

CLINICAL GUIDELINES/КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХІМІЧНОЇ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ ВОДИ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ АБО ГЕМОДІАФІЛЬТРАЦІЇ. КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ І ФАХІВЦІВ З ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ**
Колесник М., Король Л., Красюк Е., Новаківський В., Ткачук Б.,
Костиненко Т., Законь К. (Україна) 3

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ /CLINICAL CASE REPORTS

- DELAYED FOMEPIZOLE INITIATION AFTER MASSIVE ETHYLENE GLYCOL INGESTION: A CASE REPORT OF SURVIVAL WITH DIALYSIS SUPPORT**
Konstantinos S. Mavromatidis, Irini M. Kalogiannidou (Greece) 17
- ПЕРВИННА ДИСФУНКЦІЯ ГРАФТА ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ: ВИПАДОК УСПІШНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ БЕЗПЕРЕРВНОЇ НИРКОВОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ**
С.О. Романенко, С.М. Судакевич, І.М. Кузьмич, С.М. Чайковська, С.Р. Маруняк,
І.М. Шіфріс, І. Г.І. Ковтун, Б.М. Тодуров (Україна) 27

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- MAGNESIUM STATUS AND CLINICAL OUTCOMES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**
Natalia Stepanova, Svitlana Fomina, Mykola Kolesnyk (Ukraine) 34
- SEX-SPECIFIC ASSOCIATION OF THE RS4759314 POLYMORPHISM IN THE HOTAIR GENE WITH URINARY SYSTEM CANCER DEVELOPMENT**
Yelizaveta Stroi (Ukraine) 45
- MOLECULAR SURVEILLANCE OF STAPHYLOCOCCUS IN ASYMPTOMATIC BACTERIURIA AMONG PREGNANT WOMEN**
Sanaa Ghali Jabur (Iraq) 53
- KIDNEY INVOLVEMENT IN ACUTE COVID-19 AND LONG-TERM CARDIOVASCULAR OUTCOMES: THE ROLE OF INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION**
Anastasiia Hovornyan, Tetiana Ilashchuk (Ukraine) 62
- ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, ОСОБЛИВОСТІ В РІЗНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ В ПЕРІОД 2018-2023 РОКІВ**
С.О. Возіанов, О.В. Шуляк, В.Є. Дріянська, В.М. Григоренко, О.В. Ромашенко,
Л.М. Старцева, Г.Є. Кононова (Україна) 71

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- SYSTEMATIC REVIEW OF URINARY TRACT INFECTIONS CAUSED BY ACINETOBACTER BAUMANNII: RESISTANCE PATTERNS AND CLINICAL OUTCOMES (2020–2025)**
Zainab sadeq Ali, Raya Ezat Maroof, Issam jumaa nasser (Iraq) 85
- МЕТАФІЛАКТИКА СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ: АКЦЕНТ НА ГІПЕРКАЛЬЦЮРІЮ**
С. П. Фоміна (Україна) 95

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ** 108



Національний нирковий фонд України

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (87) 2025

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

Деміхова Надія Володимирівна

Дріянська Вікторія Євгенівна

Дудар Ірина Олексіївна

Зуб Лілія Олексіївна

Король Леся Вікторівна

Сагалеви́ч Андрій Ігорович

Стаховський Едуард Олександрович

Сусли Олександр Богданович

Фоміна Світлана Петрівна

Alper Alp

Jolanta Malyszko

Francesco P. Schena

Vladimir Tesar

Christoph Wanner

Andrzej Więcek

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 03.09.2025 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 22.09.2025. Підписано до друку 26.09.2025
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 11,2. Замовлення № 260925

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 р.
03062, вул. Мрії, 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 рекламодавець.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2025



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 (87) 2025

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
Jolanta Malyszko	Liliia Zub

Founder – National Kidney foundation of Ukraine

The journal is registered in the State Register of Subjects in the Field of Printed Media (media identifier R30-02569, Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 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 September 03, 2025).

Edition 500 copies

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

Put in a set on September 22, 2025. **Signed to print** September 26, 2025.
 Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. Conventionally printed sheets 11,2. Order № 260925

Print LLC "Polygraph plus"

Certificate of entry into the State Register of publishing entities №. 5041 (DK series) dated January 26, 2016.
 03062, Mriya 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, 2025



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>

Clinical Guidelines

Expert group:

Chairman: M. Kolesnyk,

Members: L. Korol, E. Krasiuk, V. Novakivskyy, B. Tkachuk,
T. Kostynenko, K. Zakon

doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.01

Ensuring the chemical and microbiological safety of water for hemodialysis or hemodiafiltration: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

Citation:

Kolesnyk M, Korol L, Krasiuk E, Novakivskyy V, Tkachuk B, Kostynenko T, et al. Ensuring the chemical and microbiological safety of water for hemodialysis or hemodiafiltration: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):3-16. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.01.

Abstract. *The purpose of these recommendations is to provide information on regulations, the required scope of action, and forms for recording measures to ensure the chemical and microbiological safety of water used in hemodialysis and hemofiltration. For patients with chronic kidney disease stage VI, the quality of water is just as vital as treatment itself, since water makes up 98% of the dialysis solution.*

Safe and effective hemodialysis can be carried out only after multi-stage water purification, especially given that the centralized water supply in Ukraine does not meet the required standards.

The use of low-quality water is associated with an increased risk of cardiovascular diseases, mortality in dialysis patients, and adverse effects on indicators of oxidative stress and inflammation, as well as decreased immune function and bone integrity.

It is necessary to ensure compliance with ISO standards to guarantee the chemical and microbiological safety of water through continuous monitoring, both internal and external, with the involvement of health care institutions and dialysis centers.

Standard operating procedures (SOPs) regarding technical, chemical, and microbiological monitoring of water quality for HD/HF define the frequency of testing and the responsible personnel for ensuring compliance.

If the water quality does not meet the required parameters for hemodialysis, dialysis is not carried out, and appropriate corrective actions are taken to eliminate the cause.

Keywords: chemical and microbiological safety of water, hemodialysis, hemodiafiltration.

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

© M. Kolesnyk, L. Korol, E. Krasiuk, V. Novakivskyy, B. Tkachuk,
T. Kostynenko, K. Zakon, 2025.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk:
director@inephrology.kiev.ua

Article history:

Received June 13, 2025

Received in revised form
August 03, 2025

Accepted September 30, 2025



© Колесник М., Король Л., Красюк Е., Новаківський В., Ткачук Б., Костиненко Т., Законь К., 2025

УДК: 616.61-085.38-073.27:(628.16+614.777)

Забезпечення хімічної та мікробіологічної безпеки води для гемодіалізу або гемодіафільтрації. Клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

Українська асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

Склад експертної групи:

Голова: М.Колесник

Члени: Л.Король, Красюк Е., В.Новаківський, Б.Ткачук, Т.Костиненко, К.Законь

Резюме. Метою цих рекомендацій є надання інформації щодо нормативів, необхідного об'єму дій та форм реєстрації заходів забезпечення хімічної та мікробіологічної безпеки води у разі застосування гемодіалізу чи гемодіафільтрації.

Для пацієнта з ХХН ВД якість води так само життєво важлива як ГД/ГДФ лікування, оскільки вода складає 98% діалізуючого розчину.

Безпечна і ефективна сесія ГД/ГДФ може бути здійснена лише після попереднього ретельного очищення води, особливо з урахуванням того, що централізовано доставлена вода в Україні не відповідає необхідним стандартам.

