephrolithotomy. *Med Arch.* 2024;78(1):33-38. doi: 10.5455/medarh.2024.78.33-38.
22. *Lv G, Zhang Z, Du F, Qi W, Zhong M, Zhou Y, et al.* Comparison of flexible ureteroscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy in the treatment for multiple nephrolithiasis. *Front Surg.* 2022;9:1004432. doi: 10.3389/fsurg.2022.1004432.
23. *Pieras E, Tubau V, Brugarolas X, Ferrutxe J, Pizá P.* Comparative analysis between percutaneous nephrolithotomy and flexible ureteroscopy in kidney stones of 2-3cm. *Actas Urol Esp.* 2017 ;41(3):194-199. doi: 10.1016/j.acuro.2016.08.005.
24. *Kasap Y, Senel S, Uzun E, Polat ME, Koudonas A, Ozden C.* Does surgical position affect infective complications in percutaneous nephrolithotomy? *Urolithiasis.* 2022;50(6):765-771. doi: 10.1007/s00240-022-01367-6.
25. *Taylor E, Miller J, Chi T, Stoller ML.* Complications associated with percutaneous nephrolithotomy. *Transl Androl Urol.* 2012;1(4):223-8. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2012.12.01.
26. *Karalar M, Tuzel E, Keles I, Okur N, Sarici H, Ates M.* Effects of Parenchymal Thickness and Stone Density Values on Percutaneous Nephrolithotomy Outcomes. *Med Sci Monit.* 2016;22:4363-4368. doi: 10.12659/msm.898212.
27. *Iqbal N, Hasan A, Razzaq S, Rashid FS.* Effect of Body Mass Index on complications and success rates of percutaneous nephrolithotomy-A tertiary care hospital experience. *Pak J Med Sci.* 2022;38(8):2112-7. doi: 10.12669/pjms.38.8.3663.
28. *Akbulut F, Kucuktopcu O, Kandemir E, Ucpinar B, Ozgor F, Simsek A, et al.* Efficacy and safety of mini percutaneous nephrolithotomy in obese patients. *Springerplus.* 2016;5(1):1148. doi: 10.1186/s40064-016-2830-0.
29. *Şimşek A, Özgör F, Akbulut MF, Küçüktopçu O, Berberoğlu AY, Sarılar Ö, et al.* Does body mass index effect the success of percutaneous nephrolithotomy? *Turk J Urol.* 2014;40(2):104-109. doi: 10.5152/tud.2014.66674.
30. *van Zanten P, Weltings S, Roshani H.* The influence of pelvicalyceal system anatomy on minimally invasive treatments of patients with renal calculi. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(4):1174-1180. doi: 10.1007/s00261-019-02288-6.



# 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 paper****Faten M. Abu Orabi<sup>1</sup>, Mohammad Fawzi<sup>1</sup>, Jamal Humaidi<sup>2</sup>,  
Mohammed-Jamal A. Shammout<sup>1</sup>, Rawand Saleh<sup>1</sup>, Hedaya  
Hakawati<sup>1</sup>, Ahmed Abu Rayyan<sup>1</sup>**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.05

**Heavy metal blood levels and their age-dependent changes in patients undergoing hemodialysis at Jordan Islamic Hospital**<sup>1</sup>Chemistry Department, Faculty of Science, Applied Science Private University, Amman, Jordan<sup>2</sup>Department of Chemistry, College of Science, University of Hail, Hail, Kingdom of Saudi Arabia**Citation:**

Abu Orabi FM, Fawzi M, Humaidi J, Shammout M-JA, Saleh R, Hakawati H, et al. Heavy metal blood levels and their age-dependent changes in patients undergoing hemodialysis at Jordan Islamic Hospital. *Ukr J Nephrol Dial.* 2024;3(83):33-40. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.05.

**Abstract.** End-stage kidney disease (ESKD) is increasingly recognized as a major global health issue. Heavy metal exposure is a significant risk factor for ESKD. The present study aimed to assess the blood levels of cadmium (Cd), lead (Pb), copper (Cu), and zinc (Zn), and to investigate their variations with age among patients undergoing hemodialysis (HD).

**Methods.** A cross-sectional study was conducted in Amman, Jordan, from January to December 2023. The study included 80 ESKD patients undergoing hemodialysis and 80 healthy controls, both groups aged 20-60 years, divided into four age ranges: 20-29, 30-39, 40-49, and 50-60 years. Blood samples were analyzed for Pb, Zn, Cd, and Cu using atomic absorption spectrometry. Data were analyzed using ANOVA, and p-values <0.05 were considered significant.

**Results.** The concentrations of Pb, Cd, and Cu were significantly higher in ESKD patients compared to healthy controls, while Zn levels were notably lower in ESKD patients. Specifically, Pb levels averaged 27.65 µg/dL in ESKD patients versus 1.06 µg/dL in controls (p = 0.006). Cd levels averaged 1.035 µg/dL in ESKD patients versus 0.0485 µg/dL in controls (p = 0.008). Cu levels averaged 270.1 µg/dL in ESKD patients versus 81.8 µg/dL in controls (p = 0.004). Zn levels were significantly reduced in ESKD patients, averaging 29.5 µg/dL compared to 82.45 µg/dL in controls (p = 0.035). Age-dependent variations showed that Pb (p = 0.01), Cd (p = 0.043), Cu (p = 0.01), and Zn (p = 0.037) levels increase with age in ESKD patients, suggesting age-related differences in metal accumulation and metabolism.

**Conclusion:** This study highlights significantly elevated levels of Pb, Cd, and Cu, and reduced Zn levels in ESKD patients undergoing hemodialysis compared to healthy controls. Age-dependent differences in metal concentrations suggest that the accumulation and metabolism of these metals may be influenced by age in ESKD patients. These findings underscore the need for further research into the impact of environmental toxins on kidney health.

**Keywords:** end-stage kidney disease, heavy metals, lead, cadmium, copper, zinc, hemodialysis, environmental toxins.

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

© F. M. Abu Orabi, M. Fawzi, J. Humaidi, M. J. A. Shammout, R. Saleh, H. Hakawati, A. A. Rayyan, 2024.

Correspondence should be addressed to Mohammed-Jamal A. Shammout:  
[m\\_shammout@asu.edu.jo](mailto:m_shammout@asu.edu.jo)



© Абу Орабі Ф. М., Фавзі М., Хумайді Д., Шаммут М. Д. А., Салех Р., Хакаваті Х., Абу Райян А., 2024

УДК: 616.61-085.38-073.27:[616.152+546.47/81](569.5)

Фатен М. Абу Орабі<sup>1</sup>, Мохаммад Фавзі<sup>1</sup>, Джамал Хумайді<sup>2</sup>, Мохаммед-Джамаль А. Шаммут<sup>1</sup>,  
Раванд Салех<sup>1</sup>, Хедая Хакаваті<sup>1</sup>, Ахмед Абу Райян<sup>1</sup>

## Концентрація важких металів крові та їх вікові зміни у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу в Ісламській лікарні Йорданії

<sup>1</sup>Хімічний факультет, відділ природничих наук, приватний університет прикладних наук, Амман, Йорданія

<sup>2</sup>Хімічний факультет, Науковий коледж, Університет Хаїла, Хаїль, Королівство Саудівська Аравія

**Резюме.** Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Вплив важких металів є відомим фактором ризику розвитку та прогресування. Це дослідження мало на меті оцінити рівні кадмію (Cd), свинцю (Pb), міді (Cu) і цинку (Zn) у крові пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) та дослідити їх вікові зміни.

**Методи.** Це одномоментне перехресне дослідження було проведено в Аммані, Йорданія, з січня по грудень 2023 року. Дослідження включало 80 пацієнтів з ESKD, які проходили гемодіаліз, і 80 здорових контрольних груп, обидві групи віком 20-60 років, розділені на чотири вікові діапазони: 20-29, 30-39, 40-49 і 50-60 років. Зразки крові аналізували на Pb, Zn, Cd та Cu методом атомно-абсорбційної спектрометрії. Дані аналізували за допомогою ANOVA, і р-значення <0,05 вважали значущими.

**Результати.** Концентрації Pb, Cd і Cu були значно вищими у ГД пацієнтів у порівнянні зі здоровими донорами, тоді як рівні Zn були статистично значущо нижчими. Зокрема, рівень Pb в середньому становив 27,65 мкг/дл у ГД пацієнтів проти 1,06 мкг/дл у контрольній групі (р = 0,006). Рівні Cd в середньому становили 1,035 мкг/дл у ГД пацієнтів проти 0,0485 мкг/дл у контрольній групі (р = 0,008). Рівень Cu становив 270,1 мкг/дл та 81,8 мкг/дл, відповідно (р = 0,004). Концентрація Zn була достовірно знижена у ГД пацієнтів та у середньому становила 29,5 мкг/дл порівняно з 82,45 мкг/дл у контрольній групі (р = 0,035). Аналіз вікових особливостей визначив, що концентрації Pb (р = 0,01), Cd (р = 0,043), Cu (р = 0,01), and Zn (р = 0,037) підвищуються з віком у ГД пацієнтів.

**Висновки.** Наше дослідження демонструє статистично значущо підвищені рівні Pb, Cd і Cu, а також знижені рівні Zn у ГД пацієнтів порівняно контрольною групою. На накопичення та метаболізм цих металів може впливати вік ГД пацієнтів. Ці висновки підкреслюють необхідність подальших досліджень впливу токсинів навколишнього середовища на здоров'я нирок.

**Ключові слова:** термінальна стадія хронічної хвороби нирок, важкі метали, свинець, кадмій, мідь, цинк, гемодіаліз, екологічні токсини.

**Introduction.** Over the past decade, end-stage kidney disease (ESKD) has become increasingly recognized as a global public health problem and an important cause of morbidity and mortality [1]. Although the burden of ESKD is well-defined in developed countries, there is growing evidence that the burden in developing countries may be even greater [1, 2]. Hemodialysis (HD), a life-saving treatment, involves filtering and purifying the blood using a machine to remove waste products and excess fluids in patients with ESKD. However, exposure to heavy metals, such as cadmium (Cd), lead (Pb), copper (Cu), and zinc (Zn), poses additional health risks for patients undergoing HD [3]. These metals, found in industrial processes and various environmental sources (water, air, food, cigarettes,

gasoline, contaminated crops, seafood, etc.) can accumulate in the body over time, exacerbating kidney damage and complicating treatment outcomes [4, 5]. There are not less than 35 metals that are of great concern, because they are required for maintaining good health, but can become toxic in larger amounts [6]. Heavy metals are known environmental pollutants that have dramatically contributed to impaired kidney function. Metals used in industrial processes have been associated with contamination of drinking water, food, and soil, thereby increasing the risk of exposure among the general population [7]. Crommentuijn et al. showed that elevated metal levels in soil, lead to an increase in leaching losses of metals to groundwater and surface water, which will, after a considerable delay time, affect both drinking water quality and aquatic organisms [8]. Balkan endemic nephropathy (BEN) is a reported kidney illness in certain villages in Serbia, Bulgaria, Romania, Croatia, and Bosnia, that is caused by long-term exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) or other toxic organic compounds [9]. Chronic exposure to low levels of environmental heavy metals such as Cd and Pb slowly accumulates in the body and causes

Mohammed-Jamal A. Shammout

m\_shammout@asu.edu.jo

toxicological renal effects [5]. Choudhury et al. showed that, in Bangladesh, kidney failure cases have increased enormously over the past few decades, due to environmental hazards because of the application of toxic metals in fertilizers and pesticides [10].

Cd significantly damages the lungs, it is a nephrotoxic environmental pollutant; that can cause serious kidney disease [11]. In studies where animals were given cadmium in food or water, the animals developed high blood pressure, anemia, liver disease, and nerve or brain damage [12]. The United States Environmental Protection Agency (USEPA) lists kidney damage as the major effect of cadmium [13]. The WHO has set a drinking water quality guideline of 3 µg/L for cadmium, and levels in drinking water are usually less than 1 µg/L [14]. Allowable blood Cd concentration is in the range of 0.5 to 2.0 ng/mL (0.05–0.2 µg/dL), and acute toxicity will be observed when levels exceed (5 µg/dL) or 50 ng/mL [15]. Cd has a worrying half-life of over 7.4 years, making it very difficult to eliminate. The main sources of cadmium exposure are smoking, contaminated food and water, pigments, plastics, coatings, and battery manufacturing [5]. According to the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) [12], food and tobacco are the primary sources of exposure in the United States. As soon as cadmium enters the body, most of it binds to metallothionin. These compounds are eliminated through the glomerulus but are reabsorbed and stalled in the renal tubules. The slowly degrading of Metallothionin constantly releases highly toxic free cadmium. It is then passively excreted in the urine, but also causes oxidative stress in the renal tubules. As the kidneys' function declines, they not only lose their ability to eliminate toxins, but they also become less able to perform other functions [4].

Pb is another environmental pollutant, it is a useful element in the industry but has severe health problems in the human body, which leads to serious damage to the kidneys. Pb in blood circulation is either excreted by the kidneys or accumulates in bone. The half-life of Pb in the blood is around 35 days, and up to 30 years in bones. It has been reported, that chronic low Pb exposure (blood Pb level < 5–10 µg/dL) can potentially contribute to the development of ESKD, and chronic high Pb exposure (blood Pb level > 60 µg/dL) can cause Pb nephropathy, which is characterized by glomerular sclerosis, tubular atrophy, tubulointerstitial fibrosis, and finally reduced glomerular filtration rate (GFR). The common sources of exposure to Pb are gasoline, batteries, ammunition, coatings, food, and water contaminated by Pb pipes [7].

Cu, due to its role as a catalytic cofactor or structural component for many enzymatic reactions, is considered one of the most essential trace elements found in all living organisms. The main sources of Cu exposure are ambient air, potable water, seeds, nuts, beans, and grains [16]. Allowable blood Cu concentration ranges from 70 to 140 µg/dL [17, 18]. Cu can be absorbed into the human body through ingestion, inhalation, and even dermal contact. Excess levels of cellular

Cu can be cytotoxic, which results in the production of highly reactive oxygen species (ROS), responsible for lipid peroxidation in membranes [16].

Zn is one of the most abundant trace metals in humans and the second essential element, after Iron needed by the body. Zn in small amounts is relatively harmless. Only high doses have toxic effects [19]. Drinking water seldom contains zinc at concentrations above 0.1 µg/L [14]. Arora et al. showed that normal blood Zn concentration ranges from 70 to 180 µg/dL [20]. Despite the extensive documentation of heavy metal exposure and its impact on kidney function, there is limited research specifically addressing the variations in blood levels of Cd, Pb, Cu, and Zn among patients undergoing hemodialysis across different age groups.

**The present study aimed** to assess the blood levels of Cd, Pb, Cu, and Zn and to investigate their variations with age among patients undergoing HD.

**Patients and methods.** The study design and participants. A cross-sectional study was conducted in the urban area of Amman from January to December 2023 due to its high potential for heavy metal contamination from industrial and geographical sources. The study includes patients with kidney failure from one of the most famous renal dialysis centers in Jordan (Islamic Hospital/Amman) which falls into the jurisdictions of Amman City the capital of the Hashemite Kingdom of Jordan [21]. Approval was obtained from the Ethics Committee of the Jordan Islamic Hospital (approval number 645/2022/1) and the Deanship of Higher Education and Scientific Research in Applied Science Private University (approval number 354/9/2/10). A written informed consent was obtained from all of the participants.

Eighty male patients with kidney failure undergoing hemodialysis were recruited. Exclusion criteria included diabetes, high blood pressure, hepatitis B and C, and HIV. Patients were aged 20–60 years and treated at the Renal Dialysis Unit at the Islamic Hospital. A control group of 80 healthy, non-smoker males aged 20–60 years was also included to avoid physiological differences between genders. To achieve the study goal, the participants of both groups were subdivided into the following age groups: A (20–29 years), B (30–39 years), C (40–49 years), and D (50–60 years).

**Chemicals and reagents.** Nitric acid (HNO<sub>3</sub>) and Hydrochloric acid (HCl) of analytical reagent grade were purchased from E. Merck Germany. A certified standard solution reagent for atomic absorption containing Zn (LABCHEM, USA), Cd and Pb (super-Sigma-Aldrich, Germany), and Cu (CARLO ERBA, Germany) was used for preparing stock and working standard solutions. A 5% HNO<sub>3</sub> solution in distilled water was used to dilute these standard solutions. The preparation and handling of blank solutions were the same as that of standard solutions. All standard solutions contained deionized water (Local supplier), hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), and nitric acid (HNO<sub>3</sub>) (perk grade 65%) [22, 23].

**Apparatus and instruments.** All glassware and equipment were cleaned with nitric acid and distilled water. Blood sample analysis was performed using the Atomic Absorption Spectrometer (AAS) model Nova 800F, which operates in the wavelength range of 200-700 nm, using a single beam optic mode for absorbance and concentration data processing [24, 25].

**Sample and Standard Solution Preparation.** Working standards for each heavy metal were prepared from their standard solutions using 5% HNO<sub>3</sub> as a diluent to construct calibration curves. Blood samples (3-5 ml) were collected from the antecubital vein of ESKD patients and controls using disposable pyrogen-free needles and transferred into heparinized tubes containing lithium heparin.

**Preservation and Digestion of Blood Samples.** Blood samples were wet digested and stored at -20°C until analysis. Wet digestion using nitric acid involved heating 5 ml of blood with 10 ml of nitric acid at 160°C for two hours. The digested samples were filtered, cooled, treated with hydrogen peroxide, diluted to 50 ml, and filtered again [23, 25-27].

**Statistical analysis.** The Kolmogorov-Smirnov was used to assess data distribution. Data are presented as mean (M) and standard deviation (SD) using EXCEL 2019. The results were analyzed using analysis of variance (ANOVA), with a p-value of <0.05 considered significant.

**Results.** The characteristics of the study participants are summarized in Table 1.

Table 1

### Characteristic of the study participants

Samples	Age groups (year)	Hb (g/dL)	Serum creatinine (g/dL)	Smoking habits	Sex	Total No.
Healthy Controls	A 20-29	15.18 ± 0.73	0.68 ± 0.069	Non-smoker	Males	80
	B 30-39	15.4 ± 0.52	0.68 ± 0.58			
	C 40-49	15.2 ± 0.59	0.73 ± 0.094			
	D 50-60	15.03 ± 1.056	0.68 ± 0.076			
Patients undergoing HD	A 20-29	9.03 ± 0.56	7.4 ± 0.85	Non-smoker	Males	80
	B 30-39	9.8 ± 1.14	7.5 ± 1.4			
	C 40-49	10.2 ± 0.51	7.1 ± 1.3			
	D 50-60	9.4 ± 0.78	7.5 ± 1.2			

Abbreviation: Hb, hemoglobin.

Hemoglobin and serum creatinine levels were similar across different age groups in both the control and ESKD groups. However, significant differ-

ences were found in the blood levels of Cd, Pb, Cu, and Zn between ESKD and control groups as shown in Table 2.

Table 2

### ANOVA test of normal ranges and average concentrations of heavy metals in blood samples of patients with ESKD

Elements	Allowable blood level (µg/dL)	Healthy group (µg/dL)	ESKD group after dialysis (µg/dL)	p-value
Pb	≤ 5 [34]	1.06 ± 0.23	27.65 ± 6.95	0.006
Zn	70 to 180 [24]	82.45 ± 4.5	29.5 ± 2.3	0.035
Cd	0.05 to 0.2 [17]	0.0485 ± 0.0268	1.035 ± 0.39	0.008
Cu	70 to 140 [20,21]	81.8 ± 2.9	270.1 ± 5.05	0.004

Abbreviations: Cd, cadmium; Cu, copper; Pb, lead; Zn, zinc.

As you can see in Table 2, Pb, Cd, and Cu concentrations measured after dialysis were significantly higher in ESKD patients compared to healthy controls. In contrast, Zn concentrations were significantly lower in ESKD patients compared to healthy controls.

For further analysis, both groups were subdivided into age ranges: A (20-29), B (30-39), C (40-49), and D (50-60), as shown in Tables 3 and 4.

Table 3

**Heavy metal concentrations in ESKD patients' blood samples (Mean  $\pm$  SD)**

Age Group	Pb ( $\mu\text{g/dL}$ )	Zn ( $\mu\text{g/dL}$ )	Cd ( $\mu\text{g/dL}$ )	Cu ( $\mu\text{g/dL}$ )
A (20-29)	13.8 $\pm$ 8.0	26.2 $\pm$ 2.3	1.02 $\pm$ 0.36	251.4 $\pm$ 5.5
B (30-39)	28.3 $\pm$ 6.1	27.9 $\pm$ 2.4	0.93 $\pm$ 0.41	267.2 $\pm$ 4.8
C (40-49)	33.67 $\pm$ 6.6	29.8 $\pm$ 2.2	1.06 $\pm$ 0.37	279.7 $\pm$ 5.2
D (50-60)	34.82 $\pm$ 7.1	34.1 $\pm$ 3.1	1.13 $\pm$ 0.42	286.1 $\pm$ 4.7
p-value	0.01	0.037	0.043	0.01

Abbreviations: Cd, cadmium; Cu, copper; Pb, lead; Zn, zinc.  
p-value of  $<0.05$  is considered significant.

Table 4

**Heavy metal concentrations in healthy control group blood samples (Mean  $\pm$  SD)**

Age Group	Pb ( $\mu\text{g/dL}$ )	Zn ( $\mu\text{g/dL}$ )	Cd ( $\mu\text{g/dL}$ )	Cu ( $\mu\text{g/dL}$ )
A (20-29)	0.8 $\pm$ 0.2	78.7 $\pm$ 4.2	0.032 $\pm$ 0.01	78.1 $\pm$ 2.3
B (30-39)	0.94 $\pm$ 0.23	92.3 $\pm$ 5.1	0.046 $\pm$ 0.024	79.3 $\pm$ 2.4
C (40-49)	1.1 $\pm$ 0.15	81.6 $\pm$ 4.7	0.057 $\pm$ 0.031	83.6 $\pm$ 3.2
D (50-60)	1.4 $\pm$ 0.32	77.2 $\pm$ 4.1	0.059 $\pm$ 0.042	86.2 $\pm$ 3.8
p-value	0.021	0.042	0.033	0.023

Abbreviations: Cd, cadmium; Cu, copper; Pb, lead; Zn, zinc.  
p-value of  $<0.05$  is considered significant.

**Discussion.** According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [28], the average Pb level in the blood of 5  $\mu\text{g/dL}$  or 0.24  $\mu\text{mol/L}$  or above is considered elevated in adults. We observed a significantly higher ( $p = 0.006$ ) concentration of Pb in patients with ESKD compared to the healthy control group and reference (allowable) blood levels. Our findings align with previous studies [29, 30], which reported that patients with kidney failure who smoke had significantly higher levels of Pb in their blood samples compared to non-smoker healthy controls. This is consistent with the study by Kim et al. [5], which demonstrated that chronic exposure to low levels of environmental heavy metals, such as Pb, slowly accumulates in the body and causes toxicological renal effects. Additionally, Humudat et al. found elevated Pb concentrations in dialysis fluid [31].

According to Arora et al., the allowable blood Zn concentration ranges from 70 to 180  $\mu\text{g/dL}$  [20]. We observed a significantly low ( $p = 0.035$ ) concentration of Zn in patients with ESKD compared to the healthy control group and reference (allowable) blood levels. These findings were consistent with previous reports [3, 32, 33] which showed Zn deficiency in patients undergoing HD due to its removal during hemodialysis. However, the results published by Ogabiela et al. were not consistent with our findings, as they indicated significant levels of whole blood Zn in the studied population in Dareta Village, Nigeria [34].

One probable reason for the low Zn levels in blood samples of ESKD patients is that exposure to Pb and Cd via environmental pollution can replace Ca and Zn, respectively, by competing for binding sites in biological

systems. It is also known that these elements and their compounds can be toxic if their concentrations exceed certain limits [35, 36]. Arredondo et al. mentioned that alterations in Zn and Cu metabolism have been noticed in patients with ESKD [37]. Orr and Bridges showed that in previous studies, low doses of Zn supplement have been shown to reduce renal toxicity induced by Cd [32].

According to the CDC, in adults, the allowable Cd level in the blood is 0.05-0.2  $\mu\text{g/dL}$ , and levels above 5  $\mu\text{g/dL}$  are considered elevated [28]. We observed a significantly higher ( $p = 0.008$ ) concentration of Cd in patients with ESKD compared to the healthy control group and reference (allowable) blood levels. Our findings align with a 2015 study [5] demonstrating that chronic exposure to low levels of environmental heavy metals like Cd gradually accumulates in the body, causing toxic renal effects. Additionally, our results are consistent with a 2008 study [29] that reported significantly higher Cd levels in the blood samples of patients with kidney failure compared to non-smoker controls.

According to LaGow et al. and Heitland et al., the allowable blood copper Cu level concentration in males is 70 to 140  $\mu\text{g/dL}$  [17, 18]. We observed a significantly higher ( $p = 0.004$ ) concentration of Cd in whole blood compared to the healthy control group and reference blood levels. Our findings were consistent with a study conducted by Niu et al. [38], which showed that the levels of intracellular Cu were significantly elevated in the case of kidney fibrosis. Moreover, our findings also match with the results shown by Ahmad et al. [36] who reported that raised blood copper levels have been associated with chronic kidney disease.

**Limitations.** First, the relatively small sample size of 80 ESKD patients and 80 healthy controls may limit the generalizability of the findings. Additionally, conducting the study at a single hospital in Amman may not represent other regions or populations. Second, the cross-sectional design captures data at one point in time and does not account for temporal variations in heavy metal levels or kidney function. Longitudinal studies are needed to explore the long-term effects of heavy metal exposure. Third, while some variables were controlled, other potential confounders, such as dietary habits, occupational exposure, and broader environmental pollution, were not comprehensively assessed. Fourth, the study measured heavy metal concentrations but did not assess sources or duration of exposure. Including detailed exposure assessments would provide a clearer understanding of heavy metal sources. Fifth, variations in hemodialysis protocols, including methods and frequency, were not considered, which could affect heavy metal levels. Sixth, the study focused on specific age ranges (20–29, 30–39, 40–49, 50–60 years), potentially limiting the applicability of results to other age groups. Lastly, the study only analyzed four heavy metals (Cd, Pb, Cu, Zn). Including other metals or toxins might provide a more comprehensive view of the heavy metal burden in ESKD patients.

**Conclusions.** Our study reveals that ESKD patients undergoing HD have significantly higher blood concentrations of Pb, Cd, and Cu compared to healthy controls, while Zn levels are significantly lower. Age-dependent variations show that Pb, Cu, Cd, and Zn levels increase significantly with age in ESKD patients, suggesting age-related differences in metal accumulation and metabolism. Regular monitoring of heavy metal concentrations in patients with ESKD is recommended to manage and mitigate potential toxic ef-

fects. Future research should explore the mechanisms of heavy metal accumulation and investigate potential therapeutic strategies (e.g. Zn supplementations) to counteract toxic effects. Additionally, identifying the sources of heavy metal exposure could inform public health initiatives aimed at reducing environmental contamination.

**Conflict of Interest.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Funding Sources.** This study project [DRGS-2020-2021-12] was funded by the Deanship of Scientific Research in Applied Science Private University, Amman, Jordan.

**Data Availability.** The data supporting the study findings is available from the corresponding author upon request.

**The authors' contributions:**

**Faten M. Abu Orabi:** Supplying financial resources, and writing methodology;

**Mohammad Fawzi:** Conceptualization, methodology, writing-original draft, writing, reviewing and editing, and approving the final version of the manuscript;

**Jamal Humaidi:** Formal analysis, equipment, and reagent preparation;

**Mohammed-Jamal A. Shammout:** The manuscript preparation, organizing, reviewing and editing the manuscript;

**Rawand Saleh and Hedaya Hakawati:** Data curation and formal analysis, software;

**Ahmed Abu Rayyan:** Idea for the research and article/hypothesis generation, methodology, supervision, resources, project administration,

**Acknowledgment.** The authors would like to thank the administration of the Applied Science Private University and the Deanship of Scientific Research for their assistance and support in completing this project.

## References:

- Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, et al; American Society of Nephrology; European Renal Association; International Society of Nephrology. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(7):473-485. doi: 10.1038/s41581-024-00820-6.
- Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Bagdasarova I, Fomina S. Nephrology in Ukraine. In: Moura-Neto, J.A., Divino-Filho, J.C., Ronco, C. (eds) *Nephrology Worldwide*. Springer, Cham; 2021. p. 675–685. doi: 10.1007/978-3-030-56890-0\_50.
- Wakino S. Trace Elements and Their Management in Dialysis Patients—Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Kidney and Dialysis.* 2023; 3(3):274-296. doi: 10.3390/kidneydial3030025.
- Pizzorno J. The Kidney Dysfunction Epidemic, Part 1: Causes. *Integr Med (Encinitas).* 2015;14(6):8-13.
- Kim NH, Hyun YY, Lee KB, Chang Y, Rhu S, Oh KH, et al. Environmental heavy metal exposure and chronic kidney disease in the general population. *J Korean Med Sci.* 2015;30(3):272-277. doi:10.3346/jkms.2015.30.3.272.
- Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol.* 2014;7(2):60-72. doi: 10.2478/intox-2014-0009.
- Tsai HJ, Wu PY, Huang JC, Chen SC. Environmental pollution and chronic kidney disease. *Int J Med Sci.* 2021;18(5):1121-1129. doi: 10.7150/ijms.51594.
- Crommentuijn T, Polder MD, van de Plassche EJ. Maximum permissible concentrations and negligible concentrations for metals, taking background concentrations into account. RIVM Report 601501 001. National Institute of Public Health and the Environment. [Internet]. 1997, Bilthoven,

- The Netherlands. Available from: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601501001.html>.
9. *Voice TC, McElmurry SP, Long DT, Dimitrov P, Ganev VS, Peptropoulos EA.* Evaluation of the hypothesis that Balkan endemic nephropathy is caused by drinking water exposure to contaminants leaching from Pliocene coal deposits. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2006;16(6):515-524. doi:10.1038/sj.jes.7500489.
  10. *Choudhury TR, Zaman SZ, Chowdhury TI, Begum BA, Islam MA, Rahman MM.* Status of metals in serum and urine samples of chronic kidney disease patients in a rural area of Bangladesh: An observational study. *Heliyon.* 2021;7(11):e08382. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08382.
  11. *Fatima G, Raza AM, Hadi N, Nigam N, Mahdi AA.* Cadmium in Human Diseases: It's More than Just a Mere Metal. *Indian J Clin Biochem.* 2019;34(4):371-378. doi: 10.1007/s12291-019-00839-8.
  12. ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Draft toxicological profile for cadmium. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service. [Internet].2012. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp5-p.pdf>.
  13. U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) on Cadmium. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC. [Internet]. 1999. Available from: <https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-09/documents/cadmium-compounds.pdf>.
  14. WHO, Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda. [Internet]. 2022 World Health Organization. Geneva. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35417116/>.
  15. *Moreau T, Orssaud G, Lellouch J, Claude JR, Juguet B, Festy B.* Blood cadmium levels in a general male population with special reference to smoking. *Arch Environ Health.* 1983;38(3):163-7. doi: 10.1080/00039896.1983.10543998.
  16. *Tapiero H, Townsend DM, Tew KD.* Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(9):386-98. doi: 10.1016/s0753-3322(03)00012-x.
  17. *LaGow B, et al.* PDR Lab Advisor. A Comprehensive Point-of-Care Guide for Over 600 Lab Tests. First ed. Montvale, NJ: Thomson PDR. [Internet].2007:675. Available from: [https://books.google.com.ua/books/about/PDR\\_Lab\\_Advisor.html?id=YEFDNAACA AJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com.ua/books/about/PDR_Lab_Advisor.html?id=YEFDNAACA AJ&redir_esc=y).
  18. *Heitland P, Köster HD.* Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(4):253-62. doi: 10.1016/j.jtemb.2006.08.001.
  19. *Paun S, Tudosie M, Petris R, Macovei R.* The effects of Zinc on human body, including on renal failure and renal transplantation. *J Med Life.* [Internet]. 2012;5(Spec Issue):137-140. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31803301/>.
  20. *Arora PN, Dhillon KS, Rajan SR, Sayal SK, Das AL.* Serum Zinc Levels in Cutaneous Disorders. *Med J Armed Forces India.* 2002;58(4):304-6. doi: 10.1016/S0377-1237(02)80083-1.
  21. *Jaber S.M.* Landsat-based vegetation abundance and surface temperature for surface urban heat island studies: the tale of Greater Amman Municipality. *Annals of GIS.*2018; 24(3): 195-208. doi: 10.1080/19475683.2018.1471519.
  22. *Li W, Li X, Su J, Chen H, Zhao P, Qian H, et. al.* Associations of blood metals with liver function: Analysis of NHANES from 2011 to 2018. *Chemosphere.* 2023; 317:137854. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.137854.
  23. *Batool M, Ahmad K, Zahidqureshi, Mahboob N, Nimra.* Determination of heavy metal toxicity in blood and health effect by AAS (detection of heavy metals and its toxicity in human blood. *Arch. nanomed.* 2018;1(2), 22-8, doi: 10.32474/ANOAJ.2018.01.000107.
  24. *Sun H-F, Li Y-H, Ji Y-F, Yang L-S, Wang W-Y, Li H-R.* Environmental contamination and health hazard of lead and cadmium around Chatian mercury mining deposit in western Hunan Province, China. *Trans. Nonferrous Metals Soc. China.* 2010;20(2):308-314. doi: 10.1016/S1003-6326(09)60139-4.
  25. *Ashish B, Neeti K, Himanshu K.* Copper Toxicity: A Comprehensive Study. *Res J Recent Sci.*2013;2(ISC-2012):58-67.
  26. *Xiaoyu Li, Lijuan Liu, Yugang Wang, Geping Luo, Xi Chen, Xiaoliang Yang, et. al.* Heavy metal contamination of urban soil in an old industrial city (Shenyang) in Northeast China. *Geoderma.*2013;192: 50-58. doi: 10.1016/j.geoderma.2012.08.011.
  27. *Morais S, e Costa FG, de Lourdes Pereir M.* Heavy Metals and Human Health. *Environmental Health - Emerging Issues and Practice.* InTech. 2012: 227-246. doi: 10.5772/29869.
  28. The Center for Disease Control and Prevention (CDC). National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). Adult Blood Lead Epidemiology and Surveillance (ABLES). [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/lead/programs/index.html>.
  29. *Kazi TG, Jalbani N, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Afridi HI, et. al.* Evaluation of Toxic Metals in Blood and Urine Samples of Chronic Renal Failure Patients, before and after Dialysis. *Ren Fail.* 2008; 30(7):737-745, doi: 10.1080/08860220802212999.

30. *Makarov OO, Pisarev EO, Sheiman BS, Kulizkiy MV, Peretyatko DV, Vihor VO, et al.* Changes of Nonessential Trace Elements Levels in Whole Blood Of End Stage Renal Disease Adult Patients. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2013;2(38):114-125. doi: 10.31450/ukrjnd.2(38).2013.09.
31. *Humudat YR, Al-Naseri SK.* Heavy Metals in Dialysis Fluid and Blood Samples from Hemodialysis Patients in Dialysis Centers in Baghdad, Iraq. *J Health Pollut.* 2019; 10(27):200901. doi: 10.5696/2156-9614-10.27.200901.
32. *Orr SE, Bridges CC.* Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):1039. doi: 10.3390/ijms18051039.
33. *Damianaki K, Lourenco JM, Braconnier P, Ghobril JP, Devuyt O, Burnier M, et al.* Handling of zinc in chronic kidney disease patients and the role of circulating zinc levels in renal function decline. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(7):1163-1170. doi: 10.1093/ndt/gfz065.
34. *Ogabiela EE, Okonkwo EM, Agbaji AS, Udiba UU, Hammuel C, Ade-Ajayi AF, et. al.* Trace Metal Level of Human Blood from Daretta Village, Anka, Nigeria. *Global Journal of Pure and Applied Sciences.* [Internet]. 2011;17(2):183-188. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/gipas/article/view/78786>.
35. *Mueller PW, Price RG, Finn WF.* New approaches for detecting thresholds of human nephrotoxicity using cadmium as an example. *Environ Health Perspect.* 1998;106(5):227-30. doi: 10.1289/ehp.98106227.
36. *Ahmad S, Ärnlov J, Larsson SC.* Genetically predicted circulating copper and risk of chronic kidney disease: A mendelian randomization study. *Nutrients.* 2022;14(3):509. doi: 10.3390/nu14030509.
37. *Arredondo M, Martínez R, Núñez MT, Ruz M, Olivares M.* Inhibition of iron and copper uptake by iron, copper and zinc. *Biol Res.* 2006;39(1):95-102. doi: 10.4067/s0716-97602006000100011.
38. *Niu YY, Zhang YY, Zhu Z, Zhang XQ, Liu X, Zhu SY, et. al.* Elevated intracellular copper contributes a unique role to kidney fibrosis by lysyl oxidase mediated matrix crosslinking. *Cell Death Dis.* 2020 Mar 31;11(3):211. doi: 10.1038/s41419-020-2404-5



# 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 paper

Anwar Abed Nasser Dhabaan<sup>1</sup>, Hussein Mahmood Abbas<sup>2</sup>, Haidar J. Muhammed<sup>3</sup>, Tahreer Hadi Saleh<sup>3</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.06

## Identification of the IL-13 gene rs20541 single nucleotide polymorphism and its association with renal cell carcinoma in Iraqi patients

<sup>1</sup>Department of Biology, College of Education, Al-Iraqia University, Baghdad, Iraq

<sup>2</sup>Department of Applied Pathological Analysis, College of Science, Al-Nahrain University, Baghdad, Iraq

<sup>3</sup>Department of Biology, College of Science, University of Mustansiriyah, Baghdad, Iraq

## Citation:

Dhabaan AAN, Abbas HM, Muhammed HJ, Saleh TH. Identification of the IL-13 Gene rs20541 single nucleotide polymorphism and its association with renal cell carcinoma in Iraqi patients. *Ukr J Nephrol Dial.* 2024;3(83):41-50. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.06.

**Abstract.** Renal cell carcinoma (RCC) is a common and aggressive form of kidney cancer, with genetic factors playing a significant role in its development. Recent research has focused on the potential involvement of cytokine gene polymorphisms, including those in the interleukin (IL) -13 gene, in RCC susceptibility. The present study aimed to investigate the association between the IL-13 gene rs20541 single nucleotide polymorphism (SNP) and the risk of RCC in Iraqi patients. **Methods.** A case-control study was conducted involving 250 participants, including 125 patients diagnosed with RCC and 125 healthy controls matched for age and sex. Blood samples were collected from all participants for DNA extraction. The IL-13 gene rs20541 SNP was genotyped using the Tetra-Primer Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction (TARMS-PCR) method. Statistical analysis was performed to compare the frequencies of genotypes (GG, GA, AA) and alleles (G, A) between cases and controls, and to evaluate their association with RCC risk.

**Results.** The study found significant differences in the distribution of IL-13 rs20541 genotypes and alleles between RCC patients and healthy controls. The presence of the GG genotype was significantly associated with an increased risk of RCC (OR = 3.7, 95% CI = 2.15–6.37, P = 0.002), while the AA genotype was significantly associated with a protective effect against the disease (OR = 0.38, 95% CI = 0.21–0.69, p = 0.002). On the other hand, the GA genotype did not show a significant association with protection against RCC (OR = 0.6, 95% CI = 0.36–1.00, p = 0.067). For the G and A alleles, the G allele was found to be a highly significant risk factor for RCC (OR = 2.67, 95% CI = 1.85–3.84, p < 0.0001), while the A allele was significantly associated with a protective effect (OR = 0.37, 95% CI = 0.26–0.54, p < 0.0001).

**Conclusion.** The current study provides evidence that the IL-13 rs20541 SNP, particularly the GG genotype and G allele, may be associated with an increased risk of developing RCC in the Iraqi population. This finding suggests that the rs20541 polymorphism could serve as a potential genetic marker for RCC susceptibility. Further research is needed to confirm these results and to explore the underlying mechanisms of how IL-13 gene polymorphisms contribute to RCC pathogenesis.

**Keywords:** rs20541 single nucleotide polymorphism, renal cell carcinoma, interleukin-13 gene.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© A. A. N. Dhabaan, H. M. Abbas, H. J. Muhammed, T. H. Saleh, 2024.

Correspondence should be addressed to Tahreer Hadi Saleh:  
[dr.tahreer80@uomustansiriyah.edu.iq](mailto:dr.tahreer80@uomustansiriyah.edu.iq)

## Article history:

Received June 17, 2024

Received in revised form  
August 13, 2024

Accepted August 18, 2024



© Дхабаан А. А. Н., Аббас Х. М., Хайдар Д. М., Салех Т. Х., 2024

УДК: 616.61-006.6:575.113](567)

Анвар Абед Насер Дхабан<sup>1</sup>, Хусейн Махмуд Аббас<sup>2</sup>, Хайдар Дж. Мухаммед<sup>3</sup>, Тахрір Хаді Салех<sup>3</sup>

## Ідентифікація поліморфізму rs20541 гена ІЛ-13 та його асоціація з нирково-клітинною карциномою у пацієнтів з Іраку

<sup>1</sup>Факультет біології, Педагогічний коледж, Університет Аль-Іракія, Багдад, Ірак

<sup>2</sup>Відділ прикладного патологічного аналізу, Науковий коледж, Університет Аль-Нахрейн, Багдад, Ірак

<sup>3</sup>Кафедра біології, Науковий коледж, Університет Мустансірія, Багдад, Ірак

**Резюме.** Нирково-клітинний рак (НКР) є поширеною та агресивною формою раку нирки, у розвитку якої значну роль відіграють генетичні фактори. Останні дослідження зосереджені на потенційній участі поліморфізмів генів цитокінів, у тому числі в гені інтерлейкіну (ІЛ)-13, у сприйнятливості до НКР. Це дослідження мало на меті дослідити зв'язок між поліморфізмом rs20541 гена ІЛ-13 і ризиком НКР у пацієнтів з Іраку.

**Методи.** Нами було проведено дослідження «випадок-контроль» за участю 250 учасників, у тому числі 125 пацієнтів з діагнозом НКР та 125 здорових осіб контрольної групи відповідного віку та статі. В усіх учасників були відібрані зразки крові для виділення ДНК. Поліморфізм гена ІЛ-13 rs20541 генотипували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції із системою ампліфікації рефрактерних мутацій із чотирма праймерами (Tetra-Primer ARMS-PCR). Статистичний аналіз провели для порівняння частоти генотипів (GG, GA, AA) і алелів (G, A) між випадками та контролем, а також для оцінки їх зв'язку з ризиком НКР.

**Результати.** Визначено статистично значущі відмінності в розподілі генотипів і алелів ІЛ-13 rs20541 між пацієнтами з НКР і здоровими. Наявність генотипу GG була достовірно асоційована з підвищеним ризиком НКР (OR = 3,7, 95% ДІ = 2,15–6,37, P = 0,002), тоді як генотип AA був асоційований з захисним ефектом проти НКР (OR = 0,38, 95% ДІ = 0,21–0,69, p = 0,002). З іншого боку, генотип GA не показав значущого зв'язку (OR = 0,6, 95% ДІ = 0,36–1,00, p = 0,067). Для алелів G і A було виявлено, що алель G є значущим фактором ризику НКР (OR = 2,67, 95% ДІ = 1,85–3,84, p < 0,0001), тоді як алель A був значно асоційованим з захисним ефектом (OR = 0,37, 95% ДІ = 0,26–0,54, p < 0,0001).

**Висновки.** Представлене дослідження свідчить, що поліморфізм rs20541 гена ІЛ-13, зокрема генотип GG і алель G, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку НКР в популяції Іраку. Поліморфізм rs20541 може служити потенційним генетичним маркером сприйнятливості до НКР. Подальші дослідження необхідні для підтвердження отриманих результатів та вивчення основних механізмів впливу поліморфізму гена ІЛ-13 на патогенез НКР.

**Ключові слова:** поліморфізм rs20541, нирково-клітинний рак, ген інтерлейкіну-13.

**Introduction.** Eighty to eighty-five percent of all primary renal neoplasms are renal cell carcinomas (RCCs), also known as Grawitz tumors or hypernephroma, which are derived from the renal cortex [1]. In Iraq, the incidence rate of RCC is 1-4% [2]. Globally, RCCs are the 12<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup>, and 7<sup>th</sup> most common cancer in Europe, worldwide, and the United States respectively [3] and [4]. Innate and adaptive immune cells, as well as non-immune cells and tissues, communicate through interleukins and related cytokines. Interleukins have a crucial role in the initiation, advancement, and management of cancer. By utilizing these characteristics of interleukins, immunotherapies can be enhanced to increase efficacy and reduce side effects [5]. Additionally, IL-13 has been demonstrated to be involved in the immunopathogenesis of the disease. IL-13 is located on

human chromosome 5q31 and shares 25% of its DNA with IL-4 [6].

Numerous investigations revealed that IL-13 is produced by a variety of cells, including fibroblasts, natural killer cells, and eosinophils, and has a wide range of biological activities [7]. This protein is considered a multi-functional peptide, such as its role as an anti-inflammatory and at the same time a negative regulation of tumor control and an inhibitor of immunotherapies and cancer treatments [8] and [9] as well as IL-13 and its receptors can also stimulate tumor-associated macrophages, causing metastasis [10-12]. The genetic variants of IL-13 have been associated with the risk of RCC. The rs20541 polymorphism was found to affect the RCC, increase the secreting ability of other cytokines, and exacerbate the risk of RCC [13]. In addition, [14] demonstrated that the rs20541 polymorphism genotypes increased the risk of lymph node metastasis. This SNP causes the positively charged arginine to be replaced with the neutral glutamine, which causes the activation of IL-13 transcription [15]. The meta-analysis of [16] findings suggested that rs20541 polymorphism may contribute to susceptibility to cancer, especially for glioma. On the other

**Tahreer Hadi Saleh:**  
dr.tahreer80@uomustansiriyah.edu.iq

hand, [17] clarified that the rs20541 polymorphism may lower the risk of RCC occurrence. Human health is influenced by a variety of factors, including genetic inheritance, behavioral lifestyle, socioeconomic and environmental situations, and the public availability of treatment and therapies in the event of disease, with the assistance of the national health system. All of these variables are the foundation for preventing and promoting a healthy lifestyle [18]. Evidently, the disparities between studies with regard to the outcomes are caused by these crucial criteria in diagnosing and evaluating the condition in a specific population group in an area.

**The current study aimed** to find out whether an association exists between the rs20541 polymorphism in the IL-13 gene and RCC in the Iraqi population, especially the shortage of studies on the subject.

**Material and methods. Study design and participants.** A case-control study was undertaken to investigate the potential association between the rs20541 genotypes of IL-13 and the development of RCC in Iraqi patients. There were 250 participants in this study; half were patients, and the other half served as a comparison control group. In the current work, 125 individuals participated, with a mean age of 57 years old. The cases were diagnosed by specialists at Baghdad Medical City Hospital for Cancer Diseases. Based on clinical examination by the specialist physician and laboratory tests, RCC was confirmed for all cases.

**Control selection.** In this study, the control group was carefully selected to avoid bias or confounding. With the same number of patients participating, 125 participants were collected in this study as a control group. Some important criteria were selected for de-

termining the control group sample. These criteria were represented by the average age of the participants, which was approximately 52 years, which is a relatively old age for disease occurrence. They did not have a family history of the disease and did not suffer from other health problems or comorbidities, and their health was generally good.

**Specimen collection.** About 3ml of venous blood was collected from patients as well as controls. Around three ml of aspirated blood was collected from each participant and immediately transferred into an EDTA tube and mixed well for DNA extraction. The samples were kept frozen (-20°C) during the period of sample collection until they were used for DNA extraction.

**Detection of rs20541 polymorphism in the IL-13 gene.** According to the recommendation of the manufacturer, a DNA genomic kit (Bioneer/Korean) was used for DNA extraction. A nanodrop was used to measure the DNA purity, which was found to be between 1.6 and 1.8. Until usage, all samples were maintained at minus 20 degrees.

**The primer selection and preparation.** The specific primers (Alpha DNA, Canada) in lyophilized form were used in the current work to detect the rs20541 polymorphism genotypes and IL-13 gene. These primers were diluted in sterile, nuclease-free water to get a final concentration of 100µM, then kept at -20°C until use. A 10M concentration was created and used quickly if necessary. The selection primers were designed via [6] for the detection of the rs20541 genotypes. An ARMS-PCR reaction was performed on a DNA template for each allele and genotype. The primers shown in Table 1 were used to amplify the DNA sequences under investigation.

Table 1

Primer sequences of the IL-13 gene as well as rs20541 polymorphism by using TARMS-PCR

Target Gene	Primer	Primer sequences (5'→3')	Size (bp)
IL-13 gene (rs20541 G>A)	A allele: Inner F	GAAACTTTTTTCGCGAGGGCCA	108
	G allele: Inner R	GATGCTTTCGAAGTTTCAGTTGACCC	168
	Outer F	CTAACAGTACCCACCTCATGGGGACTT	280
	Outer R	GAAGGCTGAGGTCGGCTAGGCT	

Tetra-primer ARMS PCR. The outer forward and reverse primers were used to identify the IL-13 gene. A total of 20µl volume of the PCR reaction was prepared, which included 10µl of master mix (Quick-Load® Taq 2X), 2µl of each outer forward and reverse primers (10µM), 5µl of DNA template, and nuclease-free water, which were added to the PCR mixture to get a final volume of 20µl. The product size of two outer primers was 280 bp. When detecting the IL-13 gene, the final product of the PCR reaction was used in order to detect rs20541 polymorphisms by using two inner-specific primers (Table 1). After being briefly stirred by vortex, the Eppendorf tubes were put into PCR. The final volume of the PCR was 20µl. TARMS-PCR cycling con-

ditions are summarized as follows: initial denaturation at 94°C for 5min, followed by 30 cycles of denaturation at 95°C for 30 s, annealing at 65°C for 2min, and extension at 72°C for 40 s, followed by a final extension step at 72°C for 5min. An electrophoresed 2% agarose gel stained with ethidium was used to determine the genotypes. The lengths of the G and A alleles were 168 bp and 108 bp, respectively.

**Statistical analysis.** Data were analyzed using IBM SPSS version 25.0 to assess the normality of the distribution, with results presented as mean ± SE. Fisher's exact test, with a significance level set at P<0.05, was used to evaluate the association between rs20541 genotypes and renal cell carcinoma compared

to control groups. This test is particularly suitable for categorical data organized in contingency tables, such as case-control studies, to determine whether there is a significant difference between proportions or a correlation between variables. Odds ratios (OR) and confidence intervals (CI) were calculated using the WinPepi program. The results were also compared against the Hardy-Weinberg equilibrium to ensure consistency.

**Ethical Approval.** The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. All participants provided informed consent to donate blood

samples and share relevant information. The study was also approved by the Ethics Committee of the Oncology Teaching Hospital, Baghdad Medical City, Iraq, under reference number 5826/5-11-2023.

**Results.** The study participants' characteristics. In the present work, 250 people participated, distributed into two groups, half of which represented the case group and the other half representing the control group.

Table 2 illustrates the main relevant factors considered in this study, such as age, sex, and comorbidities.

Table 2

Demographic characteristics of the studied groups

Characteristics	Mean $\pm$ SE		p-value
	Control	Cases	
Age	52.9 $\pm$ 1.04	57.62 $\pm$ 1.14	0.002
Sex (male)	51.24 $\pm$ 1.4	56.91 $\pm$ 1.4	0.005
Sex (female)	55 $\pm$ 1.5	59.65 $\pm$ 1.7	0.06

There were significant differences in age distribution between the patient group and the control group ( $P = 0.002$ ). Additionally, significant differences were observed between patients and controls among men ( $P = 0.005$ ), while no significant differences were found among women ( $P = 0.06$ ). The ages of the study participants ranged from 25 to 80 years. Figure 1 illustrates

the percentage distribution of patients by age group, including both cases and controls. The results indicated that the highest proportion of renal cell carcinoma cases (28%) occurred in the 50-year age group. The incidence rates for other age groups were as follows: 23.2% in the 60s, 20.8% in the 40s, 16% in the 70s, 4.8% in the 30s, 4% in the 80s, and 3.2% in the 20s.

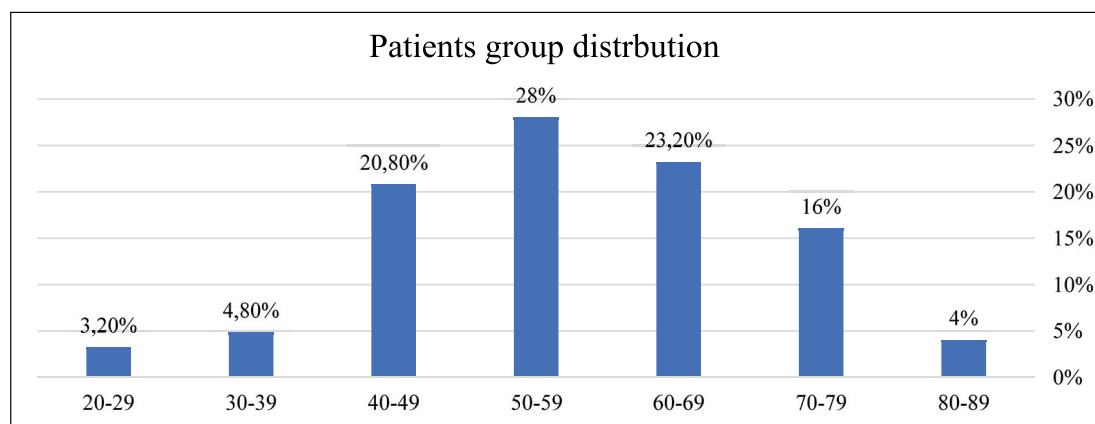


Fig 1: The percentage of patients group according to age.

Among the 93 male participants, 50 (53.76%) had a family history of the illness, while 19 out of 32 female

participants (59.37%) reported a family history of the disease (Table 3).

Table 3

Family history and comorbidities among male and female participants

Characteristics	Total participant (125)			Percentage
		Total	History of disease	
History of disease	Male	93	50	53.76%
	Female	32	19	59.37%
Comorbidities	Male	No related		-
	Female	No related		-

No comorbidities were observed in any participants, as confirmed by laboratory findings and interviews regarding their health status. Information on tumor stage, metastasis, and treatment methods was not available, as these details fall under the purview of the treating specialist and could not be obtained.

Detection of rs20541 polymorphism. In Fig. 2, the specific band locations for the A and G alleles of the rs20541 polymorphism, as well as the IL-13 gene, are shown at 108 bp, 168 bp, and 280 bp, respectively. The results depict both the G and A alleles in the rs20541 SNP and the IL-13 gene in the case and control groups.

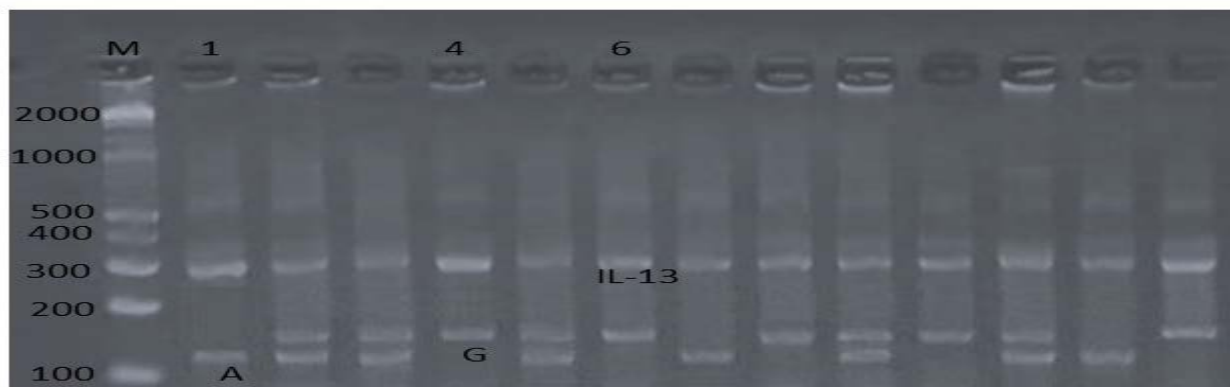


Fig. 2. Tetra-Primer ARMS-PCR amplification of rs20541 polymorphism in the IL-13 gene. The figure illustrates the results of Tetra-Primer ARMS-PCR amplification of the polymorphic alleles of the rs20541 polymorphism in the IL-13 gene. The PCR products were separated on a 1.5% agarose gel stained with 0.5 mg/ml ethidium bromide and electrophoresed at 120 V for 80 minutes. Bands were visualized under UV light. The M lane contains a 100-bp molecular-weight DNA marker. Lanes 1, 4, and 6 correspond to the A allele, G allele, and IL-13 gene, respectively.

The Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was maintained, and the frequencies of heterozygote and homozygote alleles for each genotype were consistent. Genotype distribution and allele frequencies were analyzed using chi-square tests, with associations reported as odds ratios (OR) along with relative risk estimates and 95% confidence intervals (CI).

Table 4 details the genotype and allele frequencies for the rs20541 polymorphism in the IL-13 gene in both patient and control groups. In the case group, the GG genotype was the most common (52.8%), compared to the AG (31.2%) and AA (16%) genotypes. Conversely, the control group showed a higher percentage of the AG genotype (43.2%), with the AA and GG genotypes at 33.6% and 23.2%, respectively.

Table 4

The genotype frequencies of rs20541 polymorphisms in the IL-13 gene in healthy and RCC samples

Genotype	Cases (n=125)				Control (n=125)				OR (95%CI)	RF	P
	Observed		Excepted		Observed		Excepted				
	No	%	no	%	no	%	no	%			
AA	20	16%	12.48	10%	42	33.6%	38.09	30.47%	0.38 (0.21-0.69)	0.21	0.002
AG	39	31.2%	54.04	43.2%	54	43.2%	61.82	49.46%	0.6 (0.36 - 1.00)	0.17	0.067
GG	66	52.8%	58.48	46.8%	29	23.2%	25.09	20.07%	3.7 (2.15 - 6.37)	0.38	<0.0001
Total	125	100	125	100	125	100	125	100			
P-HWE	0.001				0.15						

Notes: OR= Odds ratio, CI= Confidence Interval, RF=Risk factor, P<0.05 by Fisher's test

The OR for the GG genotype was 3.7 (95% CI = 2.15–6.37), indicating a significant risk factor (0.38) with a highly significant p-value (P = 0.0000002). The OR for the AG genotype was 0.6 (95% CI = 0.36–1.00), suggesting a less significant protective factor (0.17) with a p-value of 0.067. For the AA genotype, the OR was 0.38 (95% CI = 0.21–0.69), indicating a significant protective factor (0.38) with a p-value of 0.002.

Besides, the OR of G and A alleles were 2.67 (95% CI = 1.85 - 3.84) and 0.37 (95% CI = 0.26 - 0.54), respectively, in Table 5. The G allele risk factor (0.42) is highly significant (P = 0.0000001) and would be considered an etiological factor, whereas the A allele risk factor (0.2) is a highly significant (P = 0.0000001) protective factor. Based on the above results, the GG genotypes and G alleles are associated with renal cell carcinoma.

Table 5

**Allele frequencies of polymorphisms in IL-13 gene (rs20541 G>A) genes in controls and RCC patients**

Target Gene	Allele	Renal cell carcinoma Number (%)	Control Number (%)	OR (95%CI)	RF	P
IL-13 gene (rs20541 G>A)	G	171 (68.4%)	112(44.8%)	2.67 (1.85 - 3.84)	0.42	<0.0001
	A	79(31.60%)	138(55.2%)	0.37 (0.26 - 0.54)	0.35	<0.0001

Notes: OR= Odds ratio, CI= Confidence Interval, RF=Risk factor,  $P<0.05$  by Fisher's test, \*\* highly significant

Table 6 illustrates the distribution of age groups according to their genotypes in cases compared to control. Table 4 explains the significant differences between patient and control groups in age. Furthermore, this table presents significant differences ( $P = 0.0001$ ) between pa-

tients and controls in AA genotypes in the male group only. Non-significant differences were noted between other genotypes in the male and female groups. This result may not reflect a clear association between the disease incidence in elderly age groups and their genotypes.

Table 6

**Distribution of age groups according to their genotypes**

Sex	Genotypes	(Mean $\pm$ SE) control	(Mean $\pm$ SE) cases	P-value
Male	AA	(47.33 $\pm$ 1.92)	(58.1 $\pm$ 1.88)	0.0001
	AG	(54.54 $\pm$ 2.48)	(55.48 $\pm$ 2.37)	0.7
	GG	(53.86 $\pm$ 2.96)	(56.88 $\pm$ 2.62)	0.4
Female	AA	(52.1 $\pm$ 1.72)	(60.11 $\pm$ 2.39)	0.2
	AG	(54.3 $\pm$ 2.78)	(60.8 $\pm$ 3.86)	0.1
	GG	(58.1 $\pm$ 2.15)	(61.751 $\pm$ 1.98)	0.1

The results in Table 7 illustrate the distribution of patient groups according to sex. Moreover, non-significant differences  $P = 0.19$ ,  $0.25$ , and  $0.8$  were noticed in the AA, AG, and GG genotypes, respectively. Although

the GG genotype and the G allele have been linked as a risk factor for the disease incidence, it cannot be said that there is a direct link to the development of the disease according to the genotype for either sex.

Table 7

**The genotype distribution according to sex**

Genotypes	(Mean $\pm$ SE)		P-value
	Male	Female	
AA	(58.1 $\pm$ 1.88)	(61.751 $\pm$ 1.98)	0.19
AG	(55.48 $\pm$ 2.37)	(60.8 $\pm$ 3.86)	0.25
GG	(56.88 $\pm$ 2.62)	(57.64 $\pm$ 2.9)	0.8

**Discussion.** El-Derany found that the rs20541 polymorphism is a significant contributor to cancer progression in non-alcoholic steatohepatitis [19]. According to [20], there may be a weak link between glioma susceptibility and the IL-13 gene rs20541 polymorphism, and the associations may vary by ethnicity. Moreover, the rs20541 polymorphism of IL-13 was related to the risk of non-small lung cancers among African-Americans but not among Caucasians [21]. The IL-13 polymorphisms may be linked with renal cell carcinoma, as indicated by the results of the current study, and this was previously confirmed by the study of [22], who reported that a reduction in IL-13 production may

result in tumors that are less likely to recur. Other studies were also recorded that the polymorphisms of IL-13 associated with various human diseases, including; colorectal cancer, bladder cancer, breast cancer, and renal cell carcinoma [23, 24]. On the other hand, the results submitted by [25] noted that only the rs20541 SNP in between ten SNPs was significantly ( $P = 0.0054$ ) associated with the decreased risk of renal cell carcinoma in Chinese populations. Moreover, the findings of the current work illustrated incompatibility with those recorded by [26], who have suggested that the carriers of the rs20541 polymorphism were significantly associated with reduced cancer risk. [27] recorded that

the rs20541 polymorphism of IL-13 was not associated with gastrointestinal cancer risk for any of the genetic models and subgroup analyses.

Many cells are expressed for IL-13, such as T-helper 2 cells, so IL-13 was secreted from activated T-helper 2 cells and works as a regulatory cytokine of humoral immunity as well as cytokines that mediate immune response type II with many biological functions, including inflammatory immune response promotion and inhibition of inflammatory cytokine production [28]. Using a genome-wide association investigation, Urayama's findings revealed that there is one SNP at chromosomal region 5q31 (IL13, rs20541) and other 18 SNPs in the MHC region, chosen from among >100 genome-wide significant MHC region SNPs [40]. This may be one of the most important reasons for the biological association of this SNP with the disease. The mechanism of the occurrence of disorders associated with IL-13 may be related to the numerous impacts in regard to the regulation and induction of inflammation caused by the immunological and biological role of IL-13 in immune and inflammatory regulation [29].

As mentioned previously, the location of the MHC rs20541 SNP and its functional significance in the region may be a potential risk factor for the pathogenesis of some diseases. On the other hand, Th1, Th2, and Th17 play an important role in the immune system, which is regulated by IL-13, so these may indicate the importance of IL-13 in the immune system [30]. Furthermore, [31-33] detected the evolution of IL-13 levels in breast cancer, colorectal cancer, and oral squamous cell carcinoma respectively. Due to its pleiotropic effects on inflammation and immunoregulation, IL13 may have a role in the development of cancer. It was recently reported that in mouse cancer models, IL13 induced myeloid cells to produce transforming growth factor- $\beta$ , which mediated cancer immunosurveillance. In bladder cancer patients, however, IL13 production was observed to be elevated as an apparent immune response against inflammation [34, 35]. Consequently, it is reasonable to assume that IL13 variations will impact carcinogenesis through their impact on cancer immune responses. The variation between the above studies may come back to sample size, geographic area, lifestyle of population understudies, and genetic predisposition for some groups. Furthermore, the frequency of RCC rises gradually with age [36, 29]. These findings supported those of the present investigation, demonstrating that the elderly had the highest infection rates. The recurrence or incidence of the disease in individuals after treatment may be a third since the disease recurs in a metastatic form [37].