Застосування якісного діалізуючого розчину асоціюється зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань і смертності у ГД-пацієнтів та з позитивним впливом на показники оксидативного стресу і зменшенням концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Необхідну якість води, яка відповідає вимогам ISO, можна забезпечити лише за умов регулярного технічного, мікробіологічного, хімічного моніторингу, теплової та хімічної дезінфекції. Кожний заклад охорони здоров'я має розробити внутрішні СОПи щодо проведення технічного, хімічного, мікробіологічного моніторингу якості системи очищення води для ГД/ГДФ із визначенням частоти проведення досліджень та осіб відповідальних за їх дотримання.

У разі невідповідності якості води необхідним параметрам води для ГД, діаліз не проводиться та приймаються відповідні коригувальні заходи для усунення причин.

Ключові слова: хімічна та мікробіологічна безпека води, гемодіаліз, гемодіафільтрація.

Мета та сфера застосування клінічних рекомендацій. Метою цих рекомендацій є надання інформації щодо нормативів, необхідного об'єму дій та форм реєстрації заходів забезпечення хімічної та мікробіологічної безпеки води у разі застосування гемодіалізу чи гемодіафільтрації

ЕО	Ендотоксинів одиниці
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
КУО	Колонієутворюючі одиниці
СОП	Стандартні операційні процедури
ХХН ВГД, ХХН V ГДФ	Хронічна хвороба нирок V стадії – гемодіаліз або гемодіафільтрація
ISO	International Organization for Standardization (Міжнародна організація стандартизації)
LAL	Лізат амебоцитів Limulus (тест для виявлення ендотоксинів)
uS/cm	мікро-Сіменс на сантиметр, показник провідності (кондуктивності) води після зворотного осмосу
RO	Reverse osmosis (зворотний осмос)

Микола Колесник
director@inephrology.kiev.ua

Якість води вирішально важлива для здійснення ГД/ГДФ. Для пацієнта з ХХН ВД якість води так само життєво важлива як ГД/ГДФ лікування, оскільки вода складає 98% діалізуючого розчину.

Безпечна і ефективна сесія ГД/ГДФ може бути здійснена лише після попереднього ретельного очищення води, особливо з урахуванням того, що централізовано доставлена вода в Україні не відповідає необхідним стандартам.

Постійне вдосконалення технологій ГД/ГДФ вимагає застосування води високої якості. Відповідно до рекомендацій 2.1 європейської кращої ниркової практики (European Renal Best Practice - ERBP), за можливості, слід використовувати високопоточні мембрани для мінімізації довгострокових ускладнень ГД-терапії.

Високопоточні мембрани мають високу водопроникність, що може викликати зворотний потік

діалізуючого розчину в кровотік, що також диктує необхідність забезпечення високої якості води для ГД / ГДФ.

Згідно даних дослідження ESHOL, онлайн-ГДФ асоціювалася зі зниженням смертності від усіх причин на 30% порівняно з високопоточним ГД. Онлайн-технологія ГДФ передбачає введення розчину виготовленого онлайн об'ємом до 30 літрів за одну сесію безпосередньо в кровотік пацієнта.

Потенційні токсичні впливи діалізної води не належної якості на пацієнтів з ХХН ВД подані в таблиці 1.

Таблиця 1

Забруднення води та їх потенційна токсична дія

Забруднювач	Потенційний токсичний вплив
Розчинені неорганічні сполуки	
Алюміній	Мікроцитарна анемія, адинамічна хвороба кісток та остеомалія, діалізна енцефалопатія.
Мідь	Нудота, озноб, головний біль, гемолітична анемія, гепатит.
Фтор	Свербіж, нудота, аритмія, хвороба кісток: остеомалія
Свинець	Затримка фізичного та психічного розвитку, нефротоксичність, гіпертензія.
Нітрати	Метгемоглобінемія, ціаноз, гіпертензія, нудота.
Сульфати	Метаболічний ацидоз, нудота, блювота.
Цинк	Нудота, блювота, лихоманка, анемія.
Кальцій, магній	Синдром твердої води: нежить, блювота, м'язова слабкість, головний біль, гіпертонія, нездужання.
Натрій	Гіпертензія, набряк легень, головний біль, спрага, тахікардія, судоми.
Розчинені органічні сполуки	
Хлорамін	Гемолітична анемія.
Вільний хлор	Гемолітична анемія.
Надоцтова та оцтова кислоти,	Гемолітична анемія.
Мікробіологічні контамінанти	
Бактерії	Гіпотензія, лихоманка, озноб, нудота, блювота.
Ендотоксини	Гіпотензія, лихоманка, озноб, нудота, блювота.

Застосування води належної якості позитивно впливає на рівень маркерів запалення у хворих на ХХН ВД (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив якості води на маркери запалення у хворих на ХХН ВД

Маркери запалення	Кількість клінічних досліджень	Кількість пацієнтів	Базове значення	Середні зміни	Відносні зміни (%)	Значення Р
С-реактивний білок (мг/л)	23	2221	8,63	-3,19	-3,19	<0,001
Інтерлейкін 6 (пг/мл)	16	721	25,65	-5,43	-21%	<0,001
Антагоніст рецептору до інтерлейкіну-1 (нг/мл)	7	213	0,89	-0,16	-18%	0,002
Фактор некрозу пухлин-	8	256	34,58	-13,29	-38%	0,003

Застосування якісного діалізуючого розчину асоціюється зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань і смертності у ГД-пацієнтів та з позитивним впливом на показники оксидативного стресу і зменшенням концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Аналіз 5 контрольованих досліджень із застосуванням ультрачистої діалізної води продемонстрував значиме підвищення рівня гемоглобіну та зменшення необхідності введення еритропоетину.

Чому необхідний ретельний контроль вхідної води? Численні складові визначають якість вхідної води, її токсичність та необхідну конфігурацію системи її очищення для конкретного ГД-відділення.

Найпоширеніші контамінанти вхідної води: неорганічні, органічні, біологічні та радіологічні контамінанти (табл. 3 та 4).

Таблиця 3

Максимально допустима концентрація неорганічних та органічних контамінантів вхідної води

Назва		Концентрація (мг/л)
Кальцій	Ca	2.0
Магній	Mg	2.0
Калій	K	2.0
Натрій	Na	5.0
Стибій	Sb	0.006
Арсен	As	0.005
Барій	Ba	2.000
Берилій	Be	0.004
Кадмій	Cd	0.005
Хром	Cr	0.100
Свинець	Pb	0.015
Меркурій	Hg	0.002
Селен	Se	0.050
Аргентум	Ag	0.100
Алюміній	Al	0.05 -0.2
Хлорамін		4.000
Вільний хлор	Cl	4.000
Мідь	Cu	1.300
Фтор	F	2.0 – 4.0
Нітрат (як нітроген)	N	10.000
Сульфат	SO42-	250.000
Талій	Tl	0.002
Цинк	Zn	5.000

Таблиця 4

Бактеріальні контамінанти

Бактеріальні штами	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29.1
<i>Pseudomonas cepacia</i>	14.7
<i>Pseudomonas spp.</i>	13.2
<i>Pseudomonas stutzerii</i>	10.8
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	7.7
<i>Pseudomonas vesicularis</i>	7
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	3.1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1.6
<i>Pseudomonas acidovorans</i>	1.6
Загальні псевдомонади	88.8
<i>Corynebacterium spp.</i>	3.1

Бактеріальні штами	%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2.3
<i>Moraxella spp.</i>	1.6
<i>Aerococcus spp.</i>	0.7
CDC grCE-2 "	0.7
CDC gr V-V-2 ^a	0.7
<i>Bacillus spp.</i>	0.7
<i>Micrococcus luteus</i>	0.7
<i>Acinetobacter spp.</i>	0.7
Всього інших бактерій	11.2

^a Зараз класифікується як *Stenotrophomonas maltophilia*.