In the current results, the findings explain that the rate of disease incidence in males reaches 74.4% than in females 25.6%. Similar findings were reported by [38], who asserted that men experience disease incidence at a rate twice as high as that of women. There is evidence to imply that individual characteristics, including hormones and heredity, are the cause of this discrepancy in

male incidence. In addition, men suffer from larger and more aggressive tumors than women. Female hormones like estrogen may have a preventive effect on kidney cancer, which is one theory that helps to explain the situation partially Trusted Source. Women tend to be older than men when kidney cancer is diagnosed, which may be explained by the declining amounts of estrogen in elderly women [38]. According to an analysis of the United States Cancer Statistics (USCS) public use database from 2001 to 2016, for a wide range of cancer sites, including the bladder, kidney, colorectum, liver, esophagus, head and neck, brain, skin, and blood, men have a greater incidence and worse survival outcomes than women [39]. Moreover, it has not been observed that the development of the disease is genetically linked to sex, this may be due to the fact that the disease is multifactorial such as genetic, immunological, and environmental factors [25].

Genetic testing is used for screening, diagnosis, and prognosis of disorders compatible with a genetic etiology, as well as to guide pharmacological therapy to optimize drug efficacy and reduce side effects. In practice, this attempts to inform about the availability of DNA-related genetic tests, their interpretation, and recommended clinical interventions based on the results, using evidence from clinical recommendations when available. Some of the challenges associated with the adoption of genetic testing for patient diagnosis and treatment include the lack of demonstrated clinical validity and utility of some genetic variants (such as the majority of the genetic variants identified in genome-wide association studies) and the availability of less expensive alternatives (e.g., dosing blood levels of the drug rather than adjusting based on genetic testing).

The current study has to overcome a few challenges. Firstly, only one hospital was used to enroll the RCC patients and controls, therefore their representation of the whole population may be limited. Furthermore, while the polymorphisms examined in this study were selected based on their functional significance, future research should look for markers in other genes that may be able to predict an individual's susceptibility to RCC. Third, this study's statistical power was constrained by its moderate sample size. Lastly, additional research is required to validate our results and elucidate the genetic process underlying RCC, particularly in relation to the gene-environment interaction. Practical applications for such outcomes include early genetic discovery of genes, risk factor identification through investigations, and follow-up immunological testing. There must also be education about the most essential elements contributing to the disease's development, such as smoking and continuous exposure to carcinogenic stimuli, as well as excessive alcohol intake and other risk factors. Finally, the PCR was applied in human illnesses and genetic diseases [41-51], for that we can suggest using these molecular techniques in different medical areas.

**Conclusions.** This study identified a significant association between the rs20541 polymorphism in the

IL-13 gene and RCC in an Iraqi population. Specifically, the GG genotype and G allele were found to be strong risk factors for RCC, with a notable odds ratio of 3.7 (95% CI: 2.15–6.37) for the GG genotype and 2.67 (95% CI: 1.85–3.84) for the G allele. Conversely, the AA genotype and A allele were associated with a protective effect against RCC, suggesting a potential role of IL-13 genetic variants in modifying cancer risk. Further research with larger sample sizes and diverse populations is needed to validate these results and explore the underlying mechanisms by which IL-13 influences RCC development.

## References:

1. Kuroda N, Sugawara E, Kusano H, Yuba Y, Yorita K, Takeuchi K. A review of ALK-rearranged renal cell carcinomas with a focus on clinical and pathobiological aspects. *Polish journal of pathology: official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2018; 69(2):109–113. doi:10.5114/pjp.2018.76693.
2. Zamzami Z. The Risk Factors of Renal Cell Carcinoma Patients in Arifin Achmad Regional General Hospital, Riau Province, Indonesia. *South-East Asia Journal of Medical Sciences*. 2018;2(2):1-4. doi:10.5281/zenodo.2547628.
3. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol*. 2018;28(1): 62-79. doi: 10.1097/MOU.0000000000000454.
4. Sidon MA, Albolatti KA, Elfageih MA, Elturki AA, Elrgaig MA, salah KSb, et al. Epidemiological Characters of Renal Malignancies in Midland Region of Libya; Single Center Experience (National cancer institute Misrata Libya). *Lebda Medical Journal*. [Internet]. 2021;7(1):244-251. Available from: <https://lebmedj.elmergib.edu.ly/index.php/LMJ/article/view/137>.
5. Briukhovetska D, Drr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(8):481-499. doi: 10.1038/s41568-021-00363-z.
6. Modher Nabat Al-Ajrash A, Mohammed Ali SH, Al-Bayaa YJ, Mohammed Al-Alwany SH, Al-Hijazi AY. Assessment of Interleukin-13(rs20541) Genomic Polymorphism in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Relation to COVID19 Infection. *Arch Razi Inst*. 2022;77(6):2291-2298. doi: 10.22092/ARI.2022.358616.2266.
7. Peebles RS Jr, Aronica MA. Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma. *Clinics in chest medicine*. 2019;40(1):29–50. doi: 10.1016/j.ccm.2018.10.014
8. Terabe M, Matsui S, Noben-Trauth N, Chen H, Watson C, Donaldson DD, et al. NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway. *Nat Immunol*. 2000;1(6):515-20. doi: 10.1038/82771.
9. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425-437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
10. Ruffell B, Affara NI, Coussens LM. Differential macrophage programming in the tumor microenvironment. *Trends Immunol*. 2012;33(3):119-26. doi: 10.1016/j.it.2011.12.001.
11. Lin C, Liu H, Zhang H, He H, Li H, Shen Z, et al. Interleukin-13 receptor  $\alpha 2$  is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Oncotarget*. 2016;7(31):49281–49288. doi: 10.18632/oncotarget.10297.
12. Shi J, Song X, Traub B, Luxenhofer M, Kornmann M. Involvement of IL-4, IL-13 and Their Receptors in Pancreatic Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(6):2998. doi: 10.3390/ijms22062998.
13. Noguchi E, Nukaga-Nishio Y, Jian Z, Yokouchi Y, Kamioka M, Yamakawa-Kobayashi K, et al. Haplotypes of the 5' region of the IL-4 gene and SNPs in the intergene sequence between the IL-4 and IL-13 genes are associated with atopic asthma. *Human immunology*. 2001;62(11):1251–1257. doi: 10.1016/s0198-8859(01)00338-x.
14. Wang R, Qin HM, Liao BY, Yang FL, Wang JL. Genetic polymorphisms in interleukin 13 gene with the susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in a Chinese population. *Cytokine*. 2019; 115: 121–126. doi: 10.1016/j.cyto.2018.11.020.
15. Vladich FD, Brazille SM, Stern D, Peck ML, Ghittoni R, Vercelli D. IL-13 R130Q, a common variant associated with allergy and asthma, enhances effector mechanisms essential for human allergic inflammation. *J Clin Invest*. 2005;115(3):747-754. doi: 10.1172/JCI22818.

16. *Su T, Mi Y, Zhang L, Wang S, Lu H, Shi L, et al.* Association between IL13 gene polymorphisms and susceptibility to cancer: a meta-analysis. *Gene*. 2013;515(1):56-61. doi: 10.1016/j.gene.2012.11.035.
17. *Chu H, Wang M, Yan F, Zhong D, Shi D, Ma L, et al.* Polymorphisms in the IL-13 and IL-4R genes are associated with the development of renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2114-2121. doi: 10.1093/annonc/mdr607.
18. *Chiarella P, Capone P, Sisto R.* Contribution of Genetic Polymorphisms in Human Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):912. doi: 10.3390/ijerph20020912.
19. *El-Derany MO.* Polymorphisms in Interleukin 13 Signaling and Interacting Genes Predict Advanced Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma Development in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Biology*. 2020;9(4):75. doi: 10.3390/biology9040075.
20. *Yang D, Yuan Y, Zhang S, Zhao K, Li F, Ren H, et al.* Association between IL-13 Gene rs20541 Polymorphism and Glioma Susceptibility: A Meta-Analysis. *Oncol Res Treat*. 2018;41(1-2):14-21. doi: 10.1159/000480518.
21. *Bao WL, Shi H, Zhang AQ, Kong XM, Deng DH, Zhang YJ.* Lack of associations of polymorphisms of IL-7R, IL-13 and IL-15 with NSCLCs in non-smoking Chinese. *Asian Pac J Cancer Prev*. [Internet]. 2011;12(12):3239-44. Available from: [https://journal.waocp.org/article\\_26045\\_03ef006601374148094486690c00b12c.pdf](https://journal.waocp.org/article_26045_03ef006601374148094486690c00b12c.pdf).
22. *Terabe M, Park JM, Berzofsky JA.* Role of IL-13 in regulation of anti-tumor immunity and tumor growth. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*. 2004;53(2):79-85. doi: 10.1007/s00262-003-0445-0.
23. *Walczak A, Przybyowska K, Trzeciński R, Sygut A, Dżiki L, Dżiki A, Majsterek I.* Association of -1112 c/t promoter region polymorphism of the interleukin 13 gene with occurrence of colorectal cancer. *Pol Przegl Chir*. 2011;83(1):27-31. doi: 10.2478/v10035-011-0004-x.
24. *Chu H, Ma L, Wang M, Shi D, Qin C, Yuan L, et al.* The polymorphisms of IL-4, IL-4R and IL-13 genes and bladder cancer risk in a Chinese population: a case-control study. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):5349-57. doi: 10.1007/s11033-011-1334-9.
25. *Liang G, Liu Q, Sun J, Liu W, Shen W.* Original Article The rs20541 G>A polymorphism in the interleukin 13 gene is associated with a decreased risk of renal cell carcinoma in a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol*. [Internet]. 2017;10(1):708-716. Available from: <https://e-century.us/files/ijcep/10/1/ijcep0041115.pdf>.
26. *Su T, Mi Y, Zhang L, Wang S, Lu H, Shi L, et al.* Association between IL13 gene polymorphisms and susceptibility to cancer: a meta-analysis. *Gene*. 2013;515(1):56-61. doi: 10.1016/j.gene.2012.11.035.
27. *Cho YA, Kim J.* Association of IL4, IL13, and IL4R polymorphisms with gastrointestinal cancer risk: A meta-analysis. *J Epidemiol*. 2017;27(5):215-220. doi: 10.1016/j.je.2016.06.002.
28. *Roy S, Schmeier S, Kaczowski B, Arner E, Alam T, Ozturk M, et al.* Transcriptional landscape of Mycobacterium tuberculosis infection in macrophages. *Sci Rep*. 2018;8(1):6758. doi: 10.1038/s41598-018-24509-6.
29. *Wood N, Whitters MJ, Jacobson BA, Witek J, Sypek JP, Kasaian M, et al.* Enhanced interleukin (IL)-13 responses in mice lacking IL-13 receptor alpha 2. *J Exp Med*. 2003;197(6):703-9. doi: 10.1084/jem.20020906.
30. *Mao YM, Zhao CN, Leng J, Leng RX, Ye DQ, Zheng SG, Pan HF.* Interleukin-13: A promising therapeutic target for autoimmune disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;45:9-23. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.001.
31. *Srabovici N, Mujagic Z, Mujanovic-Mustedanagic J, Muminovic Z, Softic A, Begic L.* Interleukin 13 expression in the primary breast cancer tumour tissue. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(2):131-8. doi: 10.11613/bm.2011.021.
32. *Formentini A, Braun P, Fricke H, Link KH, Henne-Bruns D, Kornmann M.* Expression of interleukin-4 and interleukin-13 and their receptors in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(10):1369-76. doi: 10.1007/s00384-012-1456-0.
33. *Aziz S, Ahmed SS, Ali A, Khan FA, Zulfiqar G, Iqbal J, et al.* Salivary Immunosuppressive Cytokines IL-10 and IL-13 Are Significantly Elevated in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *Cancer Invest*. 2015;33(7):318-28. doi: 10.3109/07357907.2015.1041642.
34. *MalekZadeh K, Nikbakht M, Sadeghi IA, Singh SK, Sobti RC.* Overexpression of IL-13 in patients with bladder cancer. *Cancer Invest*. 2010;28(2):201-7. doi: 10.3109/07357900903181977.
35. *Ziyab AH, Davies GA, Ewart S, Hopkin JM, Schaubberger EM, Wills-Karp M, et al.* Interactive effect of STAT6 and IL13 gene polymorphisms on eczema status: results from a longitudinal and a cross-sectional study. *BMC Med Genet*. 2013;14:67. doi: 10.1186/1471-2350-14-67.
36. *Bai H, Jiang W, Wang D, Shou J, Li C, Xing N.* Efficacy and safety of surgery in renal carcinoma patients 75 years and older: a retrospective analysis. *BMC Urol*. 2022;22(1):135. doi: 10.1186/s12894-022-01088-3.
37. *Mathis S, Sierpina VS.* Kidney Cancer Integrative Oncology: Possible Options for Care. *Curr Oncol Rep*. 2023 Sep;25(9):1071-1080. doi: 10.1007/s11912-023-01437-x.

38. *Scelo G, Larose TL*. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(36):JCO2018791905. doi: 10.1200/JCO.2018.79.1905.
39. *Dong M, Cioffi G, Wang J, Waite KA, Ostrom QT, Kruchko C, et al*. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1389-1397. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0036.
40. *Urayama KY, Jarrett RF, Hjalgrim H, Diepstra A, Kamatani Y, Chabrier A, et al*. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus status-defined subgroups. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Feb 8;104(3):240-53. doi: 10.1093/jnci/djr516.
41. *Bassi AG, Al-Rubaii BA*. Detection of Pyocin S and the Effects of Lactobacillus Acidophilus Cell-Free Supernatants on Multi-Drug Resistant Pseudomonas Aeruginosa Isolated from Patients of Baghdad Hospitals. *Journal of Communicable Diseases*. 2024; 56(1):135-144. doi: 10.24321/0019.5138.202418.
42. *Al-Jumaily RM, AL-Sheakli II, Muhammed HJ, Al-Rubaii BA*. Gene expression of Interleukin-10 and Foxp3 as critical biomarkers in rheumatoid arthritis patients. *Biomedicine*. 2023;43(4):1183-7. doi: 10.51248/.v43i4.3107.
43. *Sabah Fakhry S, Noori Hamed Z, Abdul-elah Bakir W, Abdullah Laftaah ALRubaii B*. Identification of methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus isolated from humans and food sources by Use of mecA 1 and mecA 2 genes in Pulsedfield gel electrophoresis technique. *Bionatura*. 2022;7(2):44. doi: 10.21931/RB/2022.07.02.44.
44. *Ali SM, Laftah BA, Al-Shammary AM, Salih HS*. Study the role of bacterial neuraminidase against adenocarcinoma cells in vivo. *AIP Conference Proceedings*. 2021;2372(1): 030009. doi: 10.1063/5.0067193.
45. *Salih HS, Al-Shammari AM, Laftaah BA*. Intratumoral co-administration of oncolytic newcastle disease virus and bacterial hyaluronidase enhances virus potency in tumor models. *Journal of Global Pharma Technology*. [Internet]. 2018; 10(10):303-10. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/331075531\\_Intratumoral\\_Co-Administration\\_of\\_Oncolytic\\_Newcastle\\_Disease\\_Virus\\_and\\_Bacterial\\_Hyaluronidase\\_Enhances\\_Virus\\_Potency\\_in\\_Tumor\\_Models](https://www.researchgate.net/publication/331075531_Intratumoral_Co-Administration_of_Oncolytic_Newcastle_Disease_Virus_and_Bacterial_Hyaluronidase_Enhances_Virus_Potency_in_Tumor_Models).
46. *Muhsin HY, Al-Humairi RM, Alshareef DQ, Ad'hiah AH*. Interleukin-22 is up-regulated in serum of male patients with ankylosing spondylitis. *The Egyptian Rheumatologist*. 2022;44(4):351-355. doi: 10.1016/j.ejr.2022.07.002.
47. *Bresam S, Alhumairi RM, Hade IM, Al-Rubaii BA*. Genetic mutation rs972283 of the KLF14 gene and the incidence of gastric cancer. *Biomedicine*. 2023; 43(4):1256-60. doi: 10.51248/.v43i4.3112.
48. *Saleh TH, Hashim ST, Abdulrazaq Al-Obaidi RA, AL-Rubaii BA*. A biological study of chitinase produced by clinical isolates of pseudomonas aeruginosa and detection of chia responsible gene. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020; 11 (2):1318-1330. doi: 10.26452/ijrps.v11i2.1989.
49. *Farman MS, Akoul MA*. The Effect of Toxoplasmosis on Pregnant Women and Its Diagnosis by "VIDAS Test of IgG Avidity". *Asian Journal of Water, Environment and Pollution*. 2022; 19(3):75-8. doi: 10.3233/AJW220042.
50. *Hamoode RH, Alkubaisy SA, Sattar DA, Hamzah SS, Saleh TH, Al-Rubaii BA*. Detection of anti-testicular antibodies among infertile males using indirect immunofluorescent technique. *Biomedicine*. 2022;42(5):978-982. doi: 10.51248/.v42i5.1963.
51. *Mohsin MR, Al-Rubaii BA*. Bacterial growth and antibiotic sensitivity of Proteus mirabilis treated with anti-inflammatory and painkiller drugs. *Biomedicine*. 2023;43(2):728-34. doi: 10.51248/.v43i02.2693.



# 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 paper

Nur Fitriani<sup>1</sup>, Syakib Bakri<sup>1</sup>, Hasyim Kasim<sup>1</sup>, Haerani Rasyid<sup>1</sup>, Sitti Rabiul Zatalia<sup>1</sup>, Nasrum Machmud<sup>1</sup>, Ahkyar Albaar<sup>1</sup>, Andi Makbul Aman<sup>2</sup>, Pendrik Tendean<sup>3</sup>, Faridin Pango<sup>4</sup>, Ilham Jaya Pattelongi<sup>5</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.07

## Effect of obesity and blood pressure dipping status on left ventricular mass in normotensive young adults

<sup>1</sup>Nephrology Hypertension Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

<sup>2</sup>Endocrinology and Metabolic Disease Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

<sup>3</sup>Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

<sup>4</sup>Rheumatology Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

<sup>5</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

### Citation:

Fitriani N, Bakri S, Kasim H, Rasyid H, Zatalia SR, Machmud N, et al. Effect of obesity and blood pressure dipping status on left ventricular mass in normotensive young adults. Ukr J Nephrol Dial. 2024;3(83):51-59. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.07.

**Abstract.** Despite the established links between obesity, blood pressure variability, and cardiovascular risks, the specific impact of the interaction between obesity and non-dipping blood pressure status on left ventricular mass (LVM) in normotensive individuals remains underexplored. Most studies have focused on hypertensive populations, leaving a critical gap in understanding how these factors contribute to cardiovascular changes in normotensive young adults. This study aims to address this gap by examining the combined effects of obesity and blood pressure dipping status on LVM in a normotensive cohort of young subjects.

**Methods:** This cross-sectional study was conducted at Hasanuddin University Hospital and Central General Hospital (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo from March 2023, with a sample of 63 subjects divided into 32 dippers and 31 non-dippers. Interviews and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) were used to collect blood pressure data and history of hypertension. LVM measurements were obtained via echocardiography. Data were analyzed using SPSS version 25, with statistical significance set at  $p < 0.05$ .

**Results:** LVM was significantly greater in males, obese individuals, and non-dippers compared to females, non-obese individuals, and dippers ( $178.2 \pm 141.6$  g vs.  $102.68 \pm 32.1$  g;  $156.3 \pm 124.3$  g vs.  $101.39 \pm 26.02$  g;  $150.5 \pm 118.6$  g vs.  $103.5 \pm 38.4$  g with  $p = 0.029$ ,  $p = 0.026$ ,  $p = 0.037$ , respectively). Both non-dipping status and obesity significantly affected LVM, with odds ratios of 4.27 and 3.31, respectively ( $p < 0.05$ ). Non-dipping status was the dominant factor affecting LVM, with the lowest risk observed in the dipping and non-obese group ( $OR = 1.00$ ).

**Conclusion:** Obesity and non-dipping blood pressure status, and their interaction, increase LVM. It is necessary to control obesity in young adults even if they are normotensive.

**Keywords:** obesity, blood pressure dipping status, left ventricular mass.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© N. Fitriani, S. Bakri, H. Kasim, H. Rasyid, S. R. Zatalia, N. Machmud, A. Albaar, A. M. Aman, P. Tendean, F. Pango, I. J. Pattelongi, 2024

Correspondence should be addressed to Nur Fitriani: [lilyaae@gmail.com](mailto:lilyaae@gmail.com)

### Article history:

Received May 7, 2024

Received in revised form

June 3, 2024

Accepted June 22, 2024



© Фітріані Н., Бакрі С., Касім Х., Расід Х., Заталія С. Р., Мачмуд Н., Альбаар А., Аман А. М., Тендіан П., Панго Ф., Паттелонгі І. Д., 2024

УДК: 616.124:[616-056.52+616.12-008.331.4]

Нур Фітріані<sup>1</sup>, Сякіб Бакрі<sup>1</sup>, Хасим Касім<sup>1</sup>, Хаерані Расід<sup>1</sup>, Сітті Рабіул Заталія<sup>1</sup>, Насрум Мачмуд<sup>1</sup>, Ахкяр Альбаар<sup>1</sup>, Анді Макбул Аман<sup>2</sup>, Пендрік Тендіан<sup>3</sup>, Фарідін Панго<sup>4</sup>, Ільхам Джая Паттелонгі<sup>5</sup>

## Вплив ожиріння та нічного зниження артеріального тиску на масу лівого шлуночка у молодих людей з нормотензією

<sup>1</sup>Відділення нефрологічної гіпертензії, кафедра внутрішньої медицини, медичний факультет Університету Хасануддіна, Макаassar, Індонезія

<sup>2</sup>Відділення ендокринології та метаболічних захворювань, кафедра внутрішньої медицини, медичний факультет Університету Хасануддіна, Макаassar, Індонезія

<sup>3</sup>Відділення серцево-судинних захворювань, кафедра внутрішньої медицини, медичний факультет Університету Хасануддіна, Макаassar, Індонезія

<sup>4</sup>Відділення ревматології, кафедра внутрішньої медицини, медичний факультет Університету Хасануддіна, Макаassar, Індонезія

<sup>5</sup>Кафедра фізіології, медичний факультет Університету Хасануддіна, Макаassar, Індонезія

**Резюме.** Незважаючи на встановлені зв'язки між ожирінням, варіабельністю артеріального тиску та серцево-судинними ризиками, конкретний вплив взаємодії між ожирінням і варіабельністю артеріального тиску на масу лівого шлуночка (МЛШ) у людей з нормальним тиском залишається недостатньо вивченим. Більшість досліджень зосереджено на групах пацієнтів з гіпертонією, залишаючи критичну прогалину в розумінні того, як ці фактори сприяють серцево-судинним змінам у молодих людей з нормальним тиском. Метою цього дослідження було вивчити вплив ожиріння та нічного зниження артеріального тиску на МЛШ у когорті молодих людей з нормотензією.

**Методи.** Це поперечне дослідження було проведено в університетській лікарні Хасануддіна та Центральній загальній лікарні (RSUP) доктора Вахідіна Судірогусодо за участі 63 умовно-здорових суб'єктів. Учасники були стратифіковані за зниженням нічного артеріального тиску на 2 групи: дінпер ( $n = 32$ ) та нон-дінпер ( $n = 31$ ). Для збору даних щодо артеріального тиску використовували опитування та амбулаторний моніторинг артеріального тиску (АВРМ). Вимірювання МЛШ здійснювалися за допомогою ехокардіографії. Дані аналізували за допомогою SPSS версії 25, статистична значущість встановлювалась при  $p < 0.05$ .

**Результати.** МЛШ була значно більшою у чоловіків ( $178.2 \pm 141.6$  г проти  $102.68 \pm 32.1$  г;  $p = 0.029$ ), осіб з ожирінням ( $156.3 \pm 124.3$  г проти  $101.39 \pm 26.02$  г;  $p = 0.026$ ) та нон-дінперів ( $150.5 \pm 118.6$  г проти  $103.5 \pm 38.4$  г;  $p = 0.037$ ). Статус «нон-дінпер» та ожиріння мали статистично значущий ефект на МЛШ з відношенням шансів 4.27 і 3.31 відповідно ( $p < 0.05$ ).

**Висновки.** Ожиріння, «нон-дінпер» статус артеріального тиску та їх поєднання достовірно збільшують МЛШ, що свідчить про необхідність контролю маси тіла навіть у нормотензивних молодих людей.

**Ключові слова:** ожиріння, спад артеріального тиску, маса лівого шлуночка.

**Introduction.** Obesity is excessive fat accumulation due to an imbalance in energy intake (energy intake) with energy used for a long time. The World Health Organization (WHO) sets a body mass index (BMI) cutoff of  $> 25$  for the obesity category in Asian adults. Obesity is found in adults, adolescents, and children [1]. More than 1.4 billion adults are overweight and more than 500 million adults in the world are obese. Data from Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2008 in Indonesia shows that the prevalence of central obe-

sity (waist circumference for men  $>90$ cm and women  $>80$  cm) is 18.8%, whereas in 2013 it was 26.6%; BMI  $>25$  kg/cm<sup>2</sup> at age  $>18$  years in 2007 was 13.9% and in 2013 it was 19.7% [2].

Obesity is associated with risk factors for hypertension where obese individuals continue to increase and become an epidemic, along with excessive eating patterns and lack of physical activity. Every 10% increase in body weight will increase blood pressure by 6.5 mmHg. Obesity is not only a risk factor for hypertension, but also a direct risk factor for damage to the kidneys, brain, and heart [3]. The Framingham Study showed that 78% of male hypertension sufferers and 65% of female hypertension sufferers were directly related to obesity. The risk of hypertension increases up to 2.6 times in obese men and 2.2 times in obese women compared to individuals with normal weight [4].

Nur Fitriani:  
lilyaae@gmail.com

Hypertension (HT) is an important health problem because its prevalence is increasing with implications for increased morbidity and mortality. A collaborative meta-analysis study showed that research shows that blood pressure (BP) levels are associated with cardiovascular (CV) risk, where the higher the BP, the greater the risk. Starting from a systolic blood pressure (SBP) of 115 and a diastolic blood pressure (DBP) of 75 mmHg, if the BP increases more than 20 mmHg at the SBP level or 10 mmHg BP at the DBP level, it results in a two-fold increase in CV risk [5].

Data from The Third National Health Nutrition and Examination Survey (NHANES III) in 2003 showed a significant linear relationship between increasing BMI, DBP, and pulse pressure in the American population [6]. The circadian pattern during the 24 hours in normotensive adults is characterized by a tendency for BP to be higher during the morning to midday and lower at night to early morning. Nighttime BP decreases from 10% to 20% of daytime BP. This variability is different for everyone, which can occur in normotensive subjects or hypertensive. BP variability is a physiological condition based on hormonal, environmental, and activity stimuli [7].

Hypertension is classified based on several categories. The American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) set SBP >130 mmHg and DBP >80 mmHg as criteria for hypertension [8]. Meanwhile, the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) SBP >140 mmHg and or DBP >90 mmHg as hypertension [9].

Increased BP and the presence of BP variability can be associated with increased cardiovascular risk and damage to target organs in the cardiovascular system [10-12], and the degree of damage to these target organs will increase as BP variability increases over 24 hours [12-14]. BP variability refers to changes in BP that can occur in the short term (24 hours) and long term, which is characterized by circadian variations in BP both during the day and at night. The pattern of decreasing BP at night is classified into 4 groups, namely dipping, non-dipping, riser (reverse dipping), and extreme dipping patterns [8]. Based on the ratio of decreasing SBP at night and during the day it can be categorized into reverse dipping (>1.0), non-dipping (0.9-1.0), dipping (0.8-0.9), and extreme dipping ( $\leq 0.8$ ) [7, 15].

A systematic review involving 23,856 hypertensive patients and 9641 normotensive subjects from Asia, Europe, and South America in 2011 found that BP variability at night was associated with an increased risk of cardiovascular mortality and morbidity in hypertensive patients and healthy individuals [16]. Mancia et al. in 2001 stated that subjects who experienced a decrease in BP of less than 10% at night showed more severe target organ damage and a higher incidence of cardiovascular disease when compared with subjects who experienced a decrease in BP of more than 10% at night [17].

Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) can assess circadian BP patterns, namely patterns in the morning, evening, and 24-hour average blood pressure which are not detected in regular blood pressure checks in the clinic. Population-based and clinical studies using ABPM show that nighttime blood pressure is a better predictor than daytime blood pressure. An increase in systolic blood pressure is associated with the incidence of left ventricular hypertrophy (LVH), which is a condition that is a predictor of CV events [18-20]. LVH is damage to the target organ of the heart with a higher prevalence in people with hypertension. An increase in left ventricular mass (LVM) is caused by the thickening of the left ventricular wall as a compensatory mechanism to minimize wall stress in response to increased blood pressure. LVM is one of the echocardiographic parameters used to diagnose LVH [21].

Overweight and obesity are additional cardiovascular risk factors that can lead to left ventricular remodeling. Several studies examining obese patients or research participants with metabolic syndrome found an unfavorable influence of obesity on left ventricular mechanics. Research conducted to examine the effect of the interaction between obesity and dipping and non-dipping status on LVM in HT subjects has been widely reported, but the effect on normotensive subjects is still very limited. This study is done to learn the effects of obesity and blood pressure dipping status on LVM in a normotensive cohort of young subjects.

**Methods.** This cross-sectional study was conducted at Hasanuddin University Hospital and the Integrated Heart Center of Central General Hospital (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo in Makassar from March 2023 to November 2023. The research was carried out after obtaining ethical approval from the Ethics Committee for Biomedical Research on Humans, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar with approval number 923/UN4.6.4.5.31/PP36/2023. Informed consent was also obtained from participants for their participation in the study.

A total of 63 normotensive adult subjects, divided into 32 dippers and 31 non-dippers, were recruited through consecutive sampling. The inclusion criteria for participation were: (1) age range 25-40 years, (2) non-diabetic, and (3) willingness to participate in the study. Subjects were excluded if they had a history of hypertension, were pregnant, or had a history of congenital heart disease.

The research involved interviewing all subjects to gather information about their hypertension history, ensuring they met the inclusion and exclusion criteria, and obtaining informed consent. Subsequently, ABPM measurements were performed using a BTL-08 ABPM device by BTL Industries Ltd. The cuff was placed on the non-dominant arm, and blood pressure was recorded every 30-60 minutes. After 24 hours, the data were downloaded and processed using the Cardiopro application.

Daytime and nighttime average SBP and DBP were calculated based on ABPM readings. The IDACO criteria defined a complete ABPM period as having at least 10 daytime (10 AM–8 PM) and 5 nighttime (12 AM–6 AM) SBP and DBP measurements. Mean daytime and nighttime SBP and DBP were calculated by averaging the respective readings. The mean 24-hour blood pressure was determined by averaging all available BP measurements from ABPM. The nighttime-to-daytime SBP ratio was defined as mean nighttime SBP divided by mean daytime SBP.

Dipping patterns were categorized based on the nighttime to daytime SBP ratio: dipping pattern ( $\leq 0.90$ ) and nondipping pattern ( $> 0.90$ ). Participants with a reverse dipping pattern ( $\geq 1.0$ ) were included in the non-dipping pattern category due to the small sample size ( $n=19$ ).

Subjects were instructed to maintain normal daily activities, remain calm during measurements, avoid exercising or driving during pumping, press the drug button if engaging in excessive activity, and avoid medications that could affect blood pressure.

LVM measurements were obtained through transthoracic echocardiography at the Integrated Heart Center of Dr. RSUP. Wahidin Sudirohusodo Makas-

sar, using the GE Vivid E95 device. Parameters assessed included left ventricular dimensions such as left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), inter-ventricular septal thickness (IVSD), and posterior wall diameter (PWD).

SPSS version 25 (Armonk, NY: IBM Corp) was used for data analysis, employing descriptive methods and statistical tests. The descriptive method provided general information on the research sample, while the statistical method calculated mean values, standard deviation, and frequency distribution. Statistical tests utilized the student's t-test for normally distributed data and the Mann-Whitney U test for non-normally distributed data, comparing variations in blood pressure and left ventricular mass. Further analysis involved univariate and multivariate logistic regression to identify factors influencing LVM. The results, expressed as Odds Ratio (OR) with a 95% confidence interval (95% CI), will be presented in narrative form, accompanied by tables and figures. Statistical significance was determined at a p-value of  $< 0.05$ .

**Results.** Among the study cohort, there were 20 men (31.7%) and 43 women (68.3%) aged 25-39, with a mean age of  $30.63 \pm 3.04$  years. Subject characteristics are presented in Table 1.

Table 1

## Study subject characteristics

Variable	Descriptive statistics	
	n (%)	(Mean $\pm$ SD)
Sex		
Male	20 (31,7)	
Female	43 (68,3)	
Age, year	63 (100)	$30.63 \pm 3.04$
BMI		
Obese	34 (54)	
Non-Obese	29 (46)	
BP variability		
Dipping	32(50,8)	
Non-dipping	31(49,2)	
24 hours mean BP, mmHg		
SBP	63 (100)	$117.9 \pm 10.9$
DBP	63 (100)	$72.95 \pm 8.5$
Night-time BP, mmHg		
SBP	63 (100)	$117.36 \pm 13.5$
DBP	63 (100)	$72.5 \pm 10.9$
Daytime BP, mmHg		
SBP	63 (100)	$117.3 \pm 9.4$
DBP	63 (100)	$72.3 \pm 8.3$
LVM, gram	63 (100)	$126.6 \pm 90.03$

The data revealed that 54% ( $n = 34$ ) of the subjects were obese, while 46% ( $n = 29$ ) were non-obese. Regarding blood pressure, 50.8% ( $n = 32$ ) were clas-

sified as dipping, and 49.2% ( $n = 31$ ) were non-dipping. Analysis of 24-hour blood pressure monitoring indicated that the average night-time SBP ranged

from 94-147 mmHg (mean  $117.36 \pm 13.5$  mmHg), while the daytime SBP ranged from 96-146 mmHg (mean  $117.3 \pm 9.4$  mmHg). The minimum SBP was 72-127 mmHg (mean  $94.57 \pm 11.25$  mmHg), and the maximum SBP ranged from 120-178 mmHg (mean  $139.13 \pm 11.21$  mmHg). The daytime DBP ranged from 56-91 mmHg (mean  $72.3 \pm 8.3$  mmHg), the minimum DBP ranged from 36-86 mmHg (mean

$57.24 \pm 9.4$  mmHg), and the maximum DBP ranged from 67-111 mmHg (mean  $88.89 \pm 9.8$  mmHg). The LVM for all subjects ranged from 53.4-763 g (mean  $126.67 \pm 90.03$  g).

Further analysis showed that LVM was significantly greater in males, obese individuals, and the non-dipping group compared to females, non-obese individuals, and the dipping group (Table 2).

Table 2

**Comparison of LVM based on sex, obesity, and BP dipping status**

Variable	n	LVM (Mean ± SD)	p-value
<b>Sex</b>			
Male	20	$178.2 \pm 141.6$	0.029
Female	43	$102.68 \pm 32.1$	
<b>Obesity</b>			
Obese	29	$156.3 \pm 124.3$	0.026
Non-Obese	34	$101.39 \pm 26.02$	
<b>BP Variability</b>			
Dipping	32	$103.5 \pm 38.4$	0.037
Non-dipping	31	$150.5 \pm 118.6$	

The impact of blood pressure dipping status and obesity on LVM was examined by categorizing LVM based on median values for males (147.02 g) and females (101.03 g). This allowed for multivariate analysis using

logistic regression. Table 3 displays the results of the regression analysis, showing the relationship between gender, dipping status, obesity, and LVM category (> median and ≤ median).

Table 3

**Univariate and multivariate logistic regression analysis factors influencing LVM**

Variable	Univariate analysis			Multivariate Analysis		
	Crude OR	95%CI	p-value	Crude OR	95%CI	p-value
Sex (M/F)	0.955	0.33-2.76	1.000			
Obese (Yes/No)	3.07	1.09-8.61	0.057	3.31	1.09-10.02	0.004
Dipping (ND/D)	4.00	1.41- 11.44	0.007	4.27	1.42-12.86	0.010

$R^2=22.9\%$

As presented in Table 3, dipping status and obesity had an impact on LVM. Subsequent adjustments for LVM changes revealed that both non-dipping status and obesity significantly affected LVM, with odds ratios of 4.27 and 3.31 respectively ( $p<0.05$ ).

Next, an analysis of the interaction effect of dipping status and obesity on left ventricular mass (> median and ≤ median) was carried out by grouping subjects based on a combination of blood pressure dipping status (dipping or non-dipping) and obesity (obese or non-obese). Table 4 reveals the impact of dipping status and obesity on changes in LVM.

Table 4

## Association between dipping status and obesity with LVM

Category	LVM		OR	95% CI
	> median	≤ median		
	n (%)	n (%)		
Dipping non-obese	4(22.2)	14(77.8)	1.00	-
Dipping obese	7(46.7)	8(53.3)	3.06	0.68-13.79
Non-dipping non-obese	9(60.0)	6(40.0)	5.25	1.15-23.94
Non-dipping obese	12(80.0)	3(20.0)	14.00	2.60-75.41

LVM (> median and ≤ median)

As shown in Table 4, non-dipping is the dominant factor, with the lowest risk observed in the dipping+non-obese group (OR=1.00). The dipping+obese group has a higher risk (OR=3.05), followed by non-dipping+non-obese (OR=5.25), and the highest risk is found in the non-dipping+obese group (OR=14.00). Obesity alone does not pose a significant risk, but non-dipping BP status has a significant effect (OR=5.25, 95%CI=1.15-23.94). This risk increases to 14.00 when obese individuals have non-dipping status compared to those with dipping status without obesity.

**Discussion.** This study evaluated the impact of the interaction between obesity and BP dipping status on LVM in normotensive young adult subjects. This research was conducted on 63 adult subjects consisting of 20 men (31.7%) and 43 women (68.3%) with an age range of 25-39 years with a mean of (30.63±3.04) years. Obese subjects 34 (54%) and non-obese 29 (46%), dipping 32 (50.8%), non-dipping 31 (49.2%). The 24-hour BP monitoring using the ABPM method obtained a SBP range ranging from 96-148 mmHg (117.9±10.9 mmHg), and an average DBP between 57-87 mmHg (72.95±8.5 mmHg).

In this study, it was found that obesity influenced LVM. It was found that LVM was significantly greater in the obese group compared to the non-obese group (150.5±118.6 g vs 103.5±38.4 g). Previous studies reported the same results. Rider et al. in 2009 reported that obesity was significantly associated with increased LVM (126±27 in obese subjects compared to 90±20 g in non-obese subjects;  $p<0.001$ ) [22], Avelar et al. in 2007 found in severely obese subjects 234±65 g compared to 160±38 g in non-obese [23] and linear regression analysis conducted by Mageri et al. in 2019 found that increasing BMI was an independent predictor of increasing LVM [24]. This may be related to the interaction between systemic hypertension and pressure overload in obese individuals which is reported to produce an exponential effect on the prevalence of LVH. The effect of increasing BP on changes in LVM appears to be significantly greater in obese individuals compared to non-obese individuals.

Obesity leads to excessive adipose accumulation, resulting in increased blood volume and cardiac output. The increase in cardiac output is due to a rise in

stroke volume, as heart rate remains unchanged with weight gain. This causes systemic vascular resistance to decrease, leading to left ventricular dilatation. Recent research has found TNF alpha receptors in heart muscle, explaining how obesity can cause LVH without hypertension. Increased secretion of TNF alpha by fat cells in obesity leads to its binding to myocardial receptors, triggering reactions such as myocyte apoptosis and fibrosis, ultimately resulting in LVH [25].

BP variability can be divided into several categories based on the ratio of night-time to daytime SBP, namely into the dipping category if the SBP ratio is ≤0.9, non-dipping if the SBP ratio is >0.9-1.0, and reverse dipping if the ratio SBP > 1.0 [26]. Based on the results of measuring the average daily BP for 24 hours, 32 subjects in this study (50.8%) showed BP variability with a dipping pattern, while the remaining 31 subjects (49.2%) showed a non-dipping pattern.

This study also found that non-dipping subjects had LVM values that were greater and statistically significant than dipping subjects (150.5±118.6 g vs 103.5±38.4 g;  $p=0.037$ ) thus indicating the possibility of an influence from 24-hour VTD on changes in LVM in young adults in healthy conditions. Previous research also obtained similar results, including research from Radhakrishna et al. who reported a significantly greater mean LVM in non-dipping subjects when compared to dipping subjects (217.7±59.3 compared to 197.6±54 g;  $p=0.011$ ) [26].

The cause of the increase in LVM is not fully understood, but it is believed to be linked to heightened blood pressure and various changes in blood vessels like increased tension, muscle cell growth, reduced artery elasticity, and increased aortic stiffness. As a result, the heart muscle is burdened with a sustained workload [27]. Research has shown that LVM increases in response to a higher heart workload due to disturbances in daily changes or vascular tone dysfunction (VTD) [27]. Hendriks et al. (2019) found that there is a direct relationship between high blood pressure (SBP) and increased LVM, with a 10 mmHg increase in SBP estimated to raise LVM by 4.01g [28].

This study found a link between VTD and changes in LVM, establishing the effectiveness of 24-hour BP monitoring in detecting night-time BP changes and

identifying early CV risk in healthy individuals without symptoms. This allows at-risk individuals to take prompt preventive actions, reducing future cardiovascular disease-related morbidity and mortality.

After categorizing changes in LVM based on gender, multivariate analysis showed that BP dipping status and obesity independently influenced LVM with a significant impact ( $p < 0.05$ ). The odds ratio (OR) for blood pressure dipping status was 4.27 and for obesity was 3.31. Another study by Kim et al. in 2017 also found that non-dipping status and obesity were independent factors contributing to increased left ventricular mass, with OR values of 2.134 and 3.694, respectively [29].

Further analysis was conducted to assess the risk of increased left ventricular mass based on dipping status and obesity. The reference group comprised non-obese subjects who experienced dipping (OR=1.00). The lowest risk increase (OR=3.06) was observed in obese subjects with dipping status. Non-obese subjects with non-dipping status exhibited a higher risk increase (OR=5.25), while the highest risk increase (OR=14.00) was seen in obese subjects with non-dipping status, compared to the reference group.

The analysis reveals that the combination of obesity and non-dipping status significantly increases the risk of LVM changes. This can be attributed to the impact of obesity and insulin resistance, which activate the renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic tone, and salt sensitivity. These factors ultimately lead to endothelial dysfunction, arterial stiffness, and elevated blood pressure [30]. Previous studies have also demonstrated a link between obesity and reduced nocturnal dipping. For instance, Cuspidi et al. (2013) reported a 15% lower prevalence of nocturnal systolic blood pressure reduction in obese individuals compared to non-obese individuals [31]. Similarly, Talalaj et al. (2023) found lower levels of nocturnal dipping in obese subjects [32], and Miazgowski et al. (2019) identified a significant correlation between visceral fat and nocturnal dipping levels [33].

This study shows that non-obese-non-dipping subjects are more at risk of experiencing LVM changes than obese-dipping subjects which shows that obesity does not significantly increase the risk of LVM changes without non-dipping status, and non-dipping status can have a more significant influence on LVM risk even though without being accompanied by obesity.

Previous research also found a similar interaction between obesity and blood pressure in causing left ventricular changes. Maugeri et al. in 2019 found that BMI and SBP were the main independent predictors of changes in LVM, and these two variables could interact with each other because changes in systolic blood pressure were proven to have a greater effect on changes in LVM in obese subjects ( $\beta = 0.195$ ;  $p = 0.033$ ) compared to non-obese ( $\beta = 0.134$ ;  $p = 0.048$ ) [6, 24]. Chobanian et al. in 2003 also found that the effect size of increasing BP in causing left ventricular remodeling appeared to be greater in obese subjects compared to non-obese [7,

34]. In contrast, Maugeri et al in 2019 did not find any significant differences in LVM between obese and non-obese subjects who did not experience an increase in BP [24], while research from Cleva et al. in 2018 [35], Zhang et al in 2014 [36], and Maugeri et al in 2019 [24] found that increasing BP was proven to increase the risk of changes in LVM without being affected by BMI.

The results of this study and several previous studies show that the interaction between obesity status and the occurrence of BP dipping at night has the potential to influence changes in LVM although obesity cannot trigger a significant pathological remodeling process of the left ventricle without being accompanied by changes in BP variations while changes in BP variations can influence LVM is not affected by obesity. Interestingly, our study found that subjects with non-dipping status or the absence of a decrease in BP at night in normotensive young adults have a greater role in causing an increase in LVM when compared with obesity.

Our study has several limitations. Considering at least physical activity levels that could influence the study results, a small sample size, cross-sectional design, and limitations specific to the measurement methodology for addressing. There is a need for further analysis regarding physical activity measured by MeT level (type of activity x amount minute of activity x day/week) (routine and exercise) as well as a larger study sample size to increase the power of statistical tests.

**Conclusions.** In conclusion, LVM was found to be significantly greater in obese subjects compared to non-obese subjects, in non-dipping subjects than in dipping subjects, and the presence of obesity in non-dipping subjects will further increase LVM. Overall, obesity and non-dipping BP status and their interaction increase LVM. It is necessary to control obesity in young adult subjects even though they are normotensive. Further observation study is needed in obese subjects regarding the risk of LVH.

**Ethics Statement.** The research was carried out after obtaining ethical approval from the Ethics Committee for Biomedical Research on Humans, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar with approval number 923/UN4.6.4.5.31/PP36/2023. Informed consent was also obtained from participants for their participation in the study.

**Competing interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding sources.** This research received no external funding.

**Author's contributions.** NF are the principal investigators. SB, HK, HR, SRZ, NM, AA, AMA, PT, FHP contributed to the research concept and design. IJP contributed to analyzing the data statistically. All authors participated in draft preparation, manuscript revision, and content evaluation. All authors have read and agreed to the content of the manuscript and confirm the accuracy and integrity of every detail of this research.

**Data availability.** Data is available upon reasonable request.

**References:**

1. World Health Organization Western Pacific Region. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment 2000. Geneva: World Health Organization. [Internet].2016;3:1-55. Available from: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/206936/0957708211\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/206936/0957708211_eng.pdf).
2. *Kementerian Kesehatan*. 2008. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007-2013. Badan Litbangkes, Depkes RI: Jakarta. Diakses di [www.depkes.go.id](http://www.depkes.go.id)
3. *Konsensus InaSH*. Hipertensi dan Obesitas. Indonesian Society of Hypertension. Available at: <http://faber.inash.or.id>
4. *Wilson P.W.F, D.Agustino R.B., Sullivan L, Parise H, Kannel W.B*. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham Experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867-72. doi: 10.1001/archinte.162.16.1867.
5. *Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R*; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.
6. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, et al*. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VII). *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
7. *Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al*. Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45(1):142-61. doi: 10.1161/01.HYP.0000150859.47929.8e.
8. *Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al*. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.000000000000066.
9. *Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al*. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
10. *Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al*. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2407-15. doi: 10.1056/NEJMoa022273.
11. *Weber MA*. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol*. 2002;89(2):27-33. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02324-4.
12. *Shin S, Jang J, Baek Y, Kwon S, Park S, Woo S, et al*. Relation of blood pressure variability to left ventricular function and arterial stiffness in hypertensive patients. *Singapore Med J*. 2019;60(8):427-31. doi: 10.11622/smedj.2019030.
13. *Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al*. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 2007;50(2):325-32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090084.
14. *Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al*. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001;19(11):1981-9. doi: 10.1097/00004872-200111000-00008.
15. *Abdalla M, Caughey MC, Tanner RM, Booth JN, Diaz KM, Anstey DE, et al*. Associations of Blood Pressure Dipping Patterns With Left Ventricular Mass and Left Ventricular Hypertrophy in Blacks: The Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 5:6(4). doi: 10.1161/JAHA.116.004847.
16. *Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA*. Predictive Role of the Nighttime Blood Pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900.
17. *Mancia G, Parati G*. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Organ Damage. *Hypertension*. 2000;36(5):894-900. doi: 10.1161/01.hyp.36.5.894.
18. *Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al*. Nocturnal Blood Pressure Fall On Ambulatory Monitoring In A Large International Database. *Hypertension*. 1997;29:30-39. doi: 10.1161/01.hyp.29.1.30.
19. *Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G*. Nondipping pattern and subclinical car-

- diac damage in untreated hypertension: A systemic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *Ann J hypertension*. 2015;28:1392-402. doi: 10.1093/ajh/hpv094.
20. *Hermda RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR*. Blunted sleep time relative to blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level- the “normotensive nondipper” paradox. *Chrinobiol Int*. 2013;30:87-98. doi: 10.3109/07420528.2012.701127.
  21. *Nur A, Lintong F, Moningka M*. Korelasi Antara Tekanan Darah dan Indeks Massa Ventrikel Kiri ( LEFT VENTRICULAR MASS INDEX) Pada Penderita Hipertensi Di RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*.2015;(3):100-10. doi: 10.35790/ebm.3.1.2015.6631
  22. *Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Byrne J, Clarke K, Neubauer S, et al*. Determinants of left ventricular mass in obesity; a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009;11(1):9. doi: 10.1186/1532-429X-11-9.
  23. *Avelar E, Cloward T.V, Walker J, Farney R.J, Strong M, et al*. Left Ventricular Hypertrophy in Severe Obesity Interactions Among Blood Pressure, Nocturnal Hypoxemia, and Body Mass. *Hypertension*. 2007;49:34-39. doi: 10.1161/01.HYP.0000251711.92482.14.
  24. *Maugeri A, Hruskova J, Jakubik J, Barchitta M, Lo Re O, Kunzova S, et al*. Independent Effects of Hypertension and Obesity on Left Ventricular Mass and Geometry: Evidence from the Cardiovision 2030 Study. *J Clin Med*. 2019;8(3):370. doi: 10.3390/jcm8030370.
  25. *Alpert, M.A*. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci*.2001; 321:225-36. doi: 10.1097/00000441-200104000-00003.
  26. *Radhakrishna A, Brennan A, Wong B, Ledwidge M, McDonald K*. 16 The effects of nocturnal blood pressure dipping pattern on cardiac structure assessed using transthoracic echocardiography (TTE) and cardiovascular magnetic resonance (CMR). In: Oral abstract presentations 2. *BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society*; 2022. p. A14–5. doi: 10.1136/heartjnl-2022-ICS.16.
  27. *Xiao FK, Li P, Han ZY, Jing L, Hua S, Zhao LS*. Patients with Dipper and Nondipper High-Normal Blood Pressure Were Associated with Left Ventricular Mass. *Int J Hypertens*. 2021;2021:1–5. doi: 10.1155/2021/6946418.
  28. *Hendriks T, Said MA, Janssen LMA, van der Ende MY, van Veldhuisen DJ, Verweij N, et al*. Effect of Systolic Blood Pressure on Left Ventricular Structure and Function. *Hypertension*. 2019;74(4):826–32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12679.
  29. *Kim BK, Xu E, Choi BY, Lee Y, Kim SG, Yamori Y, et al*. Revised definition of predicted left ventricular mass using ambulatory blood pressure in healthy Korean adults. *Clin Hypertens*. 2017;23(1):8. doi: 10.1186/s40885-017-0064-2.
  30. *D’Elia L, Strazzullo P*. Excess Body Weight, Insulin Resistance, and Isolated Systolic Hypertension: Potential Pathophysiological Links. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018 Mar;25(1):17-23. doi: 10.1007/s40292-017-0240-1.
  31. *Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Negri F, Grassi G, et al*. Nighttime Blood Pressure and New-Onset Left Ventricular Hypertrophy: findings from the Pamela population. *Hypertension*. 2013;62(1):78–84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00682.
  32. *Ta a aj M, Bogowska-Stieblich A, Wsowski M, Sawicka A, Jankowski P*. The influence of body composition and fat distribution on circadian blood pressure rhythm and nocturnal mean arterial pressure dipping in patients with obesity. *PLoS One*. 2023;18(1):e0281151. doi: 10.1371/journal.pone.0281151.
  33. *Miazgowski T, Taszarek A, Miazgowski B*. Visceral fat, cardiometabolic risk factors, and nocturnal blood pressure fall in young adults with primary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(9):1406–14. doi: 10.1111/jch.13639.
  34. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al*. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–52. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
  35. *de Cleva R, Araujo VA, Buchalla CCO, de Oliveira Costa F, Cardoso AF, Pajecki D, et al*. Cardiac Remodeling Patterns in Severe Obesity According to Arterial Hypertension Grade. *Obes Surg*. 2018;28(4):1047–54. doi: 10.1007/s11695-017-2968-z.
  36. *Zhang K, Huang F, Chen J, Cai Q, Wang T, Zou R, et al*. Independent Influence of Overweight and Obesity on the Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(25):e130. doi: 10.1097/MD.0000000000000130.



# 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 paper

**Amna Adil Mohammed, Maryam I. Salman**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.08

## Natriuretic peptides and their association with renin, aldosterone, and electrolytes in hypertension: A cross-sectional study

College of Science, University of Anbar, Iraq

## Citation:

Mohammed AA, Salman MI. Natriuretic peptides and their association with renin, aldosterone, and electrolytes in hypertension: A cross-sectional study. Ukr J Nephrol Dial. 2024;3(83):60-67. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.08.

**Abstract.** *Despite the extensive prevalence of hypertension and its established role as a leading risk factor for various heart diseases, there remains a significant gap in understanding the intricate mechanisms and physiological markers involved in the condition. Although natriuretic peptides are known to regulate numerous physiological processes, their precise relationship with other physiological variables such as resistin, renin, aldosterone, and electrolytes in individuals with hypertension has not been thoroughly investigated. The present study aimed to evaluate the levels of natriuretic peptides and their correlation with some physiological variables, such as resistin, renin, aldosterone, sodium, potassium, and chloride in hypertensive patients.*

**Methods.** *This cross-sectional study recruited 90 participants (50 hypertensive patients and 40 healthy volunteers as controls) between the ages of 30 and 50. The blood samples were collected from all the participants between December 2023 and April 2024 at Al-Ramadi Teaching Hospital. Serum levels of atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP), renin, resistin, aldosterone, potassium, sodium, and chloride were measured.*

**Results.** *The results showed that the concentration of ANP, BNP, and CNP was significantly higher ( $p < 0.001$ ) in the hypertensive group compared with the control group. Renin, resistin, sodium, and chloride concentrations in the hypertensive group were significantly higher ( $p < 0.001$ ) than in the control group. Conversely, potassium levels were significantly lower ( $p < 0.001$ ) in the hypertensive patient group compared with the control group. There was a positive correlation between ANP with resistin and renin  $r=0.500$ ,  $0.505$  respectively, while there is a negative correlation between ANP with sodium and chloride  $r=-0.321$ ,  $r=-0.297$  respectively, a positive correlation was observed between BNP and renin ( $r=0.316$ ), and aldosterone ( $r=0.395$ ).*

**Conclusions.** *The present study discovered that patients with hypertension experienced increased levels of natriuretic peptides, resistin, renin, and aldosterone, as well as a decline in the concentration of electrolytes. The observed associations between natriuretic peptides and certain physiological variables, such as resistin and renin, sodium, and chloride, highlight interconnected pathways involved in hypertension. This suggests that natriuretic peptides may be used as a treatment for hypertensive patients.*

**Keywords:** aldosterone, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, C-type natriuretic peptide, hypertension, resistin, renin, electrolytes.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© A. A. Mohammed, M. I. Salman, 2024.

Correspondence should be addressed to Amna Adil Mohammed:  
[amn22s1003@uoanbar.edu.iq](mailto:amn22s1003@uoanbar.edu.iq)

## Article history:

Received June 17, 2024

Received in revised form  
July 27, 2024

Accepted July 30, 2024



© Мохаммед А. А., Салман М. І., 2024

УДК 616.12-008.331.1:577.112.6]-085

Амна Аділь Мохаммед, Мар ям І. Салман

## Натрійуретичні пептиди та їх зв'язок з реніном, альдостероном та електролітами крові хворих з гіпертонічною хворобою: одномоментне перехресне дослідження

Науковий коледж Університету Анбар, Ірак

**Резюме.** Незважаючи на широку поширеність артеріальної гіпертензії та її роль як провідного фактора ризику різних серцево-судинних захворювань, залишається значна прогалина в розумінні складних механізмів і фізіологічних маркерів, залучених до її патогенезу. Хоча натрійуретичні пептиди, як відомо, регулюють численні фізіологічні процеси, їх точний зв'язок з іншими фізіологічними змінними, такими як резистин, ренін, альдостерон і електроліти у пацієнтів з гіпертонією, не був ретельно досліджений. Метою цього дослідження було оцінити рівні натрійуретичних пептидів та їх кореляцію з резистином, реніном, альдостероном й електролітами у пацієнтів з гіпертензією.

**Методи.** До цього одномоментного, перехресного дослідження було залучено 90 учасників (50 пацієнтів з гіпертонією та 40 здорових добровольців у якості контрольної групи) віком від 30 до 50 років. Зразки крові були зібрані у всіх учасників у період з грудня 2023 року по квітень 2024 року в навчальній лікарні Аль-Рамаді. Визначали сироваткові рівні передсердного натрійуретичного пептиду (ANP), мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), натрійуретичного пептиду С-типу (CNP), реніну, резистину, альдостерону, калію, натрію та хлориду.

**Результати.** Результати продемонстрували, що концентрація ANP, BNP і CNP була значно вищою ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів з гіпертонією порівняно з контрольною групою. Концентрації реніну, резистину, натрію та хлориду в групі гіпертоніків були вищими ( $p < 0,001$ ) ніж в контрольній групі, тоді як рівень калію був значно нижчим ( $p < 0,001$ ) у групі пацієнтів з гіпертензією порівняно з контрольною групою. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між ANP та резистином і реніном ( $r = 0,500$  та  $r = 0,505$ , відповідно), між BNP та реніном ( $r = 0,316$ ) й альдостероном ( $r = 0,395$ ); негативна кореляція визначена між ANP та натрієм і хлоридом ( $r = -0,321$  та  $r = -0,297$ , відповідно).

**Висновки.** У пацієнтів з гіпертензією спостерігається підвищення концентрації натрійуретичних пептидів, резистину, реніну та альдостерону, а також зниження концентрації електролітів. Визначений взаємозв'язок між натрійуретичними пептидами та певними фізіологічними маркерами, такими як резистин і ренін, натрій і хлорид, підкреслюють взаємопов'язані шляхи, залучені до гіпертензії та свідчить на користь можливого застосування натрійуретичних пептидів в лікуванні гіпертонії.

**Ключові слова:** гіпертензія, альдостерон, передсердний натрійуретичний пептид, мозковий натрійуретичний пептид, натрійуретичний пептид С-типу, резистин, ренін, електроліти.

**Introduction.** Hypertension ranks third among the six primary risk factors for cardiovascular disease globally. It is a primary risk factor for heart disease, stroke, and renal failure [1]. Hypertension is a prolonged increase in systolic blood pressure of at least 140 mmHg and/ or diastolic blood pressure of at least 90 mmHg, as well as the use of blood pressure drugs [2]. The term “natriuretic peptides” (NPs) refers to a group of structurally related hormones and paracrine substances that control several physiological processes, such as cell division, vascular tone, inflammation, neurohumoral

pathways, fluid balance, and electrolyte levels, through the action of the natriuretic peptide system [3]. Atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), and C-type natriuretic peptide (CNP) are the three peptides that have been investigated the most [3]. The first member of the natriuretic peptide family, ANP, was discovered as a peptide hormone in 1983 and 1984 [4]. Atrial natriuretic peptide plays a vital role in blood pressure regulation by raising the glomerular filtration rate (GFR) and preventing the kidneys from reabsorbing salt and water [5]. By preventing the kidneys from releasing renin and producing aldosterone, ANP inhibits the renin-angiotensin-aldosterone pathway [5].

Brain natriuretic peptide, a peptide that shares characteristics with ANP, such as natriuretic-diuretic, hypotensive, and smooth muscle relaxant effects, was initially identified in pig brain tissue [4]. The most recently identified member of the natriuretic peptide family is the C-type natriuretic peptide (CNP), which

**Amna Adil Mohammed:**  
amn22s1003@uoanbar.edu.iq

is mostly synthesized in the endothelium [6]. Scientists discovered C-type natriuretic peptide (CNP) in pig brains in 1990 and cloned humans, rats, and pigs to replicate it [7]. According to a recent study, naturally occurring CNP in endothelial cells plays a critical role in regulating the blood pressure of living things over the long term [8]. Suppression of vasopressin, sympathetic outflow, and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) is a key strategy for maintaining long-term blood pressure management [9]. Blood pressure is significantly increased by the mineralocorticoid steroid hormone aldosterone, which was first discovered and purified in 1954. Aldosterone is the primary component and mediator of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). This steroid is essential to understanding abnormal physiological processes, especially those connected to cardiovascular disease [10]. Aldosterone has been extensively studied for its important role in fluid balance extracellular potassium concentration, and the renin-angiotensin system [11].

Recent research has elucidated new processes that contribute to understanding the immediate and long-lasting effects of resistance in cardiovascular diseases. Resistin has a significant impact on cardiovascular disease progression. It stimulates inflammation, impairs the function of vascular endothelial cells, and causes the death of smooth muscle cells [12]. Resistin is a well-known cytokine that is secreted by human inflammatory blood cells and has also been discovered to be secreted by adipocytes. It is thought to be important for neurodegenerative and autoimmune diseases, as well as for inflammatory and autoimmune disorders [13]. Resistin stimulates inflammatory processes in the heart and blood vessels, which leads to the development of hypertension and coronary artery disease. This is supported by the association between circulating resistin levels and inflammatory markers [14]. Many researchers have investigated the relationship between resistin levels in circulation and heart disorders, and they discovered a role in vascular remodeling and renin-angiotensin pathway modification, both of which lead to hypertension [13]. Hypertension is considered a hidden killer due to its silent symptoms and causes the death of many people all over the world, so studying some of the physiological changes associated with the disease is one of the necessities. The present study was therefore conducted to evaluate the levels of natriuretic peptides (ANP, BNP, and CNP) and their correlation with some physiological variables, such as resistin, renin, aldosterone, sodium, potassium, and chloride in hypertensive patients.

**Materials and Methods. Study design and participants.** This cross-sectional study was conducted from

December 2023 to April 2024, with ethical approval obtained from the Ethical Approval Committee of the University of Anbar in Ramadi, Iraq, under approval number 33. The study included ninety participants, comprising fifty patients with hypertension and forty healthy donors, both male and female, aged 30 to 50 years. Hypertension was defined as having a diastolic blood pressure (DBP) of  $\geq 90$  mm Hg and/or a systolic blood pressure (SBP) of  $\geq 140$  mm Hg [15]. Exclusion criteria for the study included individuals with diabetes mellitus, cardiac conditions, smokers, pregnant women, and those with vascular illnesses.

**Collection and preparation of blood samples.** The blood specimens were obtained from the participants by venipuncture, which involved draining 5 mL of blood using a disposable syringe, after a 10-hour overnight fast. After the blood was drained, it was placed in a gel tube and allowed to coagulate at room temperature (18 to 25°C). Then, it was centrifuged for 5 minutes at 3,500 rpm to isolate the serum. The serum was then split into white tubes and stored in a deep freezer at  $-18^{\circ}\text{C}$  until it was needed. Each participant's blood pressure was also measured with a sphygmomanometer.

The body mass index (BMI) was calculated using the equation:  $\text{BMI} = \text{Weight (kg)} / \text{Height (m}^2\text{)}$ .

**Biochemical and physiological analyses.** Biochemical analyses of serum ANP, BNP, CNP, resistin, renin, and aldosterone were carried out. The sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technology kits (Melsin Medical Co., Limited) were employed with CAT numbers: EKHU-0190 for ANP, EKHU-0216 for BNP, EKHU-0211 for CNP, EKHU-0845 for resistin, EKHU-0663 for renin, and EKHU-1169 for aldosterone. The electrolyte measuring device was used to measure the serum potassium, sodium, and chloride according to the manufacturer's recommendations.

**Statistical analysis.** Data were analyzed using Genstat software. Simple measures such as frequency, percentage, mean, and standard error were used to present the results. Additionally, data were analyzed and presented as histograms using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 29, IBM, NY, USA). The Student's t-test was used to test the difference between two independent means (quantitative data), with p-values of  $< 0.05$  considered statistically significant. Pearson correlation was calculated to assess the relationship between two quantitative variables [16].