Частина неорганічних контамінантів природним чином присутні у воді, а деякі потрапляють як відходи промислових процесів: кальцій/магній, фтор, алюміній, хлор/хлораміни, сульфати, нітрати.

Органічні контамінанти:

- **Феноли та органічні кислоти** можуть потрапити у воду разом з промисловими відходами.
- **Пестициди та гербіциди:** пестициди, що використовуються в сільському господарстві, можуть потрапити в водоносні горизонти через дощі або зливи.
- **Фармацевтичні препарати:** антибіотики, гормони, та інші лікарські засоби, які можуть потрапити до води через скиди з лікарень або з промисловими стічними водами.
- **Пожежні хімікати:** залишки пінних або хімічних засобів, що використовуються в боротьбі з пожежами.
- **Органічні кислоти та розчинники** можуть потрапляти до води з промисловими викидами або відходами.

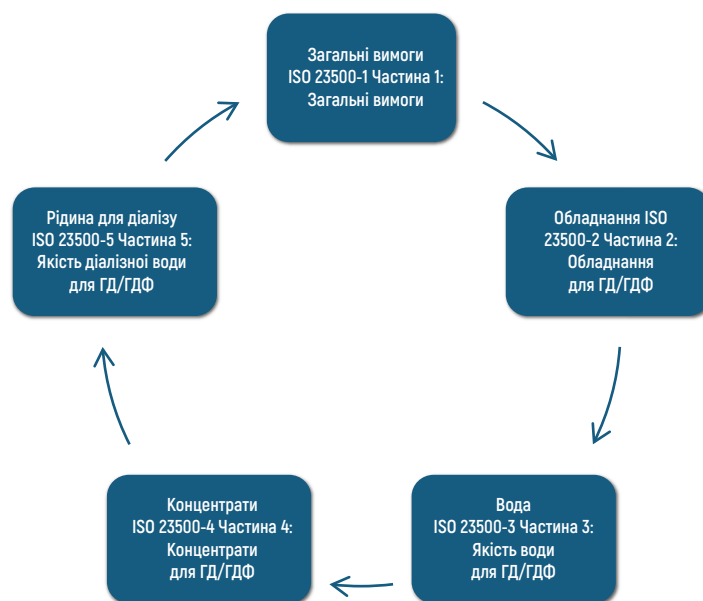
Радіологічні контамінанти: Радіологічні контамінанти можуть потрапляти у воду під час її протікання крізь ґрунт чи скелі або з промисловими відходами.

Якість води для ГД/ГДФ повинна відповідати національному (якщо він створений) або обраному міжнародному стандарту:

- International Organization for Standardization (ISO)
- European Pharmacopoeia (EPH)
- European Best Practice Guidelines (EBPG)
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI)

Рекомендації ISO є найбільш широко використовуваними. Найважливішим стандартом якості води є ISO 23500-3:2019 "Preparation and quality management of fluids for hemodialysis and related therapies" та оновлений ISO 23500-1:2024 - Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies

ISO 23500 Управління якістю води для ГД/ГДФ.



Надчиста вода необхідна для виконання ГД та ГДФ. Ультрочиста вода має більш високі мікробіологічні характеристики, ніж стандартна вода для діалізу. Її отримують завдяки наявності додаткових ультрафільтрів, які забезпечують мінімальне бактеріальне забруднення та концентрацію ендотоксинів.

Щоб забезпечити високу якість води для діалізу, вирішальними є адекватна конструкція системи очищення та її належне технічне обслуговування.

Необхідну якість води, яка відповідає вимогам ISO, можна забезпечити лише за умов регулярно технічного, мікробіологічного, хімічного моніторингу, теплової та хімічної дезінфекції. Кожний

заклад охорони здоров'я має розробити внутрішні СОПи щодо проведення технічного, хімічного, мікробіологічного моніторингу якості системи очищення води для ГД/ГДФ із визначенням частоти проведення досліджень та осіб відповідальних за їх дотримання.

Якість діалізату може погіршитися у зв'язку з порушеннями будь-якої складової системи очищення води і бути джерелом її мікробіологічного або хімічного забруднення.

Етапи очищення води для ГД/ГДФ. Для забезпечення найкращої якості діалізної та ультрочистої води, конструкція водоочисної системи має відповідати ISO23500-3:2019 та ISO 23500-1:2024.

Система водопідготовки для ГД/ГДФ складається з декількох етапів, кожен з яких спрямований на видалення специфічних забруднень:

- попередня фільтрація (претритмент);
- очищення води методом зворотного осмосу, який усуває речовини, що залишилися у воді після попереднього етапу.

Вода після проходження через систему попередньої фільтрації називається фідом.

Метою попередньої фільтрації є видалення нерозчинних часток (таких як іржа, пил, мул) та розчинених домішок, включаючи двовалентне залізо (Fe^{2+}), загальний та вільний хлор, а також солі жорсткості (кальцію та магнію). Для забезпечення належної роботи системи зворотного осмосу, очищена вода (фід) повинна відповідати наступним вимогам:

- Загальна жорсткість: $<1 \text{ dH}$
- Загальний хлор: $<0.1 \text{ мг/л}$
- Вільний хлор: $<0.1 \text{ мг/л}$
- Загальне залізо: $<0.05 \text{ мг/л}$
- Індекс щільнісного осаду (SDI): <3
- Тиск: 2–6 бар

Вибір фільтруючого завантаження для балонних піщаних фільтрів здійснюється на етапі проектування системи водоочистки. Він залежить від складу вхідної води, який визначається шляхом розширеного хімічного аналізу. Найбільш поширеними завантаженнями є фракційний кварцовий пісок, Birm, Ag-Filter та цеоліт.

Для пом'якшення води використовуються іонообмінні смоли: катіонні, аніонні, а також спеціальні мікси.

За високого рівня хлорування вхідної води рекомендується послідовне встановлення двох балонів з активованим вугіллям. Це дозволяє досягти каскадного зниження рівня хлору, при цьому перший фільтр функціонує як «робочий», а другий — як «шліфуючий», забезпечуючи остаточне видалення залишкового хлору.

Вода після проходження зворотного осмосу називається — пермеатом. Зворотний осмос є ключовим етапом системи водопідготовки, оскільки він видаляє бактерії, віруси, ендотоксини, важкі метали та більшість іонів, які не були усунені на етапі попередньої фільтрації. Для досягнення найвищої якості пермеату, особливо для проведення ГДФ, бажано використовувати систему подвійної фільтрації зворотного осмосу. Це забезпечує додатковий ступінь очищення та підвищує безпеку пацієнта, мінімізуючи ризик накопичення токсичних речовин.

Протокол моніторингу якості вхідної води. Контроль очищення вхідної води: піщаний фільтр (контроль тиску на вході і виході), вугільний фільтр (загальний і вільний хлор на вході і виході), концентрація кальцію та магнію, натрію, нітратів, важких металів, органічних речовин.

Щоденний контроль якості роботи системи попередньої фільтрації з допомогою експрес-тестів: рівня рН та жорсткості, вільного і загального хлору та ведення журналу моніторингу функціонування системи очищення вхідної води (табл. 5).

Таблиця 5

Форма реєстрації результатів моніторингу хімічного складу вхідної води

Дата	Час	Місце відбору води	Тиск	рН	Na	Концентрація					Інші забруднення	Примітки
						загального хлору	вільного хлору	Ca^{+}	Mg^{2+}	важких металів		
												За перевищення допустимих норм, вказати вжиті коригувальні заходи (наприклад, дезінфекція, заміна фільтрів).

Протокол контролю системи зворотного осмосу. Ефективність роботи системи зворотного осмосу оцінюється щоденно шляхом визначення кондуктивності (максимально допустимі значення для ГД/ГДФ до 25 мкСм/см) (табл. 6).

Таблиця 6

Форма реєстрації результатів контролю технічного обслуговування системи зворотного осмосу

Дата	Час	Очищення/заміна мембран	Перевірка фільтрів	Ремонтні роботи	Калібрування датчиків	Примітки
						Всі проведені роботи повинні бути документовані, з відміткою про дату наступного обслуговування.

Проведення технічного контролю системи відповідно рекомендацій виробника. У разі невідповідності якості води зазначеним параметрам

діаліз не проводиться та приймаються відповідні заходи для усунення причин (табл. 7).

Таблиця 7

Моніторинг стану основних складових системи очищення вхідної води

Етап очищення	Параметр	Виробничий параметр	Частота визначення
Піщаний фільтр	Тиск на вході Тиск на виході	Зниження тиску*	Щоденно
Вугільний фільтр	Тиск на вході Тиск на виході Концентрація вільного та загального хлору на виході	Зниження тиску	Щоденно
Пом'якшувач	Жорсткість води на виході		
Зворотній осмос	Кондуктивність пермеату Тиск фіда Інші показники відповідно до рекомендацій виробника	Кондуктивність Зниження тиску	Щоденно

Відповідальність за забезпечення виконання протоколу моніторингу вхідної (водогінної) води у відділенні ГД несе особа, яка визначена СОПом ЗОЗ.

Протокол мікробіологічного моніторингу безпеки води для ГД/ГДФ. Мікробіологічний моніторинг води для ГД/ГДФ передбачає визначення загальної кількості бактерій і ендотоксину (рис. 1).

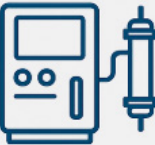
ЗВИЧАЙНИЙ ГД	ВИСОКОПО- ТОЧНИЙ ГД	ГДФ
		
Бактерії (КУО/мл) < 200	Бактерії (КУО/мл) < 0,1	Бактерії (КУО/мл) < 0,0
Ендотоксини (ЕО/мл) < 2	Ендотоксини (ЕО/мл) < 0,03	Ендотоксини (ЕО/мл) < 0,03

Рис. 1. Вимоги до мікробіологічних характеристик води для різних типів діалізу.

Примітки: КУО = Колонієутворююча одиниця = «міра кількості бактеріальних або грибкових клітин, які теоретично виникають з однієї клітини у разі вирощування на твердому середовищі»; ЕО = ендотоксинова одиниця.

Відбір проб води для мікробіологічного моніторингу:

1. Вхідна вода (до початку будь-яких етапів очищення).
2. Вода (фід) після попередньої фільтрації (претритменту)
3. Вода після зворотного осмосу (пермеат).
4. На вході до діалітичної машини і після неї.

Інструкція щодо відбору зразків води для мікробіологічного моніторингу.

- Для мікробіологічного аналізу використовують тільки стерильний посуд (або пакети з конектором), а відбір проби проводять в стерильних рукавичках, або продезінфікованими руками. Виконуйте гігієну рук.
- Протріть отвір зразка спиртовою серветкою протягом 1 хвилини та дайте висохнути.

- Налийте 2 літри води у відро та вилийте. З кранів забір води здійснюють після вільного випуску води при повному відкритті крану впродовж 60 сек.
- Щоб уникнути забруднення, повільно відкрийте кран і наповніть кожен контейнер для зразків до половини.
- негайно закрийте кришку, обережно, щоб не забруднити внутрішню частину контейнера.
- Позначте відповідними ідентифікаційними етикетками. На етикетці слід вказати хто замовник, місце відбору, дата і час відбору, кількість і додаткові записи.

- Зразки води для дослідження слід доставити протягом 30 хвилин до лабораторії. Зразки, які будуть досліджуватись поза цими часовими рамками, повинні зберігатися за 5°C і не більше 24 годин.

Для транспортування бажано охолодити проби до температури 2-5 $^{\circ}\text{C}$. Під час транспортування ємкості з пробою мають бути захищені від забруднення, ушкодження та самовільного відкриття пробок. Види та частота мікробіологічного моніторингу подано у таблиці 8.

Таблиця 8

Види та частота мікробіологічного моніторингу

Вид контролю	Частота проведення
Мікробіологічний аналіз	Не рідше 1 разу на місяць
Аналіз на пірогени (ендотоксини)	Не рідше 1 разу на місяць

Результати документуються в спеціальному журналі або електронній системі (табл. 9).

Таблиця 9

Форма реєстрації результатів мікробіологічного моніторингу води

Дата	Час	Місце відбору води	Кількість бактерій (КЮ/мл)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Escherichia coli</i>	Ендотоксини (Ендотоксини/мл)	Коліфаги (відсутні/присутні)	Примітки
									За перевищення допустимих норм, вказати вжиті коригувальні заходи (наприклад, дезінфекція, заміна фільтрів).

У разі невідповідності якості води зазначеним параметрам, діаліз не проводиться та приймаються відповідні заходи для усунення її причин.

Заходи корекції у разі наявності мікробіологічної небезпеки

При перевищенні допустимих норм проводиться повторний відбір проб. Санітарна обробка системи, додаткова дезінфекція.

Коригувальні заходи та повторне тестування повинні бути виконані після визначення загальної кількості життєздатних мікробів ≥ 50 КЮ/мл для діалізної води, та $>0,10$ КЮ/мл для ультрачистої води.

Якщо вода з контуру розподілу містить загальну кількість життєздатних мікробів ≥ 100 КЮ/мл, її не можна використовувати для гемодіалізу.

Коригувальні заходи та повторне тестування слід виконати за наявності концентрації ендотоксину $0,125$ ЕО/мл для стандартної діалізної води та $>0,03$ ЕО/мл для ультрачистої води. Концентрація ендотоксину має бути нижчою за $0,25$ ЕО/мл у воді після зворотного осмосу.

Хімічна або термічна регулярна профілактична дезінфекція проводиться згідно рекомендацій

виробника обладнання. Будь-яке виявлення бактеріального забруднення, яке перевищує ліміти, автоматично вимагає позапланової дезінфекції відповідних частин системи та подальшого повторного тестування для підтвердження усунення забруднення.

Відповідальність за забезпечення виконання протоколу мікробіологічного моніторингу води у відділенні ГД несе особа, яка визначена СОПом ЗОЗ.

Алгоритм дій персоналу у разі виявлення підвищеного мікробіологічного забруднення діалізної води

1. Отримати результати лабораторного аналізу діалізної води. Перевірити достовірність результатів та підтвердити факт підвищеного рівня забруднення, порівнявши показники з нормативними межами.
2. Негайно повідомити про виявлене забруднення уповноважену особу, визначену у відповідному СОП закладу ЗОЗ.
3. Не здійснювати ГД/ГДФ якщо ендотоксини $> 0,25$ ЕО/мл.
4. Встановити джерела забруднення.
5. Виконати бактеріологічні аналізи згідно СОПів.