**Results.** As expected, systolic blood pressure (SBP) at  $166.00 \pm 11.909$  mmHg and diastolic blood pressure (DBP) at  $102.10 \pm 5.810$  mmHg in hypertensive patients were significantly higher compared to the control group, which had SBP of  $119.75 \pm 8.161$  mmHg and DBP of  $79.75 \pm 6.299$  mmHg (Table 1).

Table 1

**Sex, age, BMI, and electrolyte levels in hypertensive patients and normotensive controls**

Parameter	Hypertensive group (n = 50)	Control group (n = 40)	p-value
Gender (M/F)	25/25	20/20	-
SBP (mmHg)	166.00 ± 11.909	119.75 ± 8.161	0.001
DBP (mmHg)	102.10 ± 5.810	79.75 ± 6.299	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.260 ± 1.806	23.145 ± 2.925	0.001
Age	43.58 ± 0.80	41.92 ± 0.82	0.05
Potassium (mmol/ L)	3.769 ± 0.3194	4.141 ± 0.3413	0.001
Sodium (mmol/ L)	131.12 ± 9.966	117.96 ± 3.632	0.001
Chloride (mmol/ L)	96.40 ± 5.610	91.62 ± 13.949	0.001

Abbreviations: SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; BMI: Body mass index

However, there was no significant difference in age between the two groups. The hypertension group had a significantly higher BMI, sodium and chloride levels while potassium concentration was significantly lower compared to the control group.

Table 2 shows significantly higher levels of natriuretic peptides, resistin, renin, and aldosterone in hypertensive patients compared to the normotensive control group.

Table 2

**Levels of natriuretic peptides, resistin, renin, and aldosterone in hypertensive patients and normotensive controls**

Parameter	Hypertensive group (n = 50)	Control group (n = 40)	p-value
ANP (pg/mL)	560.22 ± 146.875	472.53 ± 76.265	0.001
BNP (pg/mL)	692.60 ± 84.250	538.50 ± 538.50	0.001
CNP (pg/mL)	3320.00 ± 1174.192	2939.82 ± 1644.56	0.001
Resistin (ng/mL)	42.75 ± 9.430	36.39 ± 4.537	0.001
Renin (pg/mL)	91.70 ± 24.714	75.65 ± 8.928	0.001
Aldosterone (pg/mL)	543.180 ± 48.0159	490.164 ± 46.9116	0.05

Abbreviations: ANP: Atrial natriuretic peptide; BNP: Brain natriuretic peptide; CNP: C-type natriuretic peptide

As indicated in Table 3, correlations between natriuretic peptides and various studied variables were observed. Specifically, ANP showed a moderately positive correlation with resistin and renin. Additionally, ANP

was negatively correlated with sodium and chloride. BNP also demonstrated positive correlations with renin, aldosterone, and BMI.

Table 3

**Correlation between natriuretic peptides and studied variables in hypertensive patients**

Variables	r	p-value
ANP - Resistin	0.500	0.01
ANP - Renin	0.505	0.01
ANP - Na	-0.328	0.05
ANP - Cl	-0.297	0.05
BNP - Renin	0.316	0.05
BNP - ALD	0.395	0.01
BNP - BMI	0.291	0.05

Abbreviations: ANP: Atrial natriuretic peptide; BNP: Brain natriuretic peptide; ALD: Aldosterone; BMI: Body mass index

**Discussion.** Body mass index is a significant measure of body fat that accounts for the influence of high body mass. Research has demonstrated that BMI is the most responsive physical measurement for predicting high blood pressure compared to other prevalent indicators of obesity [17]. The results of the present study showed that the hypertensive patients had excess weight compared to normotensive individuals. The Framingham study revealed that those who are overweight have greater systolic and diastolic blood pressures compared to those with a normal BMI. Conversely, reducing body weight leads to a decrease in blood pressure, both systolic and diastolic [18, 19]. A study involving 1,145 participants from a survey conducted in the general population revealed that weight gain was identified as a significant risk factor for hypertension [20]. According to the investigation by Xu (2020), the incidence of hypertension decreased in overweight people who made weight loss efforts. The study's findings demonstrated a statistically significant rise in natriuretic peptide levels compared with normotensive individuals. The study's findings were consistent with many previous investigations, which found an increase in the concentration of ANP in hypertensive patients [22-24].

Atrial natriuretic peptide (ANP) is secreted by the heart. It attaches to its receptor in the kidney and blood vessels, stimulating salt excretion, reducing blood volume, and causing vessel relaxation. The endocrine system connects the heart and the kidney to maintain an optimal equilibrium between electrolytes and bodily fluids [5]. In a canine model of acute hypertension with elevated cardiac filling pressures, infusion of ANP significantly lowered pulmonary wedge pressure, artery pressure, and right atrial pressure, and reduced aldosterone levels [25]. The elevated levels of ANP in individuals with hypertension may be associated with a predisposition for decreased excretion of sodium by the kidney. This can occur due to a hereditary renal abnormality or high blood pressure. Consequently, sodium retention may occur, leading to the activation of compensatory mechanisms to eliminate the excess sodium [5]. Many other investigations, including the present study, also found that hypertension patients had higher BNP concentrations [26, 27]. According to the study, the distal portion of the kidney experiences a decrease in sodium reabsorption and an increase in sodium filtration due to BNP's natriuretic effect. The second finding in the present study is consistent with previous investigations on rats that found BNP activates particulate guanylate cyclase, inhibits conductive sodium absorption, and reduces sodium transport in the medullary collecting duct [28]. Brain natriuretic peptide enhances the pace at which blood is filtered by the kidneys by increasing the constriction of the blood vessels that carry blood away from the kidneys in circumstances where there is an excess of fluid content. Additionally, they hinder the reabsorption of sodium in the kidneys [29]. Essential hypertension is characterized by the hardening of artery walls due to hypertrophy and fibrosis, which leads

to a decrease in elasticity and the maintenance of high blood pressure. Natriuretic peptides are well recognized for their ability to function as antifibrotic and antihypertrophic agents in cardiac and vascular tissues. However, the exact processes behind these effects are not yet completely understood [30].

The current findings, along with those of a previous study [30], point to a significant increase in CNP levels in hypertensive patients. Also, the administration of CNP inhibits the accumulation of collagen in the spaces between cells and around blood vessels in the heart tissue. Additionally, it decreases the amount of collagen in the aorta and reduces the thickness of the middle layer of the aortic wall [30]. Spiraneć et al. discovered that endothelial paracrine CNP increases GC-B/cGMP signaling in microcirculatory pericytes, which lowers arterial blood pressure and peripheral vascular resistance. The interaction between CNP/GC-B and cGMP in pericytes has a beneficial effect on the long-term control of blood pressure [31]. The finding demonstrated an increase in the levels of serum resistin in hypertensive patients compared to normal participants. This finding agrees with the outcome of analytical research, which revealed an increased level of resistance in hypertensive patients compared to the normotensive group [32]. Resistin is thought to increase blood pressure by vascular remodeling and altering the renin-angiotensin pathway. In another study, a strong association between increased resistin levels and an increased future risk of developing hypertension was observed [33]. The impact of resistin on blood pressure may be elucidated by an elevation in mRNA levels of fatty acid-binding protein in human coronary artery endothelial cells produced by resistin. Another possible way that resistin is connected to hypertension is through its capacity to stimulate the growth of smooth muscle cells [34]. Potential mechanisms linking resistin to hypertension include its vasoconstrictor property, which promotes smooth muscle cell proliferation, and its effects on the renin-angiotensin system [35].

The study's findings indicated a significant increase in the concentration of aldosterone and renin, and this is consistent with the results of previous research [36-38]. Aldosterone plays a pivotal role in the development of hypertension. It binds to the mineralocorticoid receptor, which triggers the activation of the amiloride-sensitive sodium channel, also referred to as the epithelial sodium channel (ENaC). This triggers renal sodium reabsorption in the cortical collecting duct [39]. Aldosterone also exerts numerous non-epithelial actions that contribute to endothelial dysfunction, vasoconstriction, and hypertension. These factors encompass the proliferation of vascular smooth muscle cells, deposition of extracellular matrix in blood vessels, remodeling of blood vessels, fibrosis, and heightened oxidative stress [29]. Aldosterone enhances ionic transport in the main cells by augmenting the quantity of active sodium and potassium channels in the luminal membrane and the function of the Na/K-ATPase pump

in the basolateral membrane. Therefore, aldosterone stimulates the reabsorption of sodium chloride and the release of potassium in the main cells of the cortical collecting tubular section of the nephron. It also enhances the production of hydrogen ions in the intercalated cells of the cortex and tubular cells in the outer medulla [40]. The regulation of fluid and electrolyte balance is a very precise physiological mechanism known as homeostasis. One of the hallmarks of hypertension is the failure of this process to occur [41]. The present study found a significant decrease in potassium concentration compared to normotensive control. This finding is consistent with previous studies [42, 43], suggesting that lower amounts of potassium in the blood may contribute to high blood pressure. Other studies also showed a significant increase in sodium and chloride concentrations in hypertensive patients compared to controls [43-45]. Sodium plays a vital role in regulating blood volume. When the concentration of sodium in the blood is high, it promotes fluid retention, leading to an increase in blood volume and blood pressure. Also, when dietary salt consumption rises in normotensive individuals, the body undergoes compensatory hemodynamic modifications to keep blood pressure stable [40]. The changes involve a decrease in resistance in the kidneys and blood vessels, as well as an increase in the synthesis of nitric oxide (NO), which is a substance that dilates blood vessels, by the endothelium. Nevertheless, blood pressure rises when the effects of NO are absent or diminished. Endothelial dysfunction is a contributing factor to the development of salt sensitivity and eventual hypertension [29]. A growing body of empirical research suggests that chloride plays a crucial role in regulating vascular tone by depolarizing vascular smooth muscle cells. It appears that the development and progression of hypertension are associated with the increased role of chloride in artery constriction [43]. In the present study, the small sample size and time constraints are the most prominent.

The present study has several limitations that should be acknowledged. First, the study did not assess the potential impact of antihypertensive medications and dietary sodium and potassium intake on the levels

of natriuretic peptides, resistin, renin, and aldosterone. Second, potential interactions or synergistic effects between the different natriuretic peptides, hormones, and electrolytes were not explored. Such interactions could influence the correlations observed and may impact the overall understanding of their roles in hypertension. Third, the study's cross-sectional design and the relatively small sample size limit the ability to draw conclusions about causality or relationships between studied markers. Finally, the absence of longitudinal data means that changes in biomarker levels over time, as well as their effects on the progression of hypertension, were not assessed.

**Conclusion.** The study demonstrated that hypertensive patients exhibit significantly higher levels of ANP, BNP, and CNP compared to healthy individuals, suggesting these peptides could serve as reliable indicators of hypertension severity. Additionally, hypertensive patients showed marked dysregulation in hormonal and electrolyte balances, with elevated levels of renin, resistin, and aldosterone, and altered sodium, chloride, and potassium concentrations. The positive correlations between natriuretic peptides and certain physiological variables, such as resistin and renin, alongside negative correlations with sodium and chloride, highlight interconnected pathways involved in hypertension. Further studies with larger sample sizes and longer time on natriuretic peptides in hypertension are greatly recommended.

**Funding.** The authors did not receive financial support from any organization for the paper submitted.

**Data availability.** The data used during the current study are available from the corresponding author upon request.

**Competing Interest.** The authors declare no competing interests.

**Author's contributions.**

**Amna Adil Mohammed:** Sample collection, sample analysis, data collection, statistical analysis, and manuscript writing.

**Maryam I. Salman:** Conceptualization of the research, research design, and manuscript proofreading.

**References:**

1. Meher M, Pradhan S, Pradhan SR. Risk Factors Associated With Hypertension in Young Adults: A Systematic Review. *Cureus*. 2023; 15(4): e37467. doi: 10.7759/cureus.37467.
2. Khawaja TM, Shah SHA, Subhan Z, Mehmood I, Khan MA, Shah MA. Effect of Losartan on Oxidative Stress and Lipid Profile in Patients with Essential Hypertension. *International Journal of Pathology*. 2023; 21(1), 27–32
3. Samad M, Malempati S, Restini CBA. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions. *Yale J Biol Med*. 2023;96(1):137-149. doi 10.59249/NCST6937.
4. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Peptides Atrial and brain natriuretic peptides : Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012.
5. Zaid HK, Al-Fartosi KG. Assessment of Atrial Natriuretic Peptide (ANP) and Lipid Profile for Hypertension Patients in Thi-Qar province, Iraq. *University of Thi-Qar Journal of Science*. 2021;8(1):48-52. doi: 10.32792/utq/utjsci/v8/1/8.

6. Sangaralingham SJ, Burnett JC Jr. Relaxing With C-Type Natriuretic Peptide, the Guanylyl Cyclase B Receptor, and Pericytes. *Circulation*. 2018;138(5):509-512. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035132.
7. Yasoda A. Physiological and Pathophysiological Effects of C-Type Natriuretic Peptide on the Heart. *Biology (Basel)*. 2022;11(6):911. doi: 10.3390/biology11060911.
8. Nakagawa Y, Nishikimi T. CNP, the Third Natriuretic Peptide: Its Biology and Significance to the Cardiovascular System. *Biology (Basel)*. 2022;11(7):986. doi: 10.3390/biology11070986.
9. Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2010;16(37):4080-8. doi: 10.2174/138161210794519237.
10. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin-angiotensin system in hypertension (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(6):95. doi: 10.3892/ijmm.2021.4928.
11. Tsilosani A, Gao C, Zhang W. Aldosterone-regulated sodium Transport and Blood Pressure. *Front Physiol*. 2022;13:770375. doi: 10.3389/fphys.2022.770375.
12. Askin L, Abus S, Tanriverdi O. Resistin and Cardiovascular Disease: A Review of the Current Literature Regarding Clinical and Pathological Relationships. *Curr Cardiol Rev*. 2022;18(1):e290721195114. doi: 10.2174/1573403X17666210729101120.
13. Niaz S, Ijaz K, Doggar S, Iqbal Sheikh Z, Zaidi IA, Irfan S. Relation of Serum Resistin with Body Mass Index and Lipid Profile in Hypertensive and Ischemic Heart Disease patients. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2021; 15(12), 3315–3317. doi: 10.53350/pjmhs2115123315.
14. Niaz S, Latif J, Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. *Pak J Med Sci*. 2019;35(3):641-646. doi: 10.12669/pjms.35.3.274.
15. Carey RM, Whelton PK. 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med*. 2018;168(5):351-358. doi: 10.7326/M17-3203.
16. Daniel WW, Cross CL. *Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences*. 11th Edition. John Wiley & Sons, Inc. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data. [Internet]. 2018; ISBN 978-1-118-30279-8. Available from: [https://books.google.com.ua/books/about/Biostatistics.html?id=nyDgugEACAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com.ua/books/about/Biostatistics.html?id=nyDgugEACAAJ&redir_esc=y).
17. Tang N, Ma J, Tao R, Chen Z, Yang Y, He Q, et al. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Sci Rep*. 2022;12(1):927. doi: 10.1038/s41598-022-04968-8.
18. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42(5):878-84. doi: 10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE.
19. Aronow WS. Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med*. 2017;5(17):350. doi: 10.21037/atm.2017.06.69.
20. Markus MR, Stritzke J, Siewert U, Lieb W, Luchner A, Döring A, et al. MONICA/KORA Investigators. Variation in body composition determines long-term blood pressure changes in pre-hypertension: the MONICA/KORA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Research in the Region of Augsburg) cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):65-76. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.056.
21. Xu J, Guo R, Xie Y, Zheng J, Wang Y, Dai Y, et al. Effects of long- and short-term body mass index changes on incident hypertension are different. *Nutrition*. 2020;74:110755. doi: 10.1016/j.nut.2020.110755.
22. AL-Nuri AI, AL-Shamaa SD. Correlation of Atrial Natriuretic peptide (ANP) coding gene (NPPA) and Human Hypertension. *Journal of Pioneering Medical Science*, 2023;12(1), 30–34. doi: 10.61091/jpms20231217.
23. Montorsi P, Tonolo G, Polonia J, Hepburn D, Richards AM. Correlates of plasma atrial natriuretic factor in health and hypertension. *Hypertension*. 1987;10(6):570-6. doi: 10.1161/01.hyp.10.6.570.
24. Wambach G, Götz S, Suckau G, Bönner G, Kaufmann W. Plasma levels of atrial natriuretic peptide are raised in essential hypertension during low and high sodium intake. *Klin Wochenschr*. 1987; 65(5), 232–237. doi: 10.1007/BF01715853.
25. Gidlöf O. Toward a New Paradigm for Targeted Natriuretic Peptide Enhancement in Heart Failure. *Front Physiol*. 2021 Oct 13;12:650124. doi: 10.3389/fphys.2021.650124.
26. Savoia C, Schiffrin EL. Natriuretic Peptides as a Diagnostic and Therapeutic Tool in Cardiovascular Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2003; 10, 105–110. doi: 10.2165/00151642-200310020-00008.
27. Tanaka M, Ishizaka Y, Ishiyama Y, Kato J, Kida O, Kitamura K, et al. Exercise-induced secretion of brain natriuretic peptide in essential hypertension and normal subjects. *Hypertens Res*. 1995;18(2):159-66. doi: 10.1291/hypres.18.159.

28. *Lazzeri C, Franchi F, Porciani C, Fronzaroli C, Casini Raggi V, De Feo ML, et al.* Systemic hemodynamics and renal function during brain natriuretic peptide infusion in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1995;8(8):799-807. doi: 10.1016/0895-7061(95)00147-h.
29. *Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al.* Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018; 18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
30. *Perunovic T, Goetze JP.* C-Type Natriuretic Peptide in Essential Hypertension: Old Ways for a New Time. *JACC Basic Transl Sci.* 2023;8(5):568-571. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.02.007.
31. *Špiranec K, Chen W, Werner F, Nikolaev VO, Naruke T, Werner FKA, et al.* Endothelial C-type natriuretic peptide acts on pericytes to regulate microcirculatory flow and blood pressure. *Circulation.* 2018; 138(5):494–508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033383.
32. *Zhang Y, Li Y, Yu L, Zhou L.* Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(25):41529-41537. doi: 10.18632/oncotarget.17561.
33. *Niaz S, Latif J, Ijaz F, Mukhtar S, Ijaz K, Khurram R.* Association of Serum Resistin With Lipids in Hypertensives and Coronary Artery Disease Patients. *Pak J Physiol.* 2019;15(3):6–9. doi: 10.69656/pjp.v15i3.1085.
34. *Makni E, Moalla W, Benezzedine-Boussaidi L, Lac G, Tabka Z, Elloumi M.* Correlation of resistin with inflammatory and cardiometabolic markers in obese adolescents with and without metabolic syndrome. *Obes Facts.* 2013;6(4):393-404. doi: 10.1159/000354574.
35. *Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E. et al.* The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines.* 2023;11(5):1290. doi: 10.3390/biomedicines11051290.
36. *Brunner HR, Sealey JE, Laragh JH.* Renin as a risk factor in essential hypertension: More evidence. *The American Journal of Medicine.* 1973;55(3): 295–302. doi: 10.1016/0002-9343(73)90131-9.
37. *Rigolo MJ, Meneghini A, Murad N, Palandri Chagas AC, Rodrigues Bacci M, Affonso Fonseca FL.* Serum Aldosterone Levels In Hypertension. *International Archives of Medicine.* 2016;1–5. doi: 10.3823/2079.
38. *Pu Y, Yang G, Pan X, Zhou Y, Zhong A, Ding N. et al.* Higher plasma aldosterone concentrations in patients with aortic diseases and hypertension: a retrospective observational study. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):541. doi: 10.1186/s40001-023-01528-2.
39. *Zhou ZH, Bubien JK.* Nongenomic regulation of ENaC by aldosterone. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 281(4):1118-30. doi: 10.1152/ajpcell.2001.281.4.C1118.
40. *Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A.* The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2007;59(3):251-87. doi: 10.1124/pr.59.3.3.
41. *Bagordo D, Rossi GP, Delles C, Wiig H, Rossitto G.* Tangram of Sodium and Fluid Balance. *Hypertension.* 2024; 81(3):490-500. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.19569.
42. *Borgaonkar KK, Patil R.* Review on evaluation of serum Sodium and serum Potassium in essential Hypertension. *Journal of Medical and Dental Science Research.* 2023;10(10):20-25.
43. *Goto K, Kitazono T.* Chloride Ions, Vascular Function and Hypertension. *Biomedicines.* 2022; 10(9):2316. doi: 10.3390/biomedicines10092316.
44. *Polychronopoulou E, Braconnier P, Burnier M.* New Insights on the Role of Sodium in the Physiological Regulation of Blood Pressure and Development of Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2019;16;6:136. doi: 10.3389/fcvm.2019.00136.
45. *Prabhakaran AP, Anandan H.* Serum Sodium and Potassium in Newly Diagnosed Essential Hypertensive Patients. *Annals of International Medical and Dental Research.* [Internet]. 2018;4 (3): 60-63. Available from: [https://aimdrjournal.com/wp-content/uploads/2021/10/ME15\\_OA\\_Heber-4-edit.pdf](https://aimdrjournal.com/wp-content/uploads/2021/10/ME15_OA_Heber-4-edit.pdf).



# 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

M. Kolesnyk<sup>1</sup>, N. Stepanova<sup>1,2</sup>, T. Ostapenko<sup>3</sup>, L. Snisar<sup>2</sup>, A. Rysev<sup>4</sup>,  
I. Shifris<sup>1</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.09

## Mortality in patients undergoing hemodialysis with post-COVID syndrome: A multicenter prospective cohort study

<sup>1</sup>State Institution “O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Science of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>4</sup>Dialysis Medical Center LLC “Link-Medital”, Odesa, Ukraine

## Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Ostapenko T, Snisar L, Rysev A, Shifris I. Mortality in patients undergoing hemodialysis with post-COVID syndrome: A multicenter prospective cohort study. Ukr J Nephrol Dial. 2024;3(83):68-78. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.09.

**Abstract.** End-stage kidney disease requiring hemodialysis (HD) is a critical global health issue exacerbated by the COVID-19 pandemic. While post-COVID syndrome (PCS) is known to affect HD patients' quality of life, its impact on long-term mortality remains unclear. This study aims to analyze two-year post-COVID mortality in HD patients and identify its clinical determinants.

**Methods.** This multicenter, prospective real-world cohort study included HD patients from four dialysis centers in Ukraine who had survived COVID-19 up to March 2022. Data collected included demographics, clinical and laboratory parameters, COVID-19 severity, and PCS presence three months after infection. The primary endpoints were overall two-year mortality and PCS-associated mortality.

**Results.** Out of 465 HD patients, 353 met the inclusion criteria. PCS was diagnosed in 222 patients (62.9%), which was associated with male gender, older age, diabetes, temporary vascular access, higher Charlson comorbidity Index, lower Kt/V, lower hemoglobin and albumin levels, higher CONUT scores, and higher CRP levels. Over two years, 38 patients (11.4%) died, with cardiovascular events (42.2%) and infections (21.1%) being the leading causes. PCS Multivariable Cox regression analysis identified older age (OR 1.32, 95% CI 1.03; 1.66), dialysis vintage (OR 1.86, 95% CI 1.77; 1.97), diabetes (OR 3.57, 95% CI 1.81; 7.06), higher comorbidity (OR 4.22, 95% CI 2.11; 7.82), lower nutritional status (OR 1.66, 95% CI 1.08; 12.3), temporary vascular access (OR 1.88, 95% CI 1.16; 3.86), high blood pressure (OR 1.37, 95% CI 1.03; 1.82) and C-reactive protein level (OR 1.68, 95% CI 1.49; 1.95), and severe COVID-19 requiring hospitalization (OR 5.7, 95% CI 3.73; 7.89) as independent mortality predictors. Conversely, target levels of hemoglobin (OR 0.87, 95% CI 0.66; 0.99) and Kt/V (OR 0.74, 95% CI 0.68; 0.96), and COVID-19 vaccination (OR 0.17, 95% CI 0.05; 0.61) significantly decreased the probability of mortality. PCS did not significantly impact the long-term survival of HD patients post-COVID.

**Conclusions.** Two-year mortality in HD patients with PCS is driven by a combination of demographic and clinical-laboratory factors, such as older age, prolonged dialysis treatment, comorbidities, protein-energy malnutrition, temporary vascular access, inadequate dialysis dose, low hemoglobin levels, chronic inflammation, uncontrolled blood pressure, negative vaccination status, and severe acute COVID-19 with oxygen support. Vaccination and maintenance of target monitoring parameters after COVID-19 are crucial for improving survival in this patient population.

**Key words:** hemodialysis, COVID-19, post-COVID syndrome, mortality, risk factors.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© M. Kolesnyk, N. Stepanova, T. Ostapenko, L. Snisar, A. Rysev, I. Shifris, 2024.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: [director@inephrolgy.kiev.ua](mailto:director@inephrolgy.kiev.ua)

## Article history:

Received May 30, 2024

Received in revised form  
08, 2024 July

Accepted July 11, 2024



© Колесник М. О., Степанова Н. М., Остапенко Т. І., Снісар Л. М., Рисев А. В., Шіфріс І. М., 2024

УДК: 616.61-085.38-073.27:[616.98-036:578.834]-036.8

М. Колесник<sup>1</sup>, Н. Степанова<sup>1,2</sup>, Т. Остапенко<sup>3</sup>, Л. Снісар<sup>2</sup>, А. Рисев<sup>4</sup>, І. Шіфріс<sup>1</sup>

## Смертність у хворих на ХХН VГД з постковідним синдромом: багатоцентрове, проспективне, когортне дослідження

<sup>1</sup>Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

<sup>2</sup>Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Київ, Україна

<sup>3</sup>Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Запоріжжя, Україна

<sup>4</sup>Медичний центр ТОВ «Лінк-Медітал», Одеса, Україна

**Резюме.** Термінальна стадія хронічної хвороби нирок, яка потребує лікування методом гемодіалізу (ХХН VГД), є критичною глобальною проблемою охорони здоров'я, яка ще більше ускладнилась пандемією COVID-19. Хоча відомо, що постковідний синдром (ПКС) погіршує якість життя ГД пацієнтів, його вплив на смертність залишається маловивченим. Метою цього дослідження було проаналізувати смертність хворих на ХХН VГД з ПКС та визначити її клінічні та лабораторні детермінанти.

**Методи.** Це багатоцентрове, проспективне дослідження включало ГД пацієнтів з чотирьох діалітичних центрів України, які перенесли COVID-19 станом на кінець березня 2022 року. Зібрані дані включали демографічні, клінічні та лабораторні параметри і наявність ПКС. Основними кінцевими точками були смертність у хворих, асоційована з ПКС або без нього.

**Результати.** З 465 ГД пацієнтів, 353 відповідали критеріям включення. ПКС був діагностований у 222 пацієнтів (62,9%), який асоціювався з чоловічою статтю, старшим віком, діабетом, тимчасовим судинним доступом, вищим індексом Чарлсона, нижчими показниками Kt/V, гемоглобіну та альбуміну, вищими балами CONUT та підвищеними рівнями СРБ. Протягом двох років спостереження зареєстровано 38 (11,4%) летальних випадків; основними причинами смерті були серцево-судинні події (42,2%) та інфекційні ускладнення (21,1%). Багатофакторний регресійний аналіз Кокса визначив, що старший вік (OR 1,32, 95% CI 1,03; 1,66), тривалість діалізу (OR 1,86, 95% CI 1,77; 1,97), діабет (OR 3,57, 95% CI 1,81; 7,06), вища коморбідність (OR 4,22, 95% CI 2,11; 7,82), гірший нутритивний статус (OR 1,66, 95% CI 1,08; 12,3), тимчасовий судинний доступ (OR 1,88, 95% CI 1,16; 3,86), високий артеріальний тиск (OR 1,37, 95% CI 1,03; 1,82) та рівень С-реактивного білка (OR 1,68, 95% CI 1,49; 1,95) і тяжкий перебіг COVID-19, який вимагав госпіталізації (OR 5,7, 95% CI 3,73; 7,89), є незалежними предикторами смертності. У той же час, цільові рівні гемоглобіну (OR 0,87, 95% CI 0,66; 0,99) та Kt/V (OR 0,74, 95% CI 0,68; 0,96), а також вакцинація проти COVID-19 (OR 0,17, 95% CI 0,05; 0,61) статистично значущо знижували імовірність смерті. Наявність ПКС не впливала на виживаність ГД пацієнтів протягом двох років.

**Висновки.** Дворічна смертність ГД пацієнтів з ПКС визначається комбінацією демографічних та клініко-лабораторних факторів, таких як старший вік, тривале лікування ГД, коморбідна патологія, білково-енергетична недостатність, тимчасовий судинний доступ, неадекватна діалітична доза, низький рівень гемоглобіну, хронічне запалення, недосягнення цільового рівня артеріального тиску, негативний вакцинальний статус та тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з необхідністю кисневої підтримки. Вакцинація та підтримання цільових рівнів показників моніторингу хворих на ХХН VГД після COVID-19 мають вирішальне значення для покращення виживання цієї категорії хворих.

**Ключові слова:** гемодіаліз, COVID-19, постковідний синдром, смертність, фактори ризику.

**Вступ.** Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН), яка потребує ниркової замісної терапії (НЗТ), є критичною та дедалі зростаючою проблемою охорони здоров'я в усьому світі [1]. Незважаючи на глобальне розширення доступу до НЗТ та покращення якості лікування, нескоригована

5-річна виживаність цієї популяції хворих становить 41% у США, 48% у Європі, 57% у Туреччині та 60% у Японії [1, 2]. Пандемія COVID-19 негативно вплинула як на перебіг ХХН у додіалітичному періоді загалом, так і на хворих на ХХН V, які лікуються методом гемодіалізу (ГД). Високий рівень коморбідності у останніх, обумовив значну кількість тяжких форм COVID-19 та його ускладнень [3, 4]. Згідно з останнім звітом Європейської ниркової асоціації (ERACODA), ймовірність смерті протягом 28 днів після інфікування SARS-CoV-2 становить 25% для всіх ГД пацієнтів та 33,5% для хворих, які мали тяжку форму захворювання та були госпіталізовані [5]. Окрім того, у більшості пацієнтів з

Микола Колесник  
director@inephrology.kiev.ua

ХХН ВГД після COVID-19 формується постковідний синдром (ПКС) – персистуючі симптоми або ускладнення, які тривають понад 12 тижнів після гострої інфекції та не можуть бути пояснені іншими причинами [6, 7]. Продемонстровано, що ПКС негативно впливає на якість життя, фізичне та психічне здоров'я ГД пацієнтів [8–10]. Однак дані щодо впливу ПКС на виживаність цієї когорти хворих вкрай обмежені. Хоча, поодинокі дослідження демонструють статистично-значущо вищий ризик повторних госпіталізацій та смертності від усіх причин протягом першого року після інфікування [11, 12], вплив ПКС на смертність пацієнтів з ХХН ВГД, залишається мало вивченим.

**Метою** цього дослідження було проаналізувати смертність, асоційовану з ПКС та визначити її клінічні і лабораторні детермінанти у хворих на ХХН ВГД.

**Пацієнти та методи. Дизайн дослідження.** Це багатоцентрове проспективне когортне дослідження проводилось у період з січня 2022 року до червня 2024 року в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут нефрології ім. НАМН України» та ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України» «Вивчити механізми формування та визначити терапевтичні мішені постковідного синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії» (реєстраційний номер дослідження 0122U000144). Дослідження виконувалось

з дотриманням принципів Гельсінкської декларації та інших відповідних етичних норм. Протокол дослідження отримав схвалення Комісії з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (номер протоколу: 2-2021 від 6 квітня 2021 р.); усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

**Пацієнти.** Досліджувану когорту склали хворі з діагностованою COVID-19, які лікувались методом ГД у чотирьох діалітичних центрах України: ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Київ), Медичні центри ТОВ «Нефроцентр» (Київ, Запоріжжя) та медичний центр ТОВ «Лінк-Медітал» (Одеса). Критеріями включення до дослідження були вік хворого на ХХН ВГД з COVID-19 >18 років та тривалістю лікування ГД більше 90 днів. Пацієнти, які отримували лікування методом ГД з приводу гострої ниркової недостатності, з негативним результатом ПЛР-тесту на SARS-CoV-2, або хворі, які не мали клінічних симптомів COVID-19 і не проходили тестування були виключені з дослідження.