6. Визначити необхідність позачергових дезінфекцій.
7. Провести забір проб води в різних точках системи (перед та після зворотного осмосу, перед входом та після діалізної машини).
8. Провести дезінфекцію та промивання системи водопідготовки згідно з протоколом. Замінити за необхідності фільтри або мембрани.
9. Виконати повторний контроль.
10. Зафіксувати всі дії та результати досліджень. Скласти звіт про інцидент та заходи усунення.
11. Відновлення роботи. Після отримання підтвердження належної якості води, поновити ГД/ГДФ.

Протокол хімічного моніторингу безпеки води для ГД/ГДФ. Хімічний моніторинг безпеки діалізної води — це систематичні дослідження хімічного складу діалізної води на етапах її очищення і використання.

Забір зразка води для хімічного моніторингу

- Виконайте дезінфекцію рук.
- Визначте місце забору води.
- За допомогою серветки, змоченої спиртом, ретельно очистіть місце забору протягом 30 секунд і дайте висохнути.
- З кранів забір води здійснюють після вільного випуску води при повному відкритті крану впродовж 60 сек.

- Контейнери для відбору проби мають бути чистими і забезпечувати зберігання складу і властивостей відібраної проби при транспортуванні. Слід використовувати скляний або поліетиленовий посуд ємністю 1-1,5 л (для розширеного аналізу до 3 л). Перед відбором проби посуд попередньо ополіскують не менше трьох разів тією ж водою, яка відбирається для аналізу.
- Уникаючи забруднення, наповніть водою 2 контейнери до половини.
- негайно закрийте кришку, обережно, щоб не забруднити її внутрішню частину.
- Етикетки з зазначенням часу і місця забору протягом 30 хвилин доставити в лабораторію. Дослідження зразків слід виконувати впродовж 30 хвилин після забору, у разі якщо це неможливо, їх необхідно зберігати при 5°C і дослідити не пізніше 24 годин.

Контроль попереднього очищення води виконується щоденно перед початком діалізу шляхом вимірювання концентрації хлору у воді після вугільного фільтру та жорсткості води після пом'якшувача. Рекомендації щодо відбору проб і частоти контролю в різних місцях системи очистки продемонстровано у таблиці 10.

Таблиця 10

Рекомендації щодо відбору проб і частоти контролю в різних місцях системи очистки

Частина системи очищення	Частота забору проб	Примітки
Після попередньої фільтрації	Щомісячно	Виявлення несправностей у роботі фільтрів
Після мембрани зворотного осмосу	Щомісячно	Контроль якості очищення
В кінці контуру розподілення пермеату	Щомісячно	Контроль якості очищення
На вході до діалізної машини	Щомісячно або щоквартально (залежно від СОПу ЗОЗ)	Найважливіша точка контролю

Рекомендовані нормативи вмісту органічних та неорганічних забруднювачів у воді до системи зворотного осмосу, показники хімічного моніторингу діалізної та ультрачистої води після очи-

щення, а також вимоги до відбору проб і контролю концентрацій органічних речовин на різних етапах системи наведені у таблицях 11–13.

Таблиця 11

Норми органічних та неорганічних забруднювачів у воді до системи зворотного осмосу (подається на очистку)

Параметр	Гранична концентрація	Одиниці	Частота контролю
Пестициди (окремий пестицид)	≤ 0,1	мкг/л	Щоквартально
Пестициди (сумарно)	≤ 0,5	мкг/л	Щоквартально
Гербіциди (окремо)	≤ 0,1	мкг/л	Щоквартально
Поверхнево-активні речовини (аніонні ПАВ)	≤ 0,5	мг/л	Щомісяця

Продовження таблиці 11

Параметр	Гранична концентрація	Одиниці	Частота контролю
Феноли (загальні)	$\leq 0,001$	мг/л	Щоквартально
Нафтопродукти (мінеральні масла)	$\leq 0,05$	мг/л	Щоквартально
Загальний органічний вуглець (ТОС)	$\leq 2,0$	мг/л	Щомісяця
Фармацевтичні препарати (сумарно, орієнтовно)	$\leq 0,0001$	мг/л	Раз на 6–12 місяців
Алюміній (Al)	$\leq 0,2$	мг/л	Щомісяця
Кальцій (Ca^{2+})	≤ 50	мг/л	Щотижня
Магній (Mg^{2+})	≤ 30	мг/л	Щотижня
Натрій (Na^+)	≤ 200	мг/л	Щотижня
Калій (K^+)	≤ 10	мг/л	Щомісяця
Фтор (F^-)	$\leq 1,5$	мг/л	Щокварталу
Хлориди (Cl^-)	≤ 250	мг/л	Щотижня
Сульфати (SO_4^{2-})	≤ 250	мг/л	Щотижня
Нітрати (NO_3^-)	≤ 50	мг/л	Щомісяця
Амоній (NH_4^+)	≤ 1	мг/л	Щомісяця
Залізо (Fe)	$\leq 0,3$	мг/л	Щомісяця
Свинець (Pb)	$\leq 0,01$	мг/л	Щокварталу
Мідь (Cu)	$\leq 1,0$	мг/л	Щомісяця
Нікель (Ni)	$\leq 0,05$	мг/л	Щокварталу
Кадмій (Cd)	$\leq 0,005$	мг/л	Щокварталу
Ртуть (Hg)	$\leq 0,001$	мг/л	Раз на 6 міс.
Селен (Se)	$\leq 0,1$	мг/л	Щокварталу
Стибій (Sb)	$\leq 0,02$	мг/л	Щокварталу
Талій (Tl)	$\leq 0,001$	мг/л	Раз на 6 міс.
Берилій (Be)	$\leq 0,001$	мг/л	Раз на 6 міс.

Таблиця 12

Хімічний моніторинг води для ГД/ГДФ після зворотного осмосу

Параметр	Частота	Діалізна вода	Ультрарашіста вода
pH	Щоденно	6,5–7,5.	6,5–7,5.
Загальна жорсткість	Щоденно	$<0,1$ ммоль/л ($1,0^\circ$ dH).	$<0,1$ ммоль/л ($1,0^\circ$ dH).
Електроліти, які зазвичай містяться у воді для гемодіалізу відповідно до ISO 23500-3			
Кальцій	Щоденно	2 мг/л	1 мг/л
Магній	Щоденно	4 мг/л	1 мг/л
Калій	Щоденно	1 мг/л	0,1
Натрій	Щоденно	50 мг/л	10 мг/л
Речовини з документально підтвердженою токсичністю для ГД/ГДФ			
Загальний хлор	Щоденно	0,1 мг/л	0,01 мг/л
Алюміній	Щорічно	0,01 мг/л	0,01 мг/л
Мідь	Щорічно	0,1 мг/л	0,1 мг/л
Фториди (F^-)	Щорічно	0,2 мг/л	0,2 мг/л
Свинець	Щорічно	0,005 мг/л	0,005 мг/л
Нітрати	Щорічно	2,0 мг/л	2,0 мг/л
Нітрити (NO_2^-)	Щорічно	0,1 мг/л	0,1 мг/л
Сульфати	Щорічно	50 мг/л	50 мг/л
Цинк	Щорічно	0,1 мг/л	0,1 мг/л

Продовження таблиці 12

Параметр	Частота	Діалізна вода	Ультрачиста вода
Амоній (NH_4^+)	Щорічно	0,5 мг/л	0,2 мг/л
Залізо (Fe)	Щорічно	0,1 мг/л	0.01 мг/л
Гранично допустимі рівні мікроелементів у воді для ГД/ГДФ			
Стибій	Щорічно	0,006 мг/л	0
Арсен	Щорічно	0,005 мг/л	0,005 мг/л
Барій	Щорічно	0,1 мг/л	0,1 мг/л
Берилій	Щорічно	0,0004 мг/л	0
Кадмій	Щорічно	0,001 мг/л	0,001 мг/л
Хром	Щорічно	0,014 мг/л	0,014 мг/л
Меркурій	Щорічно	0,0002 мг/л	0,0002 мг/л
Селен	Щорічно	0,09 мг/л	0
Срібло	Щорічно	0,005 мг/л	0,005 мг/л
Талій	Щорічно	0,002 мг/л	0
Органічні та неорганічні речовини			
Пестициди та гербіциди	Щоквартально	<0,1 мкг/л	0
Фармацевтичні препарати для кожного класу препаратів.	Щоквартально	<1 мкг/л	0
Нафтопродукти	Щоквартально	<0,5 мкг/л.	0
Ароматичні вуглеводні (ПАВ)	Щоквартально	<0,05 мкг/л.	0
Феноли та органічні кислоти	Щоквартально	0,1 мкг/л	0
Загальний органічний вуглець	Щоквартально	1мг/л	0,5 мг/л
БСК ₅	Щоквартально	0,5 мгO ₂ /л	0,2мгO ₂ /л

Таблиця 13

Рекомендації щодо забору проб, концентрацій і частоти контролю органічних речовин у системі очищення води

Етап системи очистки	Місце відбору проб	Нормативні концентрації (макс. допустимі)	Коментарі
Вхідна вода (водопровід)	Точка входу у систему	Пестициди <0.1 мкг/л	Може містити більші концентрації – критично для старту системи
Попередні фільтри	Після механічного та вугільного фільтрів	Пестициди <0.05 мкг/л	Забір для оцінки ефективності фільтрації
Система зворотного осмосу (RO)	Вихід RO	Пестициди <0.01 мкг/л, феноли <0.0005 мг/л, нафтопродукти <0.001 мг/л	Критична точка контролю, очікується сильне зниження забруднень

Отримані результати відповідним чином заносяться у форми реєстрації результатів моніторингу якості води відповідно до протоколу у відділенні діалізу (табл. 14, 15).

Таблиця 14

Форма реєстрації результатів хімічного моніторингу води ГД/ГДФ

Дата	Час	Місце відбору	pH	Проводимість (S/cm)	Температура (°C)	Натрій (Na ⁺ , мг/л)	Кальцій (Ca ²⁺ , мг/л)	Магній (Mg ²⁺ , мг/л)	Хлориди (Cl ⁻ , мг/л)	Нітрати (NO ₃ ⁻ , мг/л)	Примітки
											вказати можливі причини відхилення або вжиті коригувальні заходи

Таблиця 15

Форма реєстрації результатів контролю важких металів та органічних забруднень

Дата	Час	Місце відбору води	Pb (мг/л)	Cd (мг/л)	Cu (мг/л)	Пестициди (мкг/л)	Фармацевтичні препарати (мкг/л)	Примітки
								Вказати методи аналізу, використовувані для тестування. Якщо значення перевищують допустимі норми, вказати дії, що були вжиті для корекції

У разі невідповідності якості води необхідним параметрам води для ГД, діаліз не проводиться та приймаються відповідні коригувальні заходи для усунення причин.

Відповідальність за забезпечення виконання протоколів хімічного моніторингу води несе особа, визначена СОПом ЗОЗ.

У разі виявленні невідповідностей у якості води, проводяться відповідні коригувальні заходи, а їх дані повинні обов'язково вноситься до форми реєстрації коригувальних заходів системи очищення води для діалізу (табл. 16).

Таблиця 16

Форма реєстрації коригувальних заходів системи очистки води для діалізу

Дата	Час виявлення	Проблема	Коригувальні заходи	Дата повторного тестування	Результати після коригування

Примітки: Коригувальні заходи повинні бути описані чітко і лаконічно.

Журнали контролю хімічної та мікробіологічної безпеки та коригувальних заходів повинні зберігатися не менше 5 років для можливості відслідковування та аудиту.

Алгоритм дій персоналу при виявленні підвищеного рівня хімічного забруднення діалізної води

Отримання результатів аналізу. Перевірити коректність і повноту проведеного хімічного аналізу. Порівняти результати з нормативними значеннями.

Негайне повідомлення про встановлені порушення завідувача відділення та особу відповідальну за лікувальний процес у ЗОЗ.

У разі перевищення граничних значень хімічних показників негайно припинити ГД/ГДФ.

Встановлення джерела забруднення. Перевірити етапи системи водопідготовки: очищувачі, фільтри, мембрани, системи зворотного осмосу.

су. Провести огляд технічного стану обладнання, можливі витoki або порушення у роботі. Оцінити якість вихідної води (водопровідної).

Коригувальні заходи. Провести очищення або заміну фільтрів, мембран. Провести регенерацію систем очищення. За необхідності, повторно промити систему. Відкоригувати налаштування системи зворотного осмосу.

Повторний хімічний контроль. Здійснити повторний забір проб води. Провести повторний хімічний аналіз. Підтвердити відсутність перевищення допустимих норм хімічного складу.

Документування. Зареєструвати інцидент у журналі контролю якості води. Оформити звіт про заходи усунення та рекомендації для запобігання подальших випадків.

Відновлення роботи. Після підтвердження відповідності води нормативам - відновлення сесій ГД.

References (Література):

1. Canaud B, Lucena R, Ward R. Water and dialysis fluid purity for contemporary hemodialysis. *Semin Dial.* 2025;38:12-24. doi: 10.1111/sdi.13174.
2. Iso 23500-1:2019, Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies [Internet]. ISO. International Organization for Standardization. 2019 [cited June 03 2025].
3. Fresenius Medical CARE 5008 operating instructions manual. Manuals Library. Fresenius Medical Care. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.manualslib.com/manual/1604268/Fresenius-Medical-Care-5008.html>.
4. Australian drinking Water Guidelines National Health and Medical Research Council. NHMRC. [Internet]. 2011. Available from: <https://www.nhm->