**Збір даних та кінцеві точки дослідження.** Демографічні, клінічні та лабораторні дані ГД пацієнтів були зібрані станом на 31 березня 2022 року, в середньому через  $12,8 \pm 1,3$  тижнів після перших ознак COVID-19. Після обстеження, подальше спостереження пацієнтів тривало протягом двох років або ж до моменту настання летального випадку (рис. 1).

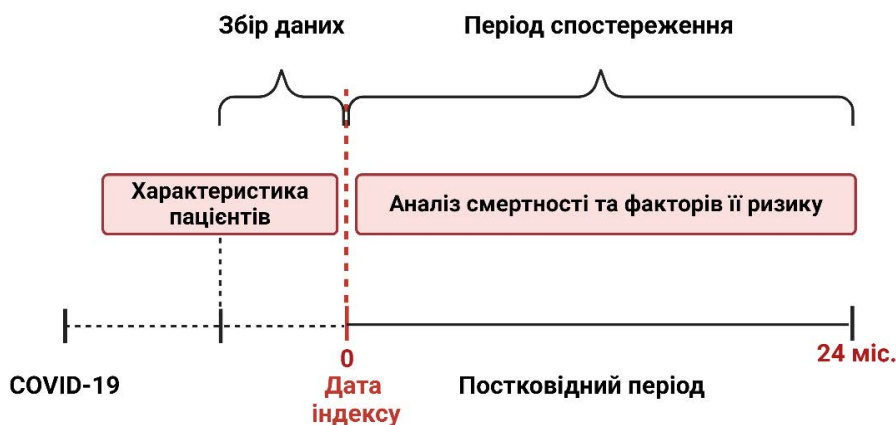


Рис. 1. Часові рамки визначення даних і подальшого спостереження ГД хворих після COVID-19 (індексна дата  $\geq 12$  тижнів після інфікування SARS-CoV-2).

Зібрані дані включали стать та вік пацієнтів, супутні захворювання (розраховували індекс коморбідності Чарлсона), тривалість лікування ГД, Kt/V, тип судинного доступу, індекс маси тіла (ІМТ), бальну оцінку харчового статусу CONUT, вакцинацію проти COVID-19, тяжкість гострого періоду COVID-19, наявність ПКС та лабораторну оцінку стану пацієнтів через 3 місяці після інфікування SARS-CoV-2.

Індекс коморбідності Чарлсона розраховували шляхом підсумовування впливових коефіцієнтів усіх супутніх захворювань у пацієнта, згідно з оригінальною формулою Чарлсона [13].

Харчовий статус пацієнтів оцінювали за CONUT балами (Controlling Nutritional Status scores) [14]. Кожний параметр оцінювали в балах: альбумін сироватки (0, 2, 4, 6), концентрація загального холестерину та лімфоцитів (0, 1, 2, 3 для кожного). Харчовий статус класифікували як нормальний (0-1 бали), легка недостатність (2-4 бали), помірна (5-8 балів) та тяжка (9-12 балів) [4, 14].

Тяжкість гострого періоду COVID-19 класифікували відповідно до клінічних проявів хвороби за трьома категоріями: (а) безсимптомний перебіг, (б) симптоматичні пацієнти, які не потребували госпі-

талізації, (в) госпіталізовані пацієнти, які потребували кисневої підтримки.

Вакцинованими проти COVID-19 вважали пацієнтів, які отримали 2 дози мРНК-вакцин BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) або Moderna-mRNA-1273.

ПКС діагностували за наявності принаймні одного клінічного симптому у пацієнтів через 12 тижнів після інфікування COVID-19, який не можна було пояснити іншою причиною [15, 16].

Лабораторні дослідження крові включали загальний аналіз крові, визначення електролітів сироватки, С-реактивного білку (СРБ), глюкози, паратиреоїдного гормону (ПТГ), загального холестерину та альбуміну сироватки. Зразки крові отримували перед початком діалізу після нічного періоду голодування. Дослідження виконували в умовах клініко-діагностичної лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та медичної лабораторії ДІЛА.

Після обстеження пацієнти були стратифіковані за наявністю ПКС та спостерігались протягом 24 місяців або до настання летального випадку.

Кінцевими точками дослідження були:

- 1) смертність ГД пацієнтів від усіх причин протягом двохрічного періоду спостереження, починаючи з 12-го тижня після лабораторно підтвердженого діагнозу COVID-19;
- 2) смертність ГД пацієнтів з ПКС протягом двохрічного періоду спостереження, починаючи з 12-го тижня після лабораторно підтвердженого діагнозу COVID-19.

У якості можливих ризик-факторів розглядали усі зазначені демографічні, клінічні та лабораторні дані, зібрані на час включення пацієнтів до дослідження.

**Статистичний аналіз.** Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» версії 20.218 (MedCalc Software Ltd., Остенде, Бельгія) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл за допомогою критерія Колмогорова-Смірнова. Дані подані як середнє і квадратичне відхилення ( $M \pm SD$ ) або медіана і інтерквартильні діапазони [Me (Q25-Q75)]. Порівняння отриманих результатів за умов нормального розподілу проводили за допомогою критерію Ст'юдента, за умов розподілу показників, відмінного від нормального використовували тест Манна-Уїтні. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою  $\chi^2$  тесту.

Кумулятивний ризик смертності визначали за допомогою багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса з оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Криві виживання будували за методом Каплан-Мейєра з розрахунком відношення ризику (HR) подій протягом 2 років спостереження. Порівняння проводили за допомогою лог-рангового критерію.

**Результати. Характеристика ГД пацієнтів через 12 тижнів після інфікування SARS-CoV-2.** Серед 465 пацієнтів, які лікувались методом ГД в зазначених медичних установах, 353 (75,9%) хворих перенесли COVID-19 станом на 31 березня 2022 року та відповідали критеріям включення. Протягом періоду спостереження, 19 хворих було виключено з дослідження, у 222 (62,9%) пацієнтів діагностовано ПКС і 112 хворих (31,7%) не мали ПКС (рис. 2).

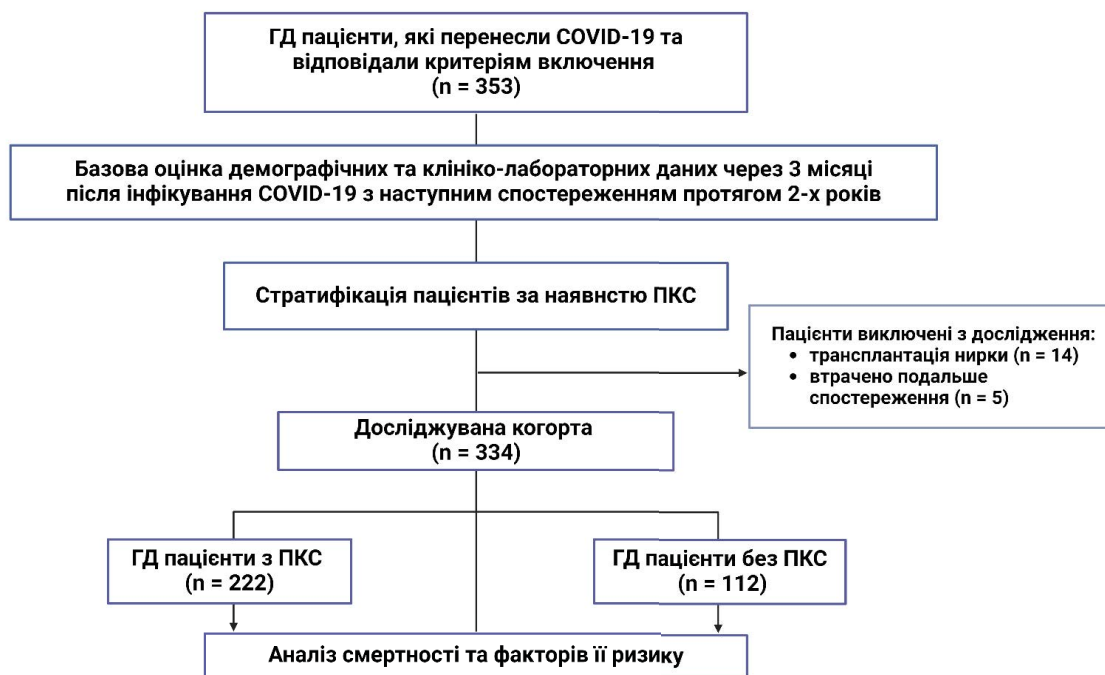


Рис. 2. Блок-схема дизайну дослідження.

Серед ГД пацієнтів з ПКС було більше хворих на цукровий діабет та з тимчасовим судинним доступом, вони мали довшу тривалість та нижчу дозу ГД порівняно з хворими без ПКС (табл. 1).

Таблиця 1

### Характеристика включених у дослідження ГД пацієнтів, стратифікованих за наявністю ПКС

Показник	ГД пацієнти з ПКС (n = 222)	ГД пацієнти без ПКС (n = 112)	p-значення
Чоловіча стать, n (%)	115 (51,8%)	66 (58,9%)	0,22
Вік, роки	55,5 (44-63,5)	54 (44,5-62,5)	0,62
Діабет, n (%)	45 (20,3%)	12 (10,7%)	0,02
Індекс коморбідності Чарлсона	8 (7-9)	7 (6-9)	0,08
Тривалість лікування ГД, місяці	45 (28,7-87,2)	38 (22,0-68,1)	0,009
Тимчасовий судинний доступ, n (%)	12 (5,4%)	2 (1,8%)	0,04
Kt/V	1,34 ± 0,14	1,41 ± 0,18	0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,7 ± 5,4	26,5 ± 4,7	0,07
Систолічний АТ, мм рт ст	145 (140-150)	138 (130-140)	<0,001
Діастолічний АТ, мм рт ст	82 (80-90)	78 (76-85)	<0,001
Гемоглобін, г/л	93,6 ± 13,1	115,3 ± 8,7	<0,001
Лімфоцити, мм <sup>3</sup>	994 (760–2350)	1200 (780–3750)	0,06
Альбумін, г/л	34,7 (31,5–38,7)	36,5 (34,1–41,6)	0,003
CONUT, бали	5 (3-6)	3 (3-4)	<0,001
ПТГ, пг/мл	295,3 (139-430,5)	187,0 (74,4-334,9)	0,08
Фосфор сироватки, ммоль/л	1,6 (1,3-1,9)	1,7 (1,4-2,1)	0,14
Кальцій сироватки, ммоль/л	2,19 ± 0,21	2,25 ± 0,17	0,03
Загальний холестерин, ммоль/л	4,8 (3,2-5,6)	4,4 (3,9-4,8)	0,09
СРБ, мг/л	6,2 (4,7-12,3)	2,9 (1,6-5,4)	0,03
Вакциновані пацієнти, n (%)	41 (18,4%)	76 (67,8%)	<0,001
<b>Характеристика гострого періоду COVID-19</b>			
Безсимптомний перебіг, n (%)	32 (14,4%)	28 (25%)	0,01
Симптоматичний перебіг без госпіталізації, n (%)	147 (66,2%)	76 (67,8%)	0,77
Госпіталізація з необхідністю кисневої підтримки, n (%)	43 (19,3%)	8 (7,1%)	0,003

Примітки: АТ – артеріальний тиск, ГД – гемодіаліз, СРБ – С-реактивний білок, ІМТ – індекс маси тіла, ПКС – постковідний синдром, ПТГ – паратиреоїдний гормон, CONUT – Controlling Nutritional Status scores.

ГД пацієнти з ПКС характеризувались вищим рівнем коморбідності та більш тяжкими порушеннями харчового статусу порівняно з хворими без ПКС. Крім того, вони мали вищий артеріальний тиск та концентрації ПТГ і СРБ крові; нижчі рівні гемоглобіну, альбуміну та кальцію сироватки. Аналіз вакцинального статусу і перебігу гострого періоду COVID-19 продемонстрував меншу частоту вакцинації й безсимптомного перебігу хвороби та вищу частоту госпіталізації з необхідністю кисневої підтримки в групі хворих з ПКС.

**Смертність пацієнтів з ХХН ВГД протягом 2-х років з 12 тижня після діагностики COVID-19 та її клінічні і лабораторні детермінанти залежно від наявності ПКС.** Протягом двох років спостереження зареєстровано 38 (11,4%) летальних випадків. Основними причинами смерті були:

- Фатальні кардіоваскулярні події – гостре порушення мозкового кровообігу 6 (15,8%), інфаркт міокарду 5 (13,2%), тромбоемболія легеневої артерії 5 (13,2%)
- Інфекційні ускладнення, сепсис 8 (21,1%)
- Гостра дихальна недостатність 7 (18,4%), з яких 5 (71,4%) на тлі повторного інфікування SARS-CoV-2
- Онкологічні захворювання 4 (10,5%)
- Шлунково-кишкова кровотеча 2 (5,2%)
- Печінкова недостатність 1 (2,6%).

Серед померлих було більше чоловіків старшого віку, хворих на цукровий діабет з тимчасовим судинним доступом, вищим індексом коморбідності та артеріальним тиском, довшою тривалістю лікування (табл. 2).

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика включених у дослідження ГД пацієнтів, стратифікованих за exitus letalis протягом двох років спостереження**

Показник	ГД пацієнти, які вижили (n = 296)	ГД пацієнти, які не вижили (n = 38)	p-значення
Чоловіча стать, n (%)	154 (52,1%)	27 (71,1%)	0,03
Вік, роки	54 (44-62)	61,5 (50-71)	<0,001
Діабет, n (%)	45 (15,2%)	12 (31,6%)	0,01
Індекс коморбідності Чарлсона	7 (6-9)	9 (8-10)	0,04
Тривалість лікування ГД, місяці	43 (23,5-83,2)	38 (23,3-70,4)	0,02
Тимчасовий судинний доступ, n (%)	11 (3,7%)	7 (18,4%)	<0,001
Kt/V	1,4 ± 0,18	1,32 ± 0,16	0,01
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,8 (22,1-29,3)	27,5 (24,9-30,5)	0,25
Систолічний АТ, мм рт ст	140 (130-150)	150 (140-160)	0,01
Діастолічний АТ, мм рт ст	80 (75-85)	85 (80-90)	0,03
Гемоглобін, г/л	102,2 ± 11,6	98,3 ± 11,9	0,04
Лімфоцити, мм <sup>3</sup>	1196 (865–3750)	988 (730–2290)	0,07
Альбумін, г/л	36,5 (34,1–41,6)	32,8 (30,7-34,6)	0,002
CONUT, бали	3 (2,5-3,5)	4 (3-5)	0,03
ПТГ, пг/мл	313,3 (159-457,5)	287,0 (94,4-384,9)	0,18
Фосфор сироватки, ммоль/л	1,6 (1,4-2,1)	1,7 (1,4-2,1)	0,81
Кальцій сироватки, ммоль/л	2,2 ± 0,21	2,2 ± 0,13	0,84
Загальний холестерин, ммоль/л	4,6 (4,2-5,2)	4,6 (3,7-5,7)	0,55
СРБ, мг/л	5,2 (4,6-11,3)	6,9 (7,1-15,8)	0,02
Вакциновані пацієнти, n (%)	112 (37,8%)	5 (13,2%)	0,003
<b>Характеристика гострого періоду COVID-19</b>			
Безсимптомний перебіг, n (%)	57 (19,3%)	3 (7,9%)	0,08
Симптоматичний перебіг без госпіталізації, n (%)	207 (69,9%)	16 (42,1%)	<0,001
Госпіталізація з необхідністю кисневої підтримки, n (%)	32 (10,8%)	19 (50,0%)	<0,001

*Примітки:* АТ – артеріальний тиск, ГД – гемодіаліз, СРБ – С-реактивний білок, ІМТ – індекс маси тіла, ПКС – постковідний синдром, ПТГ – паратиреоїдний гормон, CONUT – Controlling Nutritional Status scores.

Крім того, група померлих пацієнтів мала статистично значущо нижчі рівні Kt/V, гемоглобіну й альбуміну сироватки, більш виражену харчову недостатність та вищу концентрацію СРБ крові порівняно з ГД пацієнтами, які вижили. Вони також мали нижчий рівень вакцинації проти COVID-19 та вищу частоту тяжкого перебігу гострого періоду хвороби з необхідністю кисневої терапії (див. табл. 2).

Аналіз клінічних детермінант постковідної смертності за допомогою багатфакторного ре-

гресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса визначив, що на додаток до класичних факторів ризику, таких як старший вік, тривале лікування ГД, коморбідна патологія, білково-енергетична недостатність, тимчасовий судинний доступ, неадекватна діалізна доза, хронічне запалення, та недосягнення цільового рівня артеріального тиску, негативний вакцинальний статус та тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з необхідністю кисневої підтримки достовірно підвищували ризик смерті в нашій когорті (табл. 3).

Таблиця 3

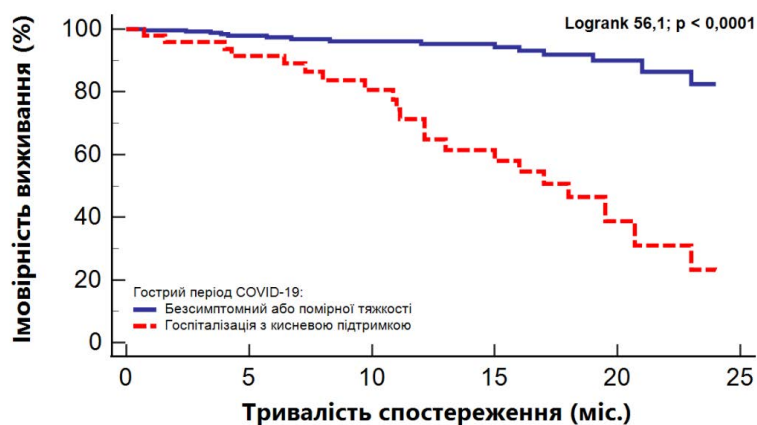
### Фактори ризику загальної смертності ГД пацієнтів протягом 2 років спостереження після COVID-19 (багатофакторний регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса)

Показник	b	SE	Wald	p-значення	ВШ	95% ДІ
Старший вік	0,27	0,12	5,07	0,02	1,32	1,03; 1,66
Тривалість ГД	0,15	0,06	5,87	0,01	1,86	1,77; 1,97
Діабет	1,27	0,34	13,4	0,0003	3,57	1,81; 7,06
Індекс коморбідності Чарлсона	1,32	0,27	11,9	0,0002	4,22	2,11; 7,82
Цільовий рівень Kt/V	-14,9	5,26	7,99	0,004	0,74	0,68; 0,96
CONUT	0,42	0,64	4,16	0,05	1,66	1,08; 12,3
Цільовий рівень гемоглобіну	-0,18	0,05	4,56	0,04	0,87	0,66; 0,99
Тимчасовий судинний доступ	0,63	0,34	3,47	0,05	1,88	1,16; 3,68
Нескоригований АТ	0,39	0,14	4,93	0,02	1,37	1,03; 1,82
Підвищення СРБ	0,38	0,17	5,27	0,02	1,68	1,49; 1,95
Вакцинація проти COVID-19	-1,74	0,63	7,77	0,005	0,17	0,05; 0,61
Тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19	1,69	0,48	9,17	<0,0001	5,7	3,73; 7,89

Примітки: АТ – артеріальний тиск, ВШ – відношення шансів, ГД – гемодіаліз, ДІ – довірчий інтервал, СРБ – С-реактивний білок, b – бета-коефіцієнт регресійної моделі (сила та напрямок зв'язку між предиктором та змінною результату), SE – стандартна похибка коефіцієнту, Wald – критерій Вальда.

Найвища смертність, асоційована з тяжким перебігом гострого періоду COVID-19 спостерігалась після 11 місяців спостереження, тобто через 14

місяців після інфікування SARS-CoV-2 (HR 27,6; 95% ДІ 11,5; 65,8) (рис. 3).



Безсимптомний або помірної тяжкості	283	195	126	89	25	0
Госпіталізація з кисневою підтримкою	51	40	26	17	5	0

Рис. 3. Кумулятивне виживання ГД пацієнтів протягом двох років після COVID-19 залежно від тяжкості гострого періоду хвороби.

Смертність, асоційована з ПКС. Аналіз частоти та структури летальних випадків залежно від наявності ПКС не визначив достовірних відмінностей. Так, протягом 2 років спостереження заре-

єстровано 28 (12,6%) летальних випадків серед хворих з ПКС та 10 (8,9%) випадків в групі пацієнтів без ПКС ( $\chi^2 = 0,99$ ;  $p = 0,32$ ). Таблиця 4 деталізує структуру смертності залежно від наявності ПКС.

Таблиця 4

**Структура смертності ГД пацієнтів протягом двох років спостереження, стратифікована за наявністю ПКС**

Причина смерті	ГД пацієнти з ПКС (n = 28)	ГД пацієнти без ПКС (n = 10)	$\chi^2$ ; р-значення
Усі фатальні кардіоваскулярні події	11 (39,3%)	5 (50%)	0,96; 0,33
Гостре порушення мозкового кровообігу	5 (17,9%)	1 (10%)	0,34; 0,56
Інфаркт міокарду	3 (10,7%)	2 (20%)	0,54; 0,46
Тромбоемболія легеневої артерії	3 (10,7%)	2 (20%)	0,54; 0,46
Інфекційні ускладнення, сепсис	6 (21,4%)	2 (20%)	0,008; 0,93
Гостра дихальна недостатність	6 (21,4%)	1 (10%)	0,62; 0,43
Онкологічні захворювання	3 (10,7%)	1 (10%)	0,004; 0,95
Шлунково-кишкова кровотеча	1 (3,6%)	1 (10%)	0,59; 0,44
Печінкова недостатність	1 (3,6%)	-	

Примітка: дані представлені як n (%)

Рівень смертності від усіх причин склав 0,13 (95% ДІ 0,08; 0,18) на 1 пацієнто-рік серед хворих з ПКС та 0,09 (95% ДІ 0,09; 0,16) серед пацієнтів без ПКС (p = 0,34). Аналіз Каплан-Мейера також

не продемонстрував статистично значущої різниці у виживанні пацієнтів між групами (HR 1,69; 95% ДІ 0,87; 3,28) (рис. 4).

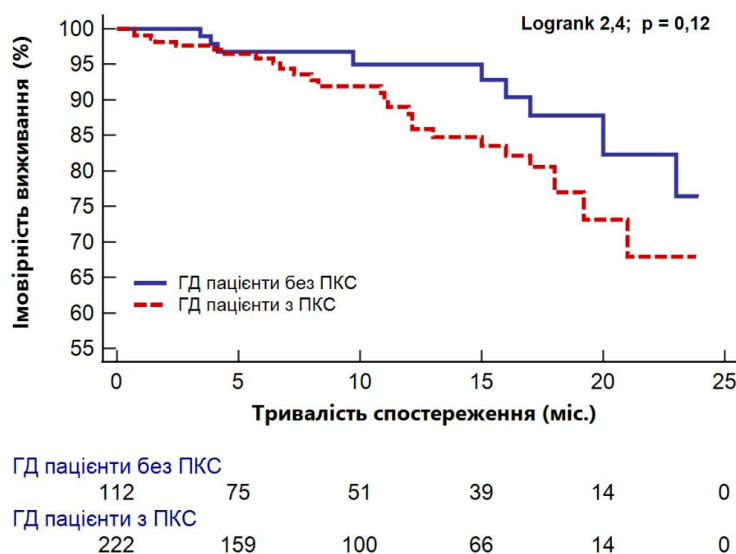


Рис. 4. Кумулятивне виживання ГД пацієнтів протягом двох років після COVID-19 залежно від наявності ПКС.

**Обговорення.** Це багатоцентрове, проспективне, когортне, лонгітудіальне дослідження поглиблює уявлення про клінічні та лабораторні детермінанти постковідної смертності у пацієнтів з ХХН VГД. Кілька вперше отриманих даних відрізняють це дослідження від попередніх, підкреслюючи унікальний внесок нашої роботи. Попередні дослідження стосувались результатів аналізу смертності у період до 90 дня після діагностованого COVID-19 [3, 17, 18], з обмеженими даними щодо виживання після трьох місяців [11] та впливу ПКС на смертність цієї когорти хворих [11].

Наше дослідження продемонструвало, що у 62,9% ГД пацієнтів розвинувся ПКС, який асоціювався з вищим індексом коморбідності Чарлсона, більшою тривалістю лікування ГД, використанням тимчасового судинного доступу, нижчою адекватністю діалізу (Kt/V), анемією, підвищенням артеріального тиску, гіршим статусом харчування (CONUT), вищим рівнем системного запалення (CRP), нижчим рівнем вакцинації проти COVID-19 та тяжким перебігом гострого періоду хвороби. Отримані дані узгоджуються з результатами французького національного когортного до-

слідження [19] та результатами наших попередніх досліджень щодо факторів ризику ПКС у хворих на ХХН ВГД [4, 20, 21].

За результатами дворічного спостереження, кілька клінічних факторів було включено до багатофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса та визначено значущими детермінантами смертності після COVID-19. До них належать: старший вік, тривале лікування ГД, коморбідна патологія, білково-енергетична недостатність, тимчасовий судинний доступ, неадекватна діалізна доза, низький рівень гемоглобіну, хронічне запалення, недосягнення цільового рівня артеріального тиску, негативний вакцинальний статус та тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з необхідністю кисневої підтримки. Визначені нами фактори ризику постковідної смертності узгоджуються з рядом опублікованих досліджень щодо 30-денної [11, 17, 18], 90-денної [12, 22] та смертності ГД пацієнтів протягом року [11]. В цих роботах чоловіча стать, похилий вік, тимчасовий судинний доступ, низький рівень гемоглобіну, підвищення СРБ, діабет та інші коморбідні стани визнані факторами ризику постковідної смертності у ГД пацієнтів. Проте, найбільш значущий статистичний зв'язок з ризиком смертності протягом двох років у нашій когорті мав тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з необхідністю кисневої підтримки (HR 27,6; 95% ДІ 11,5; 65,8). Відповідно до отриманих нами результатів, Bouwmans et. al. нещодавно продемонстрували, що необхідність госпіталізації з приводу тяжкого перебігу COVID-19, є незалежним фактором ризику довготривалого ПКС з найбільшою кількістю симптомів, навіть у вакцинованих ГД пацієнтів [23]. Surme et. al. визначили, що потреба в госпіталізації у відділення інтенсивної терапії з приводу COVID-19 та інвазивна вентиляція легень асоціювалась зі збільшенням смертності протягом 1 року спостереження у загальній популяції хворих [24].

Викладені вище дані теоретично мали сприяти підвищенню ризику смертності у ГД пацієнтів з ПКС, оскільки його наявність статистично значущо асоціюється з різними негативними клінічними наслідками COVID-19, які можуть негативно впливати на якість та тривалість життя ГД пацієнтів [6, 12, 23]. Тим не менш, ми не знайшли достовірних відмінностей у рівні дворічної смертності між ГД пацієнтами з ПКС та без такого. Відсутність різниці можна пояснити кількома причинами. По-перше, питома вага перековідної коморбідності та адекватності ГД, можуть мати більше значення для рівня смертності, ніж наявність ПКС [3, 4, 20]. ГД пацієнти мають високий вихідний рівень коморбідних станів, таких як діабет, серцево-судинні захворювання та гіпертензія [25]. Діабет призводить до мікросудинних ускладнень, системного запалення та ураження легень незалежно від COVID-19 [26, 27], тоді як гіпертензія є незалежною причиною ризику серцево-судинних захворювань [28,

29]. Поєднання цих факторів у ГД пацієнтів є суттєвими детермінантами смертності і, відповідно, їх поєднанню з ПКС може істотно не змінювати і без того високий ризик смертності в цій когорті. По-друге, на відміну від загальної популяції, стан ГД пацієнтів регулярно монітується і встановлені порушення лікуються, що може зменшити потенційний вплив ПКС на смертність. Наприклад, легенева гіпертензія має значну поширеність (70%) у популяції пацієнтів з ПКС [30].

Оскільки рутинна клінічна практика щодо ведення ГД пацієнтів включає моніторинг і лікування серцево-судинних і легневих ускладнень, що, ймовірно, також може знижувати смертність. Насамкінець, наша когорта включала ГД пацієнтів, які вижили після гострої COVID-19 та характеризувалась достатньо низьким рівнем смертності (11,4%), що могло суттєво вплинути на результат. Подальші дослідження необхідні для визначення впливу ПКС на смертність ГД пацієнтів.

Це дослідження має кілька обмежень (систематичних похибок), які слід враховувати під час інтерпретації результатів. Хоча ми аналізували смертність протягом двох років, цього періоду може бути недостатньо для виявлення усіх можливих довготривалих наслідків ПКС. Для визначення факторів ризику смертності у дослідженні не враховувались соціально-економічний статус, медикаментозний супровід, комплаєнс і т.п., що також могло вплинути на отримані результати. Крім того, оцінка ПКС може бути суб'єктивною та залежати від індивідуальних оцінок пацієнтів, що могло вплинути на точність даних щодо діагностики ПКС.

Зазначені обмеження вказують на необхідність подальших досліджень за участі більшої когорти пацієнтів, з довшим періодом спостереження та врахуванням більшої кількості факторів для точного визначення впливу ПКС на смертність ГД пацієнтів.

#### **Висновки:**

1. У 62,9% хворих на ХХН ВГД сформувався ПКС.
2. Формування ПКС у ГД пацієнтів асоціювалось з вищим індексом коморбідності Чарлсона, більшою тривалістю лікування ГД, використанням тимчасового судинного доступу, нижчою адекватністю діалізу (Kt/V), анемією, підвищенням артеріального тиску, гіршим статусом харчування (CONUT), вищим рівнем системного запалення (СРБ), нижчим рівнем вакцинації проти COVID-19 та тяжким перебігом гострого періоду хвороби.
3. Детермінантами смертності у хворих на ХХН ВГД з ПКС були старший вік, тривале лікування ГД, коморбідна патологія, білково-енергетична недостатність, тимчасовий судинний доступ, неадекватна діалізна доза, низький рівень гемоглобіну, хронічне запалення, недосягнення цільового рівня артеріального тиску,

негативний вакцинальний статус та тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 з необхідністю кисневої підтримки.

4. Вакцинація та підтримання цільових рівнів показників моніторингу хворих на ХХН ВГД після COVID-19 мають вирішальне значення для покращення виживання цієї категорії хворих.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Робота виконана в рамках НДР «Вивчити механізми формування та визначити терапевтичні мішені постковідно-

го синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії» (реєстраційний номер дослідження 0122U000144).