- rc.gov.au/about-us/publications/australian-drinking-water-guidelines.
5. Department for Health and Wellbeing. South Australian Hemodialysis Guidelines: Routine Water Testing and Reverse Osmosis Monitoring. Adelaide: Government of South Australia; 2015.
 6. *Bentham R*. AS/NZS 5369: The new standard for Reverse Osmosis Water and microbial contaminants [Internet]. Built Water Solutions Pty Ltd; 2022 Mar 8 [updated 2024 Oct 10; cited YYYY Mon DD]. Available from: <https://www.builtwatersolutions.com.au/single-post/reverse-osmosis-water-and-microbial-contaminants>
 7. Kidney Health Australia. CPG002: Clinical Practice Guideline. Melbourne: Kidney Health Australia; 2024. ISBN: 978-1-76083-415-9.
 8. *Kallenbach JZ*. Review of Hemodialysis for Nurses and Dialysis Personnel. 10th ed. St. Louis: Mosby; 2020. eBook ISBN: 9780323674416.
 9. *Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL*. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):438-46. doi: 10.1093/ndt/gfs514.
 10. *Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C*. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999 Feb;55(2):648-58. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x.
 11. *Nou E, Lo J, Grinspoon SK*. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS*. 2016;30(10):1495-509. doi: 10.1097/QAD.0000000000001109.
 12. *Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bárány P, Lindholm B, Qureshi AR*. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1446-53. doi: 10.2215/CJN.10251011.
 13. *Coulliette AD, Arduino MJ*. Hemodialysis and water quality. *Semin Dial*. 2013;26(4):427-38. doi: 10.1111/sdi.12113.
 14. *Sharma S, Bhattacharya A*. Drinking Water Contamination and Treatment Techniques. *Appl Water Sci*. 2017; 7:1043-67. doi: 10.1007/s13201-016-0455-7.
 15. ISO 23500-3:2019. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 3: Water for haemodialysis and related therapies. Geneva: International Organization for Standardization; 2019. Available from: <https://www.iso.org/ru/standard/67612.html>
 16. ISO 23500-3:2024. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 3: Water for haemodialysis and related therapies. Geneva: International Organization for Standardization; 2024. Available from: <https://www.iso.org/standard/84370.html>
 17. ISO 23500-5:2024. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies. Geneva: International Organization for Standardization; 2024. Available from: <https://www.iso.org/ru/standard/84372.html>
 18. ISO 23500-2:2024. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 2: Water treatment equipment for haemodialysis applications and related therapies. Geneva: International Organization for Standardization; 2024. Available from: <https://www.iso.org/standard/84369.html>
 19. ISO 5667-1:2023. Water quality – Sampling – Part 1: Guidance on the design of sampling programmes and sampling techniques. Geneva: International Organization for Standardization; 2023. Available from: <https://www.iso.org/standard/84099.html>
 20. ISO 5667-3:2018. Water quality – Sampling – Part 3: Preservation and handling of water samples. Geneva: International Organization for Standardization; 2018. Available from: <https://www.iso.org/standard/72370.html>
 21. ISO 5667-3:2024. Water quality – Sampling – Part 3: Preservation and handling of water samples. Geneva: International Organization for Standardization; 2024. Available from: <https://www.iso.org/standard/82273.html>
 22. Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI). AAMI RD62:2019. Water for hemodialysis and related therapies. Arlington, VA: AAMI; 2019.
 23. WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 4th ed., [Internet]. 2017. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950>.
 24. *Winchester JF, Kellum JA, Ronco C*, editors. Replacement of renal function by dialysis. 4th ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996.
 25. *Karkar A*, editor. Updates on Hemodialysis [Internet]. IntechOpen; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.105316>.
 26. *Al-Mutaz IS, et al*. Water desalination in the Kingdom of Saudi Arabia. *Water Research*. 2001;35(13):3165-3171.
 27. *Borges CR, Lascowski KM, Filho NR, Pelayo JS*. Microbiological quality of water and dialysate in a haemodialysis unit in Ponta Grossa-PR, Brazil. *J Appl Microbiol*. 2007;103(5):1791-7. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03431.x.
 28. *Perez-Garcia R, Rodríguez-Benítez PO*. Why and how to monitor bacterial contamination of dialysate? *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(6):760-4. doi: 10.1093/ndt/15.6.760.
 29. Reverse Osmosis – The Basics. [Internet]. Available from: <https://puretecwater.com/reverse-osmosis/what-is-reverse-osmosis>.

30. *Canaud B, Lucena R, Ward R.* Water and dialysis fluid purity for contemporary hemodialysis. *Semin Dial.* 2025;38(1):12-24. doi: 10.1111/sdi.13174.
31. European Medicines Agency. Guideline on the quality of water for pharmaceutical use [Internet]. Amsterdam: EMA; 2020 Jul 20 [cited 2025 June 03]. (EMA/CHMP/CVMP/QWP/496873/2018). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Water use in dialysis. Dialysis Safety [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 26 Mar 2024 [cited 2025 June 03]. Available from: <https://www.cdc.gov/dialysis-safety/hcp/recommendations-resources/water-use-in-dialysis.html>
33. Derzhavni budivelni normy (DBN) V.2.2-10:2022 «Zaklady okhorony zdorovia. Budynky i sporudy» (ostatochna redaktsiia iz pravkamy Zmina №1). [Internet]. Available from: https://dbn.co.ua/load/normativy/dbn/v_2_2_10/1-1-0-1805. [In Ukrainian].



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****Konstantinos S. Mavromatidis, Irini M. Kalogiannidou**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.02

Delayed fomepizole initiation after massive ethylene glycol ingestion: a case report of survival with dialysis support**Renal Unit «Dimokriton», Komotini, Thrace, Greece****Citation:**

Mavromatidis KS, Kalogiannidou IM. Delayed fomepizole initiation after massive ethylene glycol ingestion: a case report of survival with dialysis support. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):17-25. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.02.

Abstract. Ethylene glycol poisoning is a rare but life-threatening intoxication. Early diagnosis is often difficult, as the initial presentation resembles ethanol intoxication, while later stages are characterized by severe high-anion gap metabolic acidosis. Diagnostic challenges are compounded by the fact that glycolic acid, a toxic metabolite of ethylene glycol, may be falsely detected as lactate by blood gas analyzers.

We report a 25-year-old man who ingested 500 mL of automobile antifreeze along with 10 fluoxetine tablets in a suicide attempt. He presented with dizziness, abdominal pain, agitation, and rapidly progressed to coma (Glasgow Coma Scale score 6). Laboratory tests showed severe metabolic acidosis (pH 7.09, HCO_3^- 3.2 mEq/L, anion gap 22.5 mEq/L), osmotic gap 83 mOsm/L, hyperlactatemia, hyperglycemia, mild hypocalcemia, and urinary calcium oxalate crystals. Immediate management included intravenous bicarbonate and calcium gluconate. Continuous hemofiltration was started shortly after admission to the intensive care unit, followed by conventional hemodialysis the next day. Since fomepizole was not available, ethanol was administered via nasogastric tube as an alternative antidote until fomepizole could be procured more than 20 hours after admission. Despite delayed antidotal therapy, the patient's metabolic status improved and he was extubated on day 5. However, he developed acute kidney injury with persistent anuria, requiring ongoing dialysis. On day 8, he was transferred to his home country for continuation of renal replacement therapy.

This case demonstrates the importance of early recognition of ethylene glycol poisoning through the combined assessment of anion and osmotic gaps. When fomepizole is not immediately available, ethanol remains a reliable substitute to delay toxic metabolism. Prompt initiation of supportive therapy and dialysis is crucial for survival, even in cases with delayed presentation and massive ingestion.

Keywords: ethylene glycol, poisoning, acute kidney injury, anion gap, antidote therapy.

Article history:*Received July 23, 2025**Received in revised form**August 30, 2025**Accepted September 01, 2025*

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

© K. S. Mavromatidis, I. M. Kalogiannidou, 2025.