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**Колесник М.О.:** ідея дослідження, керівництво роботою, рецензування та затвердження фінальної версії рукопису;

**Степанова Н.М.:** ідея дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, написання та літературне редагування рукопису;

**Остапенко Т.І., Снісар Л.М., Русев А.В., Шіфріс І.М.:** курація пацієнтів, формування та робота з базою даних.

### Література (References):

1. *Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, et al.* Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol.* 2021;52(2):98-107. doi: 10.1159/000514550.
2. *Ahbab E, Hasbal NB, Sevinc M, Basturk T, Sakaci T, Unsal A.* Factors Associated with Long-Term Survival in Maintenance Hemodialysis Patients: A 5-Year Prospective Follow-Up Study. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022;56(3):414-420. doi: 10.14744/SEMB.2022.76983.
3. *Tylicki L, Puchalska-Reglińska E, Tylicki P, Och A, Polewska K, Biedunkiewicz B, et al.* Predictors of Mortality in Hemodialyzed Patients after SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med.* 2022;11(2):285. doi: 10.3390/jcm11020285.
4. *Stepanova N, Korol L, Ostapenko T, Marchenko V, Belousova O, Snisar L, et al.* Pre-Infection Nutritional Status, Oxidative Stress, and One-Year-Long COVID Persistence in Patients Undergoing Hemodialysis: A Prospective Cohort Study. *Clin Pract.* 2024;14(3):892-905. doi: 10.3390/clinpract14030070.
5. *Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, et al; ERACODA Collaborators.* COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(11):1973-1983. doi: 10.1093/ndt/gfaa261.
6. *Och A, Tylicki P, Polewska K, Puchalska-Reglińska E, Parczewska A, Szabat K, et al.* Persistent Post-COVID-19 Syndrome in Hemodialyzed Patients-A Longitudinal Cohort Study from the North of Poland. *J Clin Med.* 2021;10(19):4451. doi: 10.3390/jcm10194451.
7. *Corrêa HL, Deus LA, Araújo TB, Reis AL, Amorim CEN, Gadelha AB, et al.* Phosphate and IL-10 concentration as predictors of long-covid in hemodialysis patients: A Brazilian study. *Front Immunol.* 2022;13:1006076. doi: 10.3389/fimmu.2022.1006076.
8. *Paneerselvam GS, Goh KW, Kassab YW, Farrukh MJ, Goh BH, Lua PL, et al.* Health-related quality of life of dialysis patients during early COVID-19 lockdowns: a snapshot from a public hospital in Malaysia. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:992870. doi: 10.3389/fmed.2023.992870.
9. *Segura-Ortí E, Martínez-Olmos FJ, Ródenas-Pascual Á, Guillem-Giménez E, Vercher-Narbona V, Piñón-Ruiz MJ, et al.* Impact of COVID-19 Pandemic on Health-Related Quality of Life and Physical Activity of Patients in Hemodialysis. *Healthcare (Basel).* 2022;10(11):2217. doi: 10.3390/healthcare10112217.
10. *Nadort E, Rijkers N, Schouten RW, Hoogeveen EK, Bos WJW, Vleming LJ, et al.* Depression, anxiety and quality of life of hemodialysis patients before and during the COVID-19 pandemic. *J Psychosom Res.* 2022;158:110917. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.110917.
11. *Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al.* Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *Clin Kidney J.* 2021;15(3):432-441. doi: 10.1093/ckj/sfab248.
12. *Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Gorgulu N, Tonbul HZ, Eren N, et al.* The Longitudinal Evolution of Post-COVID-19 Outcomes Among Hemodialysis Patients in Turkey. *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1393-1405. doi: 10.1016/j.ekir.2022.03.017.
13. *Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. *Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG, González P, González B, Mancha A, et al.* CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp.* 2005;20(1):38-45.
15. *Copur S, Berkkan M, Basile C, Tuttle K, Kanbay M.* Post-acute COVID-19 syndrome and kidney dis-

- eases: what do we know? *J Nephrol.* 2022;35(3):795-805. doi: 10.1007/s40620-022-01296-y.
16. Scholkmann F, May CA. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, «long COVID») and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, «post-COVIDvac-syndrome»): Similarities and differences. *Pathol Res Pract.* 2023;246:154497. doi: 10.1016/j.prp.2023.154497.
  17. Chawki S, Buchard A, Sakhi H, Dardim K, El Sakhawi K, Chawki M, et al. Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021;15(2):262-268. doi: 10.1093/ckj/sfab166.
  18. Guinsburg AM, Jiao Y, Bessone MID, Monaghan CK, Magalhães B, Kraus MA, et al. Predictors of shorter- and longer-term mortality after COVID-19 presentation among dialysis patients: parallel use of machine learning models in Latin and North American countries. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):340. doi: 10.1186/s12882-022-02961-x.
  19. Belkacemi M, Baouche H, Gomis S, Lassalle M, Couchoud C; REIN registry. Long-lasting clinical symptoms 6 months after COVID-19 infection in the French national cohort of patients on dialysis. *J Nephrol.* 2022;35(3):787-793. doi: 10.1007/s40620-022-01295-z.
  20. Stepanova N, Rysyev A, Snisar L. Hemodialysis dose and long-term COVID-19 outcomes – a retrospective cohort study. *Eur J Clin Exp Med.* 2024;22(1):107–116. doi: 10.15584/ejcem.2024.1.21.
  21. Stepanova N, Driianska V, Rysyev A, Ostapenko T, Kalinina N. IL-6 and IL-17 as potential links between pre-existing hypertension and long-term COVID sequelae in patients undergoing hemodialysis: a multicenter cross-sectional study. *Sci Rep.* 2024;14(1):4968. doi: 10.1038/s41598-024-54930-z.
  22. Lugon JR, Neves PDMM, Pio-Abreu A, do Nascimento MM, Sesso R; COVID-19 HD-Brazil Investigators. Evaluation of central venous catheter and other risk factors for mortality in chronic hemodialysis patients with COVID-19 in Brazil. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(1):193-199. doi: 10.1007/s11255-021-02920-9.
  23. Bouwmans P, Malahe SRK, Messchendorp AL, Vart P, Imhof C, Sanders JF, et al; RECOVAC Consortium. Post COVID-19 condition imposes significant burden in patients with advanced chronic kidney disease: A nested case-control study. *Int J Infect Dis.* 2024;142:106990. doi: 10.1016/j.ijid.2024.106990.
  24. Serkan S, Gulsah T, Osman FB, Hindirin T, Betul C, Meltem Y, et al. Risk Factors and Predictors of 1-year Overall Mortality in Patients with COVID-19. *Med Bull Haseki.* 2022;60(5):439-446. doi:10.4274/haseki.galenos.2022.8501.
  25. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Htay H, Jha V, Wainstein M, Johnson DW. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(6):378-395. doi: 10.1038/s41581-022-00542-7.
  26. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. *Rev Diabet Stud.* 2019;15:1-15. doi: 10.1900/RDS.2019.15.1.
  27. Demikhova N, Yarmolenko O, Teslyk T, Bumeister V, Prykhodko O, Dmytruk S. The remodeling of lung under the influence of alloxan-induced hyperglycemia. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2020;27(1):45-9. doi: 10.46389/rjd-2020-1008.
  28. Lee TY, Sadatsafavi M. Lung function as independent predictor of cardiovascular disease risk: implications for practice and policy. *Thorax.* 2024;79(3):196-197. doi: 10.1136/thorax-2023-221166.
  29. Sereda VG, Salmistu SS, Merisalu EP, Demikhov OI, Yezhova OO, Bokova SI, et al. Cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: management and life quality. *Azerbaijan Med J.* 2024;1:103–110. doi: 10.34921/amj.2024.1.016.
  30. Taha HA, Elshafey BI, Abdullah TM, Salem HA. Study of pulmonary hypertension in post-COVID-19 patients by transthoracic echocardiography. *Egypt J Bronchol.* 2023;17(1):27. doi: 10.1186/s43168-023-00201-w.



# 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****B. Todurov<sup>1,2</sup>, I. Shifris<sup>1,3</sup>, M. Todurov<sup>2</sup>, O. Zelenchuk<sup>1,2</sup>,  
S. Sudakevych<sup>1,2</sup>, S. Maruniak<sup>1,2</sup>, N. Yaschenko<sup>1,2</sup>**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.10

**Acute kidney injury in patients after aortic valve replacement: A single-center retrospective study**<sup>1</sup>SI “Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>SI “Shalimov’s National Scientific Center of Surgery and Transplantation NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

## Citation:

Todurov B, Shifris I, Todurov M, Zelenchuk O, Sudakevych S, Maruniak S, et al. Acute kidney injury in patients after aortic valve replacement: A single-center retrospective study. *Ukr J Nephrol Dial.* 2024;3(83):79-90. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.10.

**Abstract.** Currently, successful correction of aortic stenosis is achieved using both surgical and transcatheter techniques, each of which carries a risk of various complications, including acute kidney injury (AKI). This study aimed to assess the frequency and predictors of AKI in the postoperative period among patients with aortic valve stenosis, depending on the treatment method used.

**Methods.** This retrospective study included 126 patients with aortic valve stenosis who received treatment between 2018 and 2022 at the State Institution «Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine.» Based on the method of aortic stenosis correction, all patients were divided into two groups: the first group underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI group, n = 47), and the second group underwent aortic valve replacement with a biological prosthesis (BioAVR group, n = 52). The groups were compared based on preoperative, intraoperative, and early postoperative indicators. Acute kidney injury (AKI) was determined using the KDIGO criteria. Statistical analysis of the results was performed using the «MedCalc» program on a personal computer.

**Results.** Patients who underwent TAVI (Group 1) were significantly older ( $p=0.002$ ), had a 10.4% lower hemoglobin level ( $p=0.001$ ), and a higher EuroSCORE II operative risk score ( $p<0.001$ ) compared to those who underwent aortic valve replacement with a biological prosthesis (Group 2). Patients in Group 1 were 13.28% less likely to develop acute kidney injury in the early postoperative period than those in Group 2 ( $p=0.033$ ). According to the results of multivariate stepwise Cox analysis, the following independent predictors of AKI in the study cohort were identified with high and reliable predictive values of HR (Hazard Ratio): preoperative serum creatinine, duration of aortic cross-clamping, and the presence of diabetes (model  $\chi^2 = 24.045$ ,  $df=3$ ,  $p<0.0001$ ).

**Conclusions:** The incidence of AKI in the studied cohort was 9.10% and was more than 7 times higher in the BioAVR group compared to the TAVI group. Independent risk factors for the development of AKI were baseline serum creatinine, duration of aortic cross-clamping, and the presence of diabetes.

**Key words:** acute kidney injury, aortic stenosis, cardiopulmonary bypass, transcatheter aortic valve implantation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© B. Todurov, I. Shifris, M. Todurov, O. Zelenchuk, S. Sudakevych, S. Maruniak, N. Yaschenko, 2024.

Correspondence should be addressed to Stepan Maruniak:  
[maruniak.stepan@gmail.com](mailto:maruniak.stepan@gmail.com)

**Article history:**

Received May 02, 2024

Received in revised form

July 05, 2024

Accepted July 11, 2024



© Тодуров Б. М., Шіфріс І. М., Тодуров М. Б., Зеленчук О. В., Судакевич С. М.,  
Маруняк С. Р., Ященко Н. О., 2024

УДК: 616.61-008.6-036.11:616.132.3-089.844

Б.М. Тодуров<sup>1,2</sup>, І.М. Шіфріс<sup>1,3</sup>, М.Б. Тодуров<sup>2</sup>, О.В. Зеленчук<sup>1,2</sup>, С.М.Судакевич<sup>1,2</sup>,  
С.Р. Маруняк<sup>1,2</sup>, Н.О. Ященко<sup>1,2</sup>

## Гостре пошкодження нирок у хворих після протезування аортального клапана: ретроспективне дослідження одного центру

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,  
м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології  
ім. О.О Шалімова НАМН України», м. Київ, Україна

**Резюме.** На сьогодні, успішна корекція аортального стенозу проводиться з використанням як хірургічних, так і транскатетерних методик, які в свою чергу, не позбавлені різноманітних можливих ускладнень, одним з яких виступає гостре пошкодження нирок (ГПН). Метою роботи було оцінити частоту та визначити предиктори гострого пошкодження нирок в післяопераційному періоді у пацієнтів зі стенозом аортального клапана, залежно від застосованого методу хірургічного лікування.

**Методи.** До ретроспективного відкритого дослідження було включено 126 пацієнтів зі стенозом аортального клапана, які отримували лікування протягом 2018-2022 р.р. в клініці ДУ «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України». Залежно від способу корекції аортального стенозу усі пацієнти були розділені на 2 групи – перша група, у якій корекція аортального стенозу проводилась шляхом транскатетерної імплантації аортального клапана (група TAVI, n = 47) та друга група, у якій корекція аортального стенозу проводилась за рахунок протезування аортального клапана біологічним протезом (група БіоПАК, n = 52). Порівняння досліджуваних груп проводилося щодо показників передопераційного, інтраопераційного та раннього післяопераційного періоду. ГПН визначалось на основі KDIGO критеріїв. Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc».

**Результати.** Пацієнти, яким в подальшому проводили TAVI (Група 1), характеризувалися істотно старшим віком (p=0,002), на 10,4% достовірно нижчим рівнем гемоглобіну (p=0,001) та вищою оцінкою операційного ризику за EuroSCOREII (p<0,001) в порівнянні з пацієнтами, яким проводили протезування аортального клапана біологічним протезом (Група 2). У пацієнтів першої групи на 13,28% (p=0,033) достовірно рідше спостерігався розвиток ГПН в ранньому післяопераційному періоді в порівнянні з другою групою. За результатами мультиваріантного покрокового аналізу Кокса визначені високі та достовірні прогностичні значення HR (Hazard Ratio) для наступних незалежних предикторів розвитку ГПН у досліджуваній когорті: доопераційний сироватковий креатинін, тривалість перетискання аорти та наявність ЦД ( $\chi^2$  моделі = 24,045, ss=3, p < 0,0001).

**Висновки.** Частота ГПН у досліджуваній когорті становила 9,10% та була достовірно більш ніж у 7 разів вищою в групі БіоПАК порівняно з TAVI. Незалежними факторами ризику розвитку ГПН у досліджуваній когорті є вихідні значення сироваткового креатиніну, тривалість перетискання аорти та наявність ЦД.

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, аортальний стеноз, штучний кровообіг, транскатетерна імплантація аортального клапана.

**Вступ.** У XXI столітті суспільство досягло історичного максимуму симбіозу медицини та технологій. Найбільш затребуваний результат цієї взаємодії – це збільшення тривалості життя населення та покращення якості життя. Як наслідок, зросла епідеміологія вікових нозологій, прогноз яких, у свою чергу, значно посилює тяжку коморбідну патологію [1, 2]. Одним із таких захворювань у до-

рослих хворих є дегенеративний аортальний стеноз (АС) [3, 4].

На сьогодні є загальновідомим, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) є домінуючою причиною смерті у всьому світі [5]. Хвороби клапанного апарату серця у структурі ССЗ посідають третє місце після артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС). У Європейських країнах помірний аортальний стеноз зустрічається у 5% населення, важкий - у 3%, при цьому більш ніж у 50% хворих, на момент діагностики патології, відсутні будь-які скарги [6].

В даний час стеноз аортального клапана (АК) є клапанною патологією, що найбільш часто зустрічається у відділеннях кардіохірургічного профілю: Операції з метою корекції стенозу аортального

Степан Маруняк  
maruniak.stepan@gmail.com

клапана становлять від 10% до 22% оперативних втручань, що виконуються на відкритому серці [7]. Незважаючи на досягнення медичних технологій у галузі фармакологічної та генної терапії єдиним ефективним методом лікування аортального стенозу є протезування аортального клапана [8].

Водночас, незважаючи на вдосконалення хірургічної методики та конструкцій протезів клапанів серця, розширення обсягів анестезіологічного протоколу та методів штучного кровообігу, летальність при даному виді оперативного втручання у хворих старше 70 років залишається високою і сягає 15% [9, 10]. Окремого наголосу потребує той факт, що майже 30% хворим з критичним аортальним стенозом через тяжку коморбідну патологію, що визначає високий хірургічний ризик, зовсім відмовляють у проведенні операції на відкритому серці [11]. Для групи пацієнтів із високим хірургічним ризиком впровадження в практику методу внутрішньо аортальної балонної вальвулопластики (ВАБВП) у 80-х роках ХХ століття було єдиним, хоч і паліативним, методом лікування [12].

Дата 16 квітня 2002 року увійшла в історію кардіохірургії, як дата прориву в галузі лікування клапанних вад серця. Саме в цей день групою кардіохірургів під керівництвом Alain Cribier у Rouen (Франція) було вперше виконано транскатетерну імплантацію аортального клапана (ТАVI) з використанням балон розширювального клапана [13].

З тих пір поєднання потреби та технологічного розвитку ТАVI стала кращою процедурою лікування тяжкого АС в пацієнтів з високим та надмірним хірургічним ризиком для хірургічного протезування аортального клапана (ПАК), і на сьогодні вже є альтернативним методом для пацієнтів з середнім та низьким хірургічним ризиком [8, 14]. Завдяки серії знакових клінічних випробувань, в яких взяли участь понад 15 000 пацієнтів [включаючи вісім рандомізованих контрольованих досліджень (РКД)] з 2007 року процедура ТАVI була введена в рутинну практику в економічно розвинених країнах.

Проте, незважаючи на вищезгаданий успіх ТАVI, залишаються важливі проблеми для подальшої оптимізації процедури, зокрема зниження витрат та ризику ускладнень. Серед останніх увага дослідників прикута до проблеми підвищеного ризику розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН). Ряд досліджень демонструє, що частота ГПН в післяопераційному періоді при проведенні ТАVI коливається від 12% до 21% і пов'язана зі збільшенням 30-денної та 1-річної смертності пацієнтів [15-17]. Зокрема, у проспективному дослідженні з включенням 150 пацієнтів, яким було проведено ТАVI, Nuis RJ зі співав. повідомили про 30-денну частоту ГПН на рівні 19% [17].

До факторів ризику розвитку ГПН у пацієнтів після ТАVI, за результатами наявних досліджень, належать наявність цукрового діабету, серцево-су-

динних захворювань та передуюче оперативному втручання порушення функції нирок [15]. У багаточисловому дослідженні, в якому оцінювали 995 пацієнтів після ТАVI, ГПН розвивалося у 20,7% (n = 206) [17]. За результатами цього дослідження кількість доз перелитої крові була найсильнішим предиктором ГПН; другим і третім, за значущістю, прогнозонегативними факторами були серцево-судинні захворювання та серцева недостатність, відповідно. ГПН і кровотеча, що загрожувала життю, були незалежними предикторами 30-денної смертності, тоді як переливання крові, вихідна анемія та ГПН передбачали летальність після 30 днів [17].

В цілому слід зазначити, що для того, щоб ТАVI вважався конкурентоздатним в порівнянні з хірургічним протезуванням аортального клапана, він мав би як мінімум відображати не гірші результати смертності та частоти ускладнень в довгостроковій перспективі. В цьому контексті продовжується дискусія щодо мінімізації ризику ускладнень, в тому числі і гострого пошкодження нирок, залежно від хірургічної тактики лікування (обраного методу хірургічного втручання) АС.

Варто зазначити, що на сьогоднішній день в Україні питання визначення хірургічної тактики лікування хворих на АС, частоти та структури післяопераційних ускладнень, недостатньо досліджено та висвітлено. Наразі, в доступних джерелах інформації на теперішній час відсутні результати вітчизняних досліджень щодо аналізу частоти ГПН та факторів ризику виникнення зазначеного ускладнення у пацієнтів з АС залежно від обраного методу хірургічного втручання.

**Мета роботи:** оцінити частоту та визначити предиктори гострого пошкодження нирок в післяопераційному періоді у пацієнтів зі стенозом аортального клапана, залежно від застосовуваного методу хірургічного лікування.

**Матеріали та методи.** До ретроспективного відкритого дослідження було включено 126 пацієнтів зі стенозом аортального клапана, які отримували лікування протягом 2018-2022 р.р. в клініці ДУ «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», що є клінічною базою кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Дослідження було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду. Протокол дослідження було схвалено Комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика № 11 від 25.10.2022. Критеріями включення хворих у дослідження були: вік від 18 років, діагностований стеноз АК, що потребував корекції з застосуванням хірургічного протезування аортального клапана. Критеріями виключення вважались: вік менше 18 років, госпіталізація з будь-якої причини та/або ознаки інфекції на про-

тязі місяця, що передувало включенню в дослідження, поточне та попереднє застосування антибактеріальних лікарських засобів (1 місяць), лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади, кінцеві-стадії хронічної печінкової чи легеневої недостатності.

Загалом було відібрано історії хвороб 126 пацієнтів, які відповідали критеріям включення та яким проводили або транскатетерну імплантацію аортального клапана (TAVI) або хірургічне протезування аортального клапана (ХПАК) біологічним протезом, з них через відсутність необхідних даних 27 пацієнтів були виключені з дослідження (рис. 1).

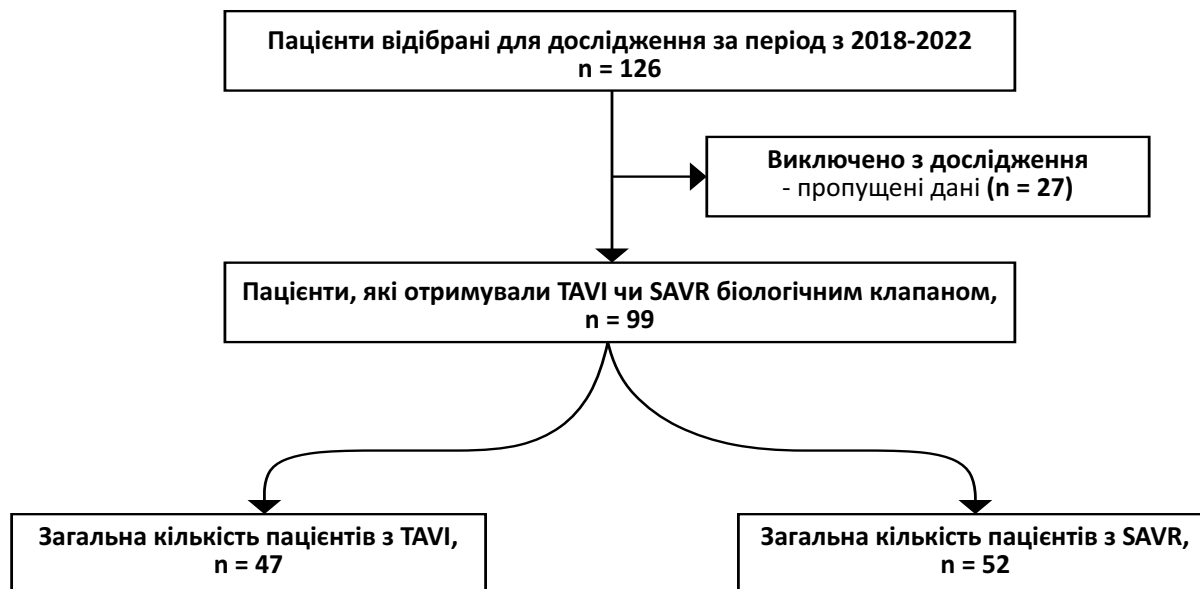


Рис. 1. Блок-схема дослідження.

З загального числа хворих, які увійшли до остаточного аналізу, жінок та чоловіків було 43 (43,4%) та 56 (56,6%), відповідно. Середній вік пацієнтів становив  $71,0 \pm 10,6$  років, причому мінімальний вік пацієнтів фіксувався на рівні 23 роки, максимальний – 86 років.

При візуальній оцінці наявності стенозу та/чи регургітації за даними ЕХО-КГ у 63 (63,6%) пацієнтів визначався аортальний стеноз, тоді як у решти 36 (36,4%) – комбінована аортальна вада з пе-

ревагою стенозу. За даними коронарографії серед пацієнтів, включених у дослідження, найчастіше спостерігався гемодинамічно значимий стеноз в басейні передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії у 7,07% випадках, рідше у басейні оглинаючої гілки лівої коронарної артерії (3,03%) чи у басейні правої коронарної артерії (3,03%).

Основні клініко-лабораторні показники обстеженої когорти хворих на початку дослідження надані в таблиці 1.

Таблиця 1

#### Загальна характеристика досліджуваної когорти (n = 99)

Клінічні характеристики		Лабораторні дані (M ± SD або Me [Q25; Q75])	
Показник	Значення	Показник	Значення
Ріст (см, M ± SD)	169 ± 12,7	Гемоглобін (г/л)	135,4 ± 19,2
Маса тіла (кг, M ± SD)	66 (42,31)	Сечовина, ммоль/л	9,86 ± 4,55
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> , M ± SD)	29,5 ± 4,14	Креатинін, мкмоль/л	106,7 ± 41,2
ФВ ЛШ, %	56,9 ± 10,1	Кліренс креатиніну	77,2 ± 26,8
Коморбідні стани (n /%)		Калій (ммоль/л)	4,8 ± 0,27
Артеріальна гіпертензія	90 / 90,9	Лактат, ммоль/л	1,38 ± 0,26
Аритмії	25 / 25,3	Глюкоза, ммоль/л	6,24 ± 2,02
Цукровий діабет (ЦД)	21 / 21,2	СРП (мг/л)	6,76 ± 1,2
Хронічна хвороба нирок	18 / 18,2	Загальний білок (г/л)	67,9 ± 7,1

Примітки: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ІМТ – індекс маси тіла.

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі, на підставі аналізу медичної документації хворих внесені дані щодо наявних, на момент включення в дослідження, коморбідних станів, результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, клінічні показники та інформація що стосується особливостей періопераційного періоду.

На другому етапі дослідження, залежно від способу корекції аортального стенозу усі пацієнти були розділені на 2 групи – перша група, у якій корекція аортального стенозу проводилась шляхом транскатетерної імплантації аортального клапана (група TAVI,  $n = 47$ ) та друга група, у якій корекція аортального стенозу проводилась за рахунок протезування аортального клапана біологічним протезом (група БіоПАК,  $n = 52$ ). З урахуванням способу корекції аортального стенозу проведено порівняння досліджуваних груп на передопераційному періоді стосовно демографічних та антропометричних показників, даних анамнезу, лабораторних даних, даних інструментальних досліджень; на інтраопераційному періоді: тривалість операції та перетискання аорти, об'єм крововтрати; в ранній післяопераційний період: тривалість штучної вентиляції легень та перебування у ВІТ.

Первинною кінцевою точкою дослідження було розвиток ГПН. Наявність ГПН визначалось відповідно до класифікації та критеріїв Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 року (збільшення сироваткового креатиніну на 26,5 мкмоль/л протягом 48 годин, або підвищення концентрації креатиніну в 1,5 рази і більше порівняно з вихідним рівнем (якщо такий відомий або передбачається, що це сталося протягом попередніх 7 днів), або об'єм сечі менше ніж 0,5 мл/кг/год за 6 годин) [18].

Лабораторні методи дослідження здійснювали за допомогою гематологічного автоматичного аналізатора Sysmex XS 500 (Японія), біохімічного автоматичного аналізатора Cobas Integra 400 (Німеччина) та аналізатора газів крові й електролітів ABL800 FLEX (Данія). Забір проб сироватки крові хворих здійснювали за декілька днів до операції та після проведення оперативного втручання.

Проведення Ехо-КГ передбачало одновимірне та двовимірне дослідження в режимі секторального сканування та спектральне доплерівське дослідження. Дослідження проводили з використанням апаратів «Aplio XG SSA-770A» фірми «Toshiba» (Японія), за участю секторальних датчиків частотою 2,5 – 5,0 МГц за 2 дні до операції та кожного дня після операції. Для інтраопераційного контролю параметрів серцевої діяльності використовувалась черезстравохідна Ехо-КГ.

Коронароангіографію проводили з використанням ангіографічних установок компанії «Siemens Axiom» (Німеччина) трансфеморальним доступом, рідше трансрадіальним. Після пункції

артерії проводили вентрикулографію за методикою S. Seldinger для аналізу показників скоротливості та об'ємних параметрів. Калькуляцію ступеня обструкції коронарних артерій проводили за рахунок розрахунку відношення ширини максимального звуження просвіту в зоні ураження до ширини просвіту «неураженої» частини судини, розташованої дистальніше безпосереднього місця обструкції, що виражалось у відсотках. Гемодинамічно значущим стенозом вважався стеноз > 50% просвіту коронарної артерії.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc», Ostend, Belgium (версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл. За умов нормального розподілу дані надані як середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD), медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q25; Q75] - у разі розподілу, що відрізняється від нормального. Показники якісних ознак наведено у вигляді абсолютних і відносних частот. Достовірність відмінностей оцінювали за загальноприйнятими у варіаційній статистиці критерієм Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U- критерієм Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального), критерій  $\chi^2$ . Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$  МакНемара.

Для встановлення предиктивних властивостей досліджуваних показників був застосований уніваріантний та мультіваріантний Cox регресійний статистичний аналіз, за результатами якого визначали коефіцієнт ризику (HR) розвитку ГПН. Статистично значущі фактори, отримані за допомогою уніваріантного аналізу, використовували як коваріати в багатофакторній моделі пропорційних ризиків Кокса. Фактори, що залишалися значущими у багатофакторному аналізі, інтерпретували як незалежні предиктори ГПН у хворих на АС. Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості  $P \leq 0,05$ . З метою визначення критичних рівнів безперервних числових параметрів найбільш значимих факторів ризику ГПН виконувався ROC-аналіз з визначенням площі ROC-кривої та оцінкою чутливості та специфічності. Усі тести були двосторонніми; для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при  $P < 0,05$  [19].

**Результати.** Основні вихідні демографічні, антропометричні, клінічні, лабораторні та інструментальні показники хворих в групах, що підлягали аналізу надані в таблиці 2.

Таблиця 2

## Порівняльна характеристика пацієнтів дослідних груп на момент включення в дослідження (n = 99)

Показник	Перша група (n = 47)	Друга група (n = 52)	p-значення
<b>Демографічні та антропометричні характеристики</b>			
Вік (роки, M ± SD)	74,4±9,12	67,9±11,0	0,002
Стать, чол (n/%)	22 (46,8)	34 (65,4)	0,097
Маса тіла (кг, M ± SD)	84,4±18,0	84,5±17,5	0,980
Ріст (см, M ± SD)	167±15,8	170±9,12	0,245
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> , M ± SD)	30,3±4,25	29,2±4,01	0,188
<b>Клінічні дані</b>			
ФВ ЛШ (% , M ±SD)	57,5±8,22	56,4±11,7	0,592
Оцінка операційного ризику за EuroSCOREII (% , M ±SD)	11,2±7,2	5,08±2,18	<0,001
АГ, (n /%)	44 (93,6)	46 (88,5)	0,380
ІМ а внамнезі (n /%)	2 (4,26)	1 (1,92)	0,515
Аритмії (n /%)	16 (34,0)	9 (17,3)	0,057
ЦД (n /%)	10 (21,3)	11 (21,2)	0,997
ЦВЗ (n /%)	8 (17,0)	8 (15,4)	0,829
ХХН (n /%)	5 (10,6)	13 (25,0)	0,065
ХОЗЛ (n /%)	5 (10,6)	4 (7,69)	0,617
ЗПС (n /%)	10 (21,3)	7 (13,5)	0,307
Інф. міокардит в анамнезі, (n/%)	2 (4,26)	0 (0,00)	0,135
<b>Лабораторні дані, M ± SD або Me [Q25; Q75]</b>			
Гемоглобін, г/л	125±18,4	138±19,5	0,001
Креатинін, мкмоль/л	88,0 [36,0;146]	94,5 [56,0;159]	0,164
Сечовина, ммоль/л	6,60 [3,30;10,4]	7,25 [3,60;11,5]	0,630
Глюкоза, ммоль/л	6,01±1,81	6,44±2,20	0,292
Лактат, ммоль/л	1,40±0,31	1,36±0,20	0,443

*Примітки:* АГ – артеріальна гіпертензія, ІМ – інфаркт міокарда, Інф. – інфекційний, ЦД – цукровий діабет, ЦВЗ – церебро-васкулярні захворювання, ХХН – хронічна хвороба нирок, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, ЗПС – захворювання периферичних судин.

Як наочно демонструють дані Таблиці 2 на початку дослідження пацієнти, яким в подальшому проводили TAVI (Група 1), характеризувалися істотно старшим віком (p=0,002), на 10,4% достовірно нижчим рівнем гемоглобіну (p=0,001) та вищою оцінкою операційного ризику за EuroSCOREII (p<0,001) в порівнянні з па-

цієнтами, яким проводили протезування аортального клапана біологічним протезом (БіоПАК, Група 2).

Водночас, порівняння показників, що підлягали аналізу в інтраопераційному та ранньому післяопераційному періоді, демонструють дещо іншу спрямованість (табл. 3).

Таблиця 3

## Порівняльна характеристика інтраопераційного та післяопераційного періоду в досліджуваних групах (n = 99)

Показник	Перша група (n = 47)	Друга група (n = 52)	p-значення
<b>Інтраопераційний період</b>			
Тривалість оперативного втручання (хв, M ±SD)	70,22±22,95	172,17±49,95	<0,001
Час перетискання аорти хв/%)	-	58,8±20,9	-
Об'єм крововтрати (мл, M±SD)	91,7±33,4	259,9±70,1	<0,001

Продовження таблиці 3

Показник	Перша група (n = 47)	Друга група (n = 52)	p-значення
<b>Ранній післяопераційний період</b>			
Тривалість штучної вентиляції легень, (год, Me [Q25; Q75])	5,00 [1,00;16]	5,00 [3,00;18,0]	0,711
Тривалість перебування у ВІТ (дні, M ±SD)	2,30 ± 0,42	3,15 ± 0,71	<0,001
<b>Лабораторні дані в ранньому післяопераційному періоді, M ± SD або Me [Q25; Q75]</b>			
Гемоглобін, г/л	112±9,2	101±10,1	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	95,0 [77,0;132]	123,0[86,0;232,5]	0,018
Сечовина, ммоль/л	7,3 [6,3;8,9]	10,8 [7,2;12,0]	0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,73±1,77	6,88±2,12	0,669
Лактат, ммоль/л	1,56±0,22	1,49±0,23	0,126

Аналіз інтраопераційних показників дозволив констатувати, що у пацієнтів першої групи, порівняно з пацієнтами другої, тривалість оперативного втручання та об'єм крововтрати виявлялась нижчими у 2,46 (p<0,001) та 2,44 рази (p<0,001), відповідно. Окрім того, зважаючи на необхідність роботи на ізольованому серці у пацієнтів другої групи проводили перехресне перетискання аорти, середня тривалість якого становила 58,8±20,9 хв, тоді як у пацієнтів першої групи в перетисканні аорти була відсутня потреба.

Аналіз раннього післяопераційного періоду також дозволив виявити ряд достовірних відмінностей в групах, що підлягали аналізу. Зокрема, середня тривалість перебування у ВІТ виявлялась достовірно, на 36,9%, нижчою у пацієнтів першої групи в порівнянні з пацієнтами другої групи

(p<0,001). Варто наголосити, що і сироваткові рівні креатиніну та сечовини в перші дві доби після втручання, також були достовірно нижчими в групі TAVI порівняно з групою БіоПАК. Водночас, у пацієнтів першої групи через добу після хірургічного втручання спостерігався на 8,4% (p=0,001) вищий рівень гемоглобіну, тоді як вихідні значення даного показника виявлялись істотно нижчими в порівнянні з другою групою (p<0,001).

В той же час, у пацієнтів першої групи на 13,28% (p=0,033) достовірно рідше спостерігався розвиток гострого пошкодження нирок в ранньому післяопераційному періоді в порівнянні з другою групою, причому варто наголосити, що лише у одному випадку (1,92%) у пацієнта другої групи виникла потреба у застосуванні лікування методами замісної ниркової терапії (табл. 4).

Таблиця 4

## ГПН у ранньому післяопераційному періоді

Групи	ГПН		N	χ <sup>2</sup>	p-значення
	Так	Ні			
Перша група	1 (2,12%)	46 (97,88%)	47	2,43	0,033
Друга група	8 (15,4%)	44 (84,6%)	52		

Тобто первинна кінцева точка, протягом госпіталізації, була досягнута 9 (9,1%) пацієнтами з АС.

Подальший аналіз дозволив встановити, що шанси розвитку ГПН у пацієнтів другої групи достовірно, більш ніж в 8 разів вищі, ніж у пацієнтів першої групи (OR – 8,3636, 95% ДІ: 1,0043 – 69,6494; p= 0,0495). Отримані статистично значущі

відмінності, на нашу думку, потребували визначення факторів, що зумовили розвиток ГПН. З метою визначення факторів ризику ГПН в досліджуваній когорті за допомогою регресійного аналізу ризиків Кокса були проаналізовані демографічні, клінічні та доопераційні лабораторні характеристики пацієнтів, показники інтраопераційного та раннього післяопераційного періодів (табл. 5).

Таблиця 5

**Результати уніваріабельного регресійного аналізу Кокса для оцінки ризику розвитку ГПН протягом терміну госпіталізації**

Показник	HR	95% ДІ	p-значення
Вік, роки	0,9645	0,9231 - 1,0077	0,1062
Стать (жіноча проти чоловічої)	1,0153	0,2265 - 4,5501	0,9842
Креатинін, мкмоль/л	1,0066	1,0021 - 1,0110	0,0035
Гемоглобін, г/л	0,9784	0,9463 - 1,0117	0,2004
Глюкоза, ммоль/л	1,1749	0,9275 - 1,4883	0,1815
Сечовина, ммоль/л	1,0129	0,9535 - 1,0760	0,6767
Кліренс креатиніну, мл/хв	1,0062	0,9859 - 1,0271	0,5510
Лактат, г/л	0,5989	0,0348 - 9,3063	0,7240
Крововтрата, мл	1,1214	1,0654 - 1,1567	0,0344
Тривалість операції, хв	1,0148	1,0058 - 1,0238	0,0012
Час перетискання аорти, хв	1,0386	1,0094 - 1,0686	0,0091
Тривалість ШВЛ, години	0,9859	0,9163 - 1,0608	0,7035
Тривалість перебування у ВІТ, дні	0,9750	0,7251 - 1,3109	0,8667
ЦД (так проти ні)	3,0031	1,3383 - 6,7390	0,0077
ХХН (так проти ні)	2,5247	1,1313 - 5,6345	0,0238

Примітки. ЦД – цукровий діабет, ХХН – хронічна хвороба нирок.

За результатами уніваріабельного регресійного аналізу Кокса встановлено, що незалежними факторами ризику розвитку ГПН у досліджуваній когорті є сироватковий креатинін, об'єм крововтрати

під час оперативного втручання, тривалість операції, час перетискання аорти, наявність коморбідних станів – ЦД та ХХН (рис. 2).

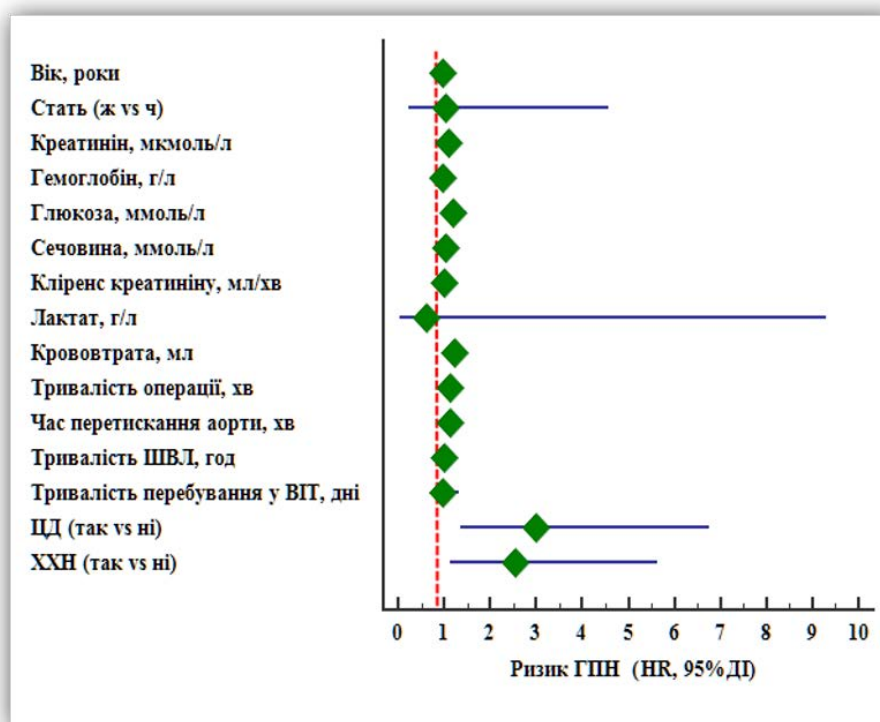


Рис. 2. Коефіцієнти ризику ГПН.

При подальшому аналізі статистично значущі коваріати були проаналізовані з використанням

мультиваріантної регресійної моделі Кокса. Отримані результати наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

### Результати мультиваріантного покрокового регресійного аналізу Кокса для оцінки предикторів досягнення первинної кінцевої точки дослідження

Показник	HR	95% ДІ	p-значення
Креатинін, мкмоль/л	1,0047	1,0000 - 1,0095	0,0500
Час перетискання аорти, хв	1,0248	1,0097 - 1,0401	0,0012
ЦД (так проти ні)	4,2976	2,2238 - 8,3054	<0,0001

За результатами мультиваріантного покрокового аналізу Кокса визначені високі та достовірні прогностичні значення HR (Hazard Ratio) для наступних незалежних предикторів розвитку ГПН у досліджуваній когорті: доопераційний сироватковий креатинін, тривалість перетискання аорти та наявність ЦД ( $\chi^2$  моделі = 24,045,  $ss=3$ ,  $p < 0,0001$ ). Інші незалежні зміни, що були використані в якос-

ті потенційних факторів ризику ГПН (об'єм крововтрати під час втручання, тривалість операції, наявність ХХН) не включені до моделі, та відповідно, не мають прогностичного значення.

Залежність між ризиком розвитку ГПН та безперервними числовими змінними, що увійшли до моделі, відображена на рис. 3.

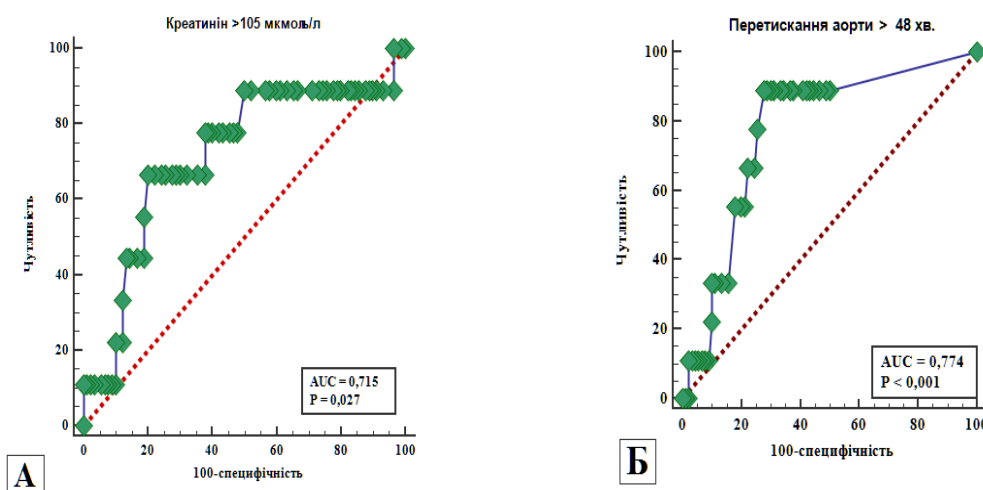


Рис. 3. ROC-криві визначення критичних значень креатиніну сироватки крові (А) та тривалості перетискання аорти (Б) для прогнозу ризику ГПН у пацієнтів зі стенозом аортального клапана.

**Результати.** ROC-аналізу демонструють, що за оцінкою чутливості та специфічності для виникнення ГПН критичними були передопераційний рівень сироваткового креатиніну понад 105 мкмоль/л (AUC= 0,715; 95% ДІ: 0,615 - 0,801; чутливість= 66,67 %; 95% ДІ: 29,9 - 92,5; специфічність = 80,00%; 95% ДІ: 70,2 - 87,7;  $p = 0,0270$ ) та час перетискання аорти під час оперативного втручання понад 48 хвилин (AUC= 0,774; 95% ДІ: 0,679 - 0,852; чутливість = 88,89 %; 95% ДІ: 51,8-99,7; специфічність = 72,22%; 95% ДІ: 61,8 - 81,1;  $p = 0,0003$ ).

За даними індивідуального аналізу, зважаючи на клінічну значимість ГПН у пацієнтів кардіохірургічного профілю, було визначено, що рівні креатиніну > 105 мкмоль/л в передопераційному періоді були наявні в 13 (27,66%) та 17 (32,7%) пацієнтів групи 1 та групи 2 ( $p = 0,5877$ ), відповідно. До цього

слід додати, що ГПН розвинулось майже у половини пацієнтів з ЦД ( $n=5/ 45,45\%$ ) другої групи та лише у 10,0% ( $n=1$ ) пацієнтів групи 1 ( $p = 0,0796$ ). Проте перетискання аорти, відповідно до хірургічного протоколу, проводилося лише в пацієнтів групи БіоПАК. Тобто, вплив тривалості перетискання аорти під час оперативного втручання на розвиток ГПН, встановлений для досліджуваної когорти в цілому, фактично реалізується лише за рахунок групи 2. Останнє, з найбільшою ймовірністю, і зумовлює достовірне збільшення як частоти (в 7,26 рази), так і шансів (в 8,36 рази) розвитку ГПН у пацієнтів групи БіоПАК порівняно з пацієнтами групи TAVI.

**Обговорення.** Наше дослідження показало, що частота гострого пошкодження нирок у досліджуваній когорті становила 9,10%, причому пацієнти, яким проводилось транскатетерне протезування

аортально клапана характеризувалися достовірно рідшим розвитком гострого пошкодження нирок в ранньому післяопераційному періоді в порівнянні з пацієнтами, у яких протезування аортального клапана здійснювалося хірургічним шляхом, а незалежними факторами ризику розвитку ГПН у досліджуваній когорті виступали доопераційний сироватковий рівень креатиніну, тривалість перетискання аорти та наявність ЦД.

На нашу думку, така різниця між групами дослідження щодо виникнення ГПН в першу чергу обумовлена застосуванням штучного кровообігу у групі пацієнтів, де проводилася корекція аортального клапана хірургічним шляхом. Так, за даними ряду досліджень ГПН вважається одним з найчастіших ускладнень пов'язаних зі штучним кровообігом під час кардіохірургічних втручань [20]. Залежно від різних класифікацій частота даного ускладнення після кардіохірургічного втручання коливається від 5 до 43%, з них від 1 до 7% потребують замісної ниркової терапії [21]. Навіть невелике підвищення (0,3–0,5 мг/дл) сироваткового креатиніну (serum creatinines – sCr) після операції на серці може бути незалежно пов'язане зі значним підвищенням 30-денної летальності [22]. У свою чергу тяжке ГПН, що вимагає застосування замісної ниркової терапії, пов'язане з 3-8-кратною летальністю та тривалішим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії [23].

Як показали Lannemug L та співав. під час штучного кровообігу за рахунок гемодилуції та вазоконстрикції знижується доставка кисню у нирках більш як на 20%, тоді як швидкість клубочкової фільтрації та споживання кисню нирками залишаються незмінними, причому екстракція кисню нирками збільшується до 45 %, що вказує на невідповідність потреби/постачання кисню нирками [24]. Надалі завдяки своєму унікальному кровопостачанню gfhly[svf нирки переходить у стан гіпоксії в умовах прогресуючої гострої анемії набагато раніше, ніж шлунково-кишковий канал чи серце, що веде до розвитку ГПН [25].

Що стосується пацієнтів з TAVI, то за даними досліджень частота розвитку ГПН у даній когорті досягає 15% [26]. У нашому ж дослідженні частота ГПН у пацієнтів з TAVI складала 2,12%, що істотно нижче літературних даних. На нашу думку, можливою причиною було те, що група пацієнтів, включена у їх дослідження, обтяжена більшою кількістю супутніх захворювань, таких як захворювання периферичних судин та постійна форма фібриляції передсердь, які за даними Nijenhuis VJ та співав. є незалежними предикторами розвитку ГПН після TAVI [27].

Також до факторів ризику ГПН у пацієнтів після TAVI за даними ряду досліджень належать похилий вік, наявність хронічної хвороби нирок, цукрового діабету, впливу рентгеноконтрастних речовин для візуалізації та позиціонування протеза аортально-

го клапана, гіпотензії та мікроемболізація [28, 29]. Отримані дані в попередніх дослідженнях збігаються з нашими результатами, згідно з якими доопераційний сироватковий рівень креатиніну та наявність цукрового діабету асоціювалися з ГПН у пацієнтів зі стенозом аортального клапана після TAVI.

Проведене дослідження має певні обмеження. Дослідження проведено як одноцентрове, дані якого не можуть бути в повному обсязі репрезентовані на популяцію України з огляду на особливості практики кожного окремого кардіохірургічного центру. Водночас, за результатами дослідження, проведеного на достатньому клінічному матеріалі, вперше в Україні визначена частота та опрацьовано метод оцінки ризику гострого пошкодження нирок при проведенні оперативного втручання з приводу аортального стенозу.

Загалом, поточне дослідження, наскільки нам відомо, не має аналогів в Україні та є першим в якому проведений аналіз частоти та факторів ризику розвитку ГПН у пацієнтів з АС залежно від хірургічної тактики лікування (TAVI vs БіоПАК).

**Висновки.** Частота ГПН у досліджуваній когорті становила 9,10% та була достовірно більш ніж у 7 разів вищою в групі БіоПАК порівняно з TAVI. Результати дослідження дозволили констатувати, що незалежними предикторами ГПН при проведенні протезування аортального клапа з приводу стенозу є: передопераційний сироватковий рівень креатиніну понад 105 мкмоль/л, наявність цукрового діабету та тривалість перетискання аорти понад 48 хв. Отримані в ході поточного дослідження дані дозволяють виокремити групи ризику пацієнтів щодо ризику розвитку гострого пошкодження нирок серед осіб, які потребують втручання з метою корекції аортального стенозу.

**Конфлікт інтересів.** Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості під час виконання роботи та написання статті.

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**Тодуров Б.М.:** проведення хірургічної корекції аортального клапана, розробка дизайну дослідження, формування цілісного тексту;

**Шіфріс І.М.:** курація пацієнтів з ГПН, статистичний аналіз даних, інтерпретація та узагальнення результатів, оформлення тексту;

**Тодуров М.Б.:** проведення хірургічної та транскатетерної корекції аортального клапана, ідея статті, аналіз даних, формування цілісного тексту;

**Зеленчук О.В.:** проведення хірургічної та транскатетерної корекції аортального клапана, аналіз літератури, інтерпретація та узагальнення результатів, оформлення тексту роботи та підготовка до друку;

**Судакевич С.М.:** проведення штучного кровообігу під час корекції аортального стенозу, аналіз літератури, інтерпретація та узагальнення результатів;

**Маруняк С.Р.:** проведення штучного кровообігу під час корекції аортального стенозу, проведення замісної ниркової терапії, оформлення тексту роботи та підготовка до друку;

**Яценко Н.О.:** ведення пацієнтів з аортальним стенозом, що потребує корекції до та після втручання, формування цілісного тексту.

### Література (References):

1. Bhugra D, Ventriglio A. Disease, illness, phenomenology and narratives. *Int J Soc Psychiatry*. 2024;70(3):413-414. doi: 10.1177/00207640241247312.
2. Shifris I, Korol L, Krasiuk E, Dudar S. Activation of oxidative stress, comorbidity and survival of end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2021; 4(72): 67-77. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09.
3. Génèreux P, Sharma RP, Cubeddu RJ, Aaron L, Abdelfattah OM, Koulogiannis KP, et al. The Mortality Burden of Untreated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 82(22):2101-2109. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.796.
4. Dweck MR, Loganath K, Bing R, Treibel TA, McCann GP, Newby DE, et al. Multi-modality imaging in aortic stenosis: an EACVI clinical consensus document. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(11):1430-1443. doi: 10.1093/ehjci/jead153.
5. Agusti A, Böhm M, Celli B, Criner GJ, Garcia-Alvarez A, Martinez F, et al. GOLD COPD DOCUMENT 2023: a brief update for practicing cardiologists. *Clin Res Cardiol*. 2024; 113(2):195-204. doi: 10.1007/s00392-023-02217-0.
6. Ostrominski JW, Arnold SV, Butler J, Fonarow GC, Hirsch JS, Palli SR, et al. Prevalence and Overlap of Cardiac, Renal, and Metabolic Conditions in US Adults, 1999-2020. *JAMA Cardiol*. 2023; 8(11):1050-1060. doi: 10.1001/jamacardio.2023.3241.
7. Zaidi M, Premkumar G, Naqvi R, Khashkhusha A, Aslam Z, Ali A, et al. Aortic valve surgery: management and outcomes in the paediatric population. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(10):3129-3139. doi: 10.1007/s00431-021-04092-1.
8. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019; 380 (18):1706-1715. doi: 10.1056/NEJMoa1816885.
9. Gleason T, LeMaire SA, Martens A, Chen EP. Discussion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(2):336-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.076.
10. Salaun E, Pibarot P, Rod s-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Procedure and Outcomes. *Cardiol Clin*. 2020;38(1):115-128. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.007.
11. Liu Z, Kidney E, Bem D, Bramley G, Bayliss S, de Belder MA, Cummins C, Duarte R. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196877. doi: 10.1371/journal.pone.0196877.
12. Jung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714-2720. doi: 10.1093/eurheartj/ehi471.
13. Baumgartner H, DeBacker J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, et al. ESCS scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554.
14. Shen Y, Zhang H, Zhang L, Li H, Mao H, Pei Y, Jing Z, Lu Q. Transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable valve: Analysis of initial experience in China. *Herz*. 2018;43(8):746-751. doi: 10.1007/s00059-017-4622-x.
15. Khawaja MZ, Thomas M, Joshi A, Asrress KN, Wilson K, Bolter K, et al. The effects of VARC-defined acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the Edwards bioprosthesis. *Journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012; 8(5):563-70. doi:10.4244/EIJV8I5A87.
16. Saia F, Ciuca C, Taglieri N, Marrozzini C, Savini C, Bordonni B, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and clinical outcome. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):1034-1040. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.029.
17. Nuis RJ, Rodés-Cabau J, Sinning JM, van Garsse L, Kefer J, Bosmans J, et al. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5 (5):680-688. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971291.
18. KDIGO Clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. [Internet]. 2012; 2(1):138. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>.
19. Antomonov M.Iu. Matematychna obrobka i analiz medyko-biologichnykh danykh. Kyiv: Medinform, 2018. 579 s. [In Russian].

20. *Vives M, Hernandez A, Parramon F, Estanyol N, Pardina B, Muñoz A, et al.* Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:153-166. doi: 10.2147/IJNRD.S167477.
21. *Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, Hobson C, Koyner JL, Shaw A, et al.* Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):e008834. doi: 10.1161/JAHA.118.008834.
22. *Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(6):1597-605. doi: 10.1097/01.asn.0000130340.93930.dd.
23. *Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP.* Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005;67:1112-1119. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00177.x.
24. *Lannemyr L, Bragadottir G, Krumbholz V, Redfors B, Sellgren J, Ricksten SE.* Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2017;126(2):205-213. doi: 10.1097/ALN.0000000000001461.
25. *van Bommel J, Siegemund M, Henny ChP, Ince C.* Heart, kidney, and intestine have different tolerances for anemia. *Transl Res.* 2008;151(2):110-7. doi: 10.1016/j.trsl.2007.11.001.
26. *Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, Perrino C, Capranzano P, Barbanti M, et al.* Impact of post-operative acute kidney injury on clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of 5,971 patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(3):518-27. doi: 10.1002/ccd.25867.
27. *Nijenhuis VJ, Peper J, Vorselaars VMM, Swaans MJ, De Kroon T, Van der Heyden JAS, et al.* Prognostic Value of Improved Kidney Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 2018;121(10):1239-1245. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.049.
28. *Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Goto S-N, Umemoto T.* Incidence, predictors, and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: a summary of contemporary studies using Valve Academic Research Consortium definitions. *Int J Cardiol* 2013;168:1631-1635. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.273.
29. *Gebauer K, Diller G-P, Kaleschke G, Kerckhoff G, Malyar N, Meyborg M, et al.* The risk of acute kidney injury and its impact on 30-day and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Nephrol* 2012;2012:483748. doi: 10.1155/2012/483748.

## ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В “УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ”

У зв'язку з індексуванням журналу міжнародними пошуковими системами та підвищенням вимог до оформлення наукового матеріалу, редколегія формалізує вимоги до видання для ефективного розповсюдження матеріалів у світовій мережі Інтернет та приєднання до міжнародних наукових баз даних.

Правила для авторів складені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються у біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), які сформульовані Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors) та містяться на ресурсі ICMJE.org.

### ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

1. Точка зору
2. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги
3. Оригінальні наукові роботи
4. Школа нефролога
5. Редакційна інформація, інформація про наукові форуми, коментарі, рецензії, знаменні дати.

Перший розділ. В цьому розділі друкуються статті, які відображають точку зору на конкретну проблему автора чи авторів.

Другий розділ висвітлює можливі шляхи покращення організаційної складової діяльності нефрологічної служби в Україні на всіх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги та її економічний аналіз.

У третьому розділі розміщуються статті, які знайомлять з результатами оригінальних досліджень.

Розділ “Школа нефролога” друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

Останній розділ інформує про основні науково-практичні події, публікує рецензії, редакційну інформацію і т.п.

**Рукопис разом з дозволом на його використання направляється до редакції тільки в електронному варіанті через он-лайн систему, яка міститься на сайті журналу. У редакції здійснюється двостороннє сліпе (анонімність рецензента та автора) наукове рецензування і літературне редагування статей.**

**Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням**

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

До публікації приймаються оригінальні роботи, огляди літератури, лекції, короткі повідомлення, рекомендації практичним лікарям, опис випадків з практики, інформація про наукові форуми.

Редакція не приймає раніше опубліковані роботи або статті, прийняті до друку в інших виданнях.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами. Файл зі статтею представляти у форматі Microsoft Word (розширення \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

### ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
2. Назва статті англійською мовою;
3. Назва установи та організації, в якій працюють автори англійською мовою;
4. Резюме статті англійською мовою;
5. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) англійською мовою;
6. УДК;
7. Ініціали та прізвища авторів мовою, якою написана стаття;
8. Назва статті (мовою оригіналу);
9. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто (мовою статті);
10. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті;
11. Резюме мовою статті;
12. Текст статті;
13. Розкриття потенційних конфліктів інтересів;
14. Інформація про внесок кожного учасника;
15. Список використаних джерел під назвою «Література (References)», оформлений відповідно до стандарту Vancouver style;
16. Відомості про відповідального автора: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

**Формат тексту рукопису.** Текст статті друкується шрифтом Times New Roman, розмір 14 pt, з полуторним міжрядковим інтервалом. Відступи з кожного боку сторінки 2 см. На всі ілюстрації, графіки і таблиці мають бути посилання в тексті.

Виділення в тексті можна робити курсивом або напівжирним шрифтом, НЕ підкресленням. З тексту слід видалити всі перенесення, повторювані пропуски, зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word “знайти і замінити”).

Файл з текстом статті містить всю інформацію для публікації, у тому числі рисунки і таблиці після їх першого згадування.

**Структура рукопису** має відповідати наведеному шаблону (залежно від типу роботи).

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

**Автори.** Прізвище авторів вказувати після ініціалів (**О. С. Іванов, С. І. Петров**), жирним шрифтом, мовою оригіналу та англійською мовою, вирівнювання за центром. ПІБ авторів англійською необхідно вказувати відповідно з закордонним паспортом, або як в раніше опублікованих зарубіжних журнальних статтях. Авторі, які публікуються вперше і не мають закордонного паспорта, мають скористатися стандартом транслітерації КМУ—2010.

Багато додати посилання на власні офіційні інтернет сторінки автора(ів) (<https://.....>), Scopus ID, Researcher ID або ORCID ID для розміщення гіперпосилання на сайті журналу та pdf-версії статті.

**Назва статті** англійською мовою та мовою оригіналу розміщується за центром після прізвищ авторів жирним шрифтом («**Оцінка резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД СТ. та підходи до її збереження**»). Англійська назва має бути грамотною з точки зору англійської мови та повністю відповідати україно/російськомовній назві за змістом.

**Установа.** Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому реєстрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

**Реферат** (якщо робота оригінальна) має бути структурованим: мета, матеріали і методи, результати, висновки. Реферат має повністю відповідати змісту роботи, **обсяг тексту не менше 1 800 знаків** (з пропусками). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно, але з таким самим обсягом.

Англійська версія резюме статті за змістом і структурою (Aim, Methods, Results, Conclusions) повністю відповідає україно/російськомовній.

**Ключові слова.** Необхідно вказати ключові слова — від 3 до 10 для індексування статті в пошукових системах. Ключові слова повністю відповідають українською/російською та англійською мовою. Для вибору ключових слів англійською використовують тезаурус Національної медичної бібліотеки США (Medical Subject Headings — MeSH).

**Текст статті** (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки.

**Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.**

#### **Розкриття потенційних конфліктів інтересів**

Автори повинні розкривати всі відносини або інтереси, які можуть мати прямий або потенційний вплив чи надати упередженість в роботі. Хоча автор, можливо, не відчуває, що існує який-небудь конфлікт, розкриття відносин і інтересів забезпечує більш повний і прозорий процес, що призводить до точної і об'єктивної оцінки роботи.

Усвідомлення реального або передбачуваного конфлікту інтересів — це перспектива, на яку мають право читачі. Це не означає, що фінансові відносини з організацією, яка спонсорувала дослідження або компенсацію, отриману за консультаційну роботу є недоречними.

Приклади потенційних конфліктів інтересів, які прямо або побічно пов'язані з дослідженням, можуть включати, але не обмежуються наступним:

- Наукові гранти від фінансових агентств (прохання надати дані про спонсора дослідження та номер гранту)
- Гонорари за виступи на симпозиумах
- Фінансова підтримка участі в симпозиумах
- Фінансова підтримка освітніх програм
- Зайнятість або консультації
- Підтримка з боку спонсора проекту
- Посада в консультативній раді або раді директорів або в інших відносинах управління
- Кілька філій
- Фінансові відносини, наприклад, пайову участь або інвестиційний інтерес
- Права інтелектуальної власності (наприклад, патенти, авторські права і роялті від таких прав)
- Утримання чоловіка і / або дітей, які можуть мати фінансовий інтерес до роботи

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті переконання, які можуть вплинути на ваше дослідження.

Відповідальний автор збирає форми розкриття конфлікту інтересів від усіх авторів. В авторській співпраці, де допускаються формальні угоди про представництво, для відповідного учасника досить підписати форму розкриття від імені всіх авторів.

#### **Приклади розкриття інформації**

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

Конфлікт інтересів: автор А отримав дослідні гранти від компанії А. Автор В отримав гонорар доповідача від компанії X і володіє акціями в компанії Y. Автор С є членом комітету Z.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

**Подяка.** Авторі можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не її авторами.

Інформація про внесок кожного учасника (і осіб, зазначених у розділі “подяка”).

**Приклад:** О.С. Іванов — концепція та дизайн дослідження, І.П. Петров — аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

Автори висловлюють подяку (Прізвище І. Б.) за оформлення ілюстрацій.

**Список літератури.** У бібліографії (пристатейному списку літератури) кожне джерело зазначають з нового рядка під порядковим номером. Вимоги до оформ-

лення літературних джерел за Vancouver style детально представлено на сайті журналу. **Після кожного джерела ОBOB'ЯЗКОВИМ є додавання його інтернет адреси** (<https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/22>).

Перед відправкою автори мають здійснити **самоперевірку тексту наукової статті** на:

1. **Плагіат.** Україно та російськомовні тексти статті перевіряють на плагіат за допомогою програми eTXT Антиплагиат <https://www.etxt.ru/antiplagiat>, що є необхідною умовою для передачі статті для подальшого рецензування. Рівень індивідуальності дослідження має бути не нижчий 80%.
2. Науковий стиль викладення матеріалу.
3. Тавтологію – повторювання у тексті.
4. Універсальність викладення матеріалу (читабельність). Текст статті має легко та просто сприйматися, не бути переобтяженим аббревіатурами, спеціальною вузькопрофільною термінологією або такою, що не набула міжнародної адаптації. Речення мають бути простими, лаконічними і нести завершений зміст.
5. Кількість посилань на статті та наукові матеріали з ідентифікатором DOI (не менше 80 %).
6. Відповідність вимогам видання.

### **ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:**

1. Використовують у реченнях «зайві» слова і вирази. Усього зайвого треба уникати. Керуйтеся правилом: «Якщо слово з речення можна викинути і при цьому зміст не втрачено – слово треба викинути». Це саме стосується і більших за обсягом фрагментів тексту.
2. Не вірно вказують одиниці виміру. Системні одиниці виміру системи СІ наводять без крапки (м, г, га, моль), а нестандартизовані одиниці – за скороченнями.

3. Треба розрізняти символи «—», «-» та «-». Перший із них у рукописах не використовують.
4. Більшість редакторських правок обумовлені невірним вживанням слів «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі».
5. У статтях не використовують вирази «на протязі» – заміняємо «протягом», «найбільш потужний» – «найпотужніший», «при» – «у разі» і т. п.
6. Зайве використання слова «було». Треба уникати слова «було»: без нього, зазвичай, зміст речення не зміниться.
7. Скорочення наукових термінів у статті треба звести до мінімуму.
8. Назви таблиць і рисунків (та примітки до них) повинні бути «вичерпними». Читач не повинен додатково перечитувати «Матеріал і методи досліджень» або назву роботи, щоб розібратися у змісті таблиці чи рисунка.
9. Статті найчастіше відхиляються редколегією через відсутність статистичного опрацювання первинних даних (загальні вимоги до фахових публікацій).
10. Не рекомендовано вживати в тексті пасивний залог: «проби відбиралися», замість цього – «проби відбирали»; «дослідження здійснювалися» – «дослідження здійснили».
11. Якщо виникають питання щодо оформлення чи представлення певних даних у статті – можна брати зразок останнього номеру журналу.
12. Відсутня можливість редагування рисунків, таблиць, формул, наведених у роботі. Необхідно надати редакції змогу їх редагувати, тобто не використовувати нестандартні програми.

**Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.**

**У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.**