Correspondence should be addressed to Konstantinos S. Mavromatidis:
mavromatidisk@gmail.com



© Мавроматідіс К. С., Калогіанніду І. М., 2025

УДК: 616.61-008.6-036.11:616-099]-085

Константинос С. Мавроматідіс, Ірині М. Калогіанніду

Відстрочене введення фомепізолу після масивного вживання етиленгліколю: випадок виживання за умови діалісної підтримки

Нефрологічне відділення «Дімокритіон», м. Комотіні, Фракія, Греція

Резюме. Отруєння етиленгліколем є рідкісним, але загрозливим для життя станом. Рання діагностика часто утруднена, оскільки початкова клінічна картина подібна до інтоксикації етанолом, тоді як на пізніших стадіях розвивається тяжкий метаболічний ацидоз з високим аніонним розривом. Додаткові труднощі діагностики зумовлені тим, що гліколева кислота, токсичний метаболіт етиленгліколю, може хибно визначатися газоаналізаторами як лактат.

Ця робота описує клінічний випадок 25-річного чоловіка, який із суїцидальною метою прийняв 500 мл автомобільного антифризу разом з 10 таблетками флуоксетину. Пацієнт поступив зі скаргами на запаморочення, абдомінальний біль, збудження і швидко перейшов у кому (6 балів за шкалою Глазго). Лабораторні дослідження виявили тяжкий метаболічний ацидоз (рН 7,09; HCO_3^- 3,2 ммоль/л; аніонний розрив 22,5 ммоль/л), осмотичний розрив 83 мОсм/л, гіперлактатемію, гіперглікемію, легку гіпокальціємію та кристали оксалату кальцію в сечі. Невідкладна терапія включала внутрішньовенне введення бікарбонату натрію та глюконату кальцію. Після госпіталізації до відділення інтенсивної терапії було розпочато безперервну гемодіафільтрацію, а наступного дня проведено конвенційний гемодіаліз. Оскільки фомепізол був недоступний, через назогастральний зонд вводився етанол як альтернативний антидот до моменту отримання фомепізолу, що відбулося більш ніж через 20 годин після госпіталізації. Попри затримку специфічної терапії, відзначалося метаболічне покращення, і на 5-ту добу пацієнта екстубували. Проте розвинулося гостре пошкодження нирок із стійкою анурією, що потребувало подальшого діалізу. На 8-му добу пацієнта транспортували до його рідної країни для продовження ниркової замісної терапії.

Цей випадок підкреслює важливість ранньої діагностики отруєння етиленгліколем шляхом поєднаної оцінки аніонного та осмотичного розривів. У разі відсутності фомепізолу, етанол залишається надійною альтернативою для уповільнення токсичного метаболізму. Своєчасний початок діалізу та терапії супроводу має вирішальне значення для виживання навіть у разі масивного отруєння та відстроченому зверненні.

Ключові слова: етиленгліколь, отруєння, гостре ураження нирок, аніонний розрив, антидотна терапія.

Introduction. Ethylene glycol poisoning, despite being quite common in the USA (more common than methanol) [1], is not particularly well known in our country, since this is the first case of this poisoning, which was even accompanied by acute kidney injury (AKI). This is obvious since in our country, alcoholic beverages are cheap and freely available, so there is easy access to everyone. It is a special poisoning, which if not suspected by the doctor can be fatal for the patient. This is because initially, the poison, while increasing the osmotic gap, the symptoms it causes are to those of intoxication by ethyl alcohol, while then, after its metabolism, severe metabolic acidosis with an increased anion gap is observed. Another peculiarity, which complicates the problem, is that the determination of lactate in blood gas machines measures glycolic acid (a metabolite of ethylene glycol) as lactate, which incor-

rectly establishes the diagnosis of lactic acidosis. All of this delays the diagnosis, so that time is given for ethylene glycol to be metabolized and its metabolites to now exert their toxic effects. Therapeutically, the administration of antidotes, such as ethyl alcohol or fomepizole (they have a greater affinity for alcohol dehydrogenase and therefore do not allow the metabolism of ethylene glycol), and the application of hemodialysis (but also hemofiltration) are the measures applied to treat these patients. This is probably the first patient in the Greek literature with ethylene glycol poisoning who developed AKI.

Case description. A 25-year-old man was admitted to the emergency department (ED) with dizziness, abdominal discomfort and pain, agitation and gait disturbances. On admission, his arterial pressure was 130/90 mmHg, arterial pulses 88/min, and he had 20 breaths/min with SpO_2 99%. He denied taking anything prohibited (drink or drug), despite being repeatedly and persistently asked. Intravenous fluids were administered (0.9% NaCl solution), a dimenhydrinate tablet for his dizziness, and a 2.5 mg diazepam tablet because he continued to be agitated. After 45 minutes, he expressed a desire to leave the hospital, being agitated, aggressive, and extremely nervous. A psychiatrist was called and administered 0.5 ml of haloperidol

Konstantinos S. Mavromatidis:
mavromatidisk@gmail.com

(100 mg/ml) and 2.5 mg of biperidine intravenously (5 mg). At that time, he confessed to his relative that he had taken auto antifreeze for suicidal purposes.

Later (at 09:00), he was in a semi-comatose state, with an inability to react to intense painful stimuli. He had intense bilateral miosis in both pupils; the pupils did not react to light, and his tendon reflexes were abolished. He was administered 1 amp of flumazenil (0.5 mg/5 ml), and initially, he seemed to recover. However, despite its re-administration, he did not recover from his comatose state. Clinically, he had intense tachypnea, so blood gases were taken. Severe metabolic acidosis was detected (pH 7.09, O_3^- 3.2 mEq/L, $PaCO_2$ 9.9 mmHg, PaO_2 147.6 mmHg), with an increased anion gap (22.5 mEq/L), hyperkalemia (K^+ 7.4 mEq/L), and hyperchloremia (Cl^- 113 mEq/L), at which time a nephrologist of our clinic was called. It was suspected that he had taken ethylene glycol (because he had an osmotic gap of 83 mOsm/L), at which time he confessed that he had indeed taken the antifreeze with the intention of committing suicide.

Objectively, the patient did not initially have an alcoholic breath. However, after 12:00 o'clock on the same day, he developed such breath. From the rest of history, the patient was a known psychiatric case.

After about an hour, a blood sample was taken again for gases and lactate determination (since the acidosis was of an increased anion gap), where it was increased (>15 mmol/L), while hyperglycemia (glucose 242 mg/dl in gases and 157 gm/dl in serum) and hyperlactatemia were detected. In this second gas sample, the patient's condition worsened (pH 6.93, HCO_3^- undetermined, $PaCO_2$ <5 mmHg, PaO_2 146 mmHg). A Foley catheter was placed in his bladder, and 1400 ml of urine, yellow cabbage in color (they gave the feeling that they were phosphorescent), was immediately released.

Another characteristic of ethylene glycol poisoning is the rhabdomyolysis it causes, which was detected in this patient from his first blood tests. The remaining serum tests of the patient from his admission to his discharge are shown in Table 1.

Table 1

Hematological and biochemical results of the patient

Day	1 st	2 nd	3 rd	4 th	7 th	10 th
Hb (gr/dl)	15.1	11	9.1	9.1	10.5	10.8
Ht (%)	45.9	32.3	27	24.6	30.2	32.1
Glucose (mg/dl)	101	100	86	84	93	75
Urea (mg/dl)	19	25	44	90	94	129
Creatinine (mg/dl)	1.6	2.5	4.7	5.5	7	5.7
Sodium (mEq/L)	151	141	147	139	141	136
Potassium (mEq/L)	4.5	3.2	3.2	4.1	3.4	4.0
Calcium (mg/dl)	7.8	7.1	6.7	8.7	8.5	8.9
Phosphate (mg/dl)	2.0	3.8	2.8	3.2	4.5	4.6
SGOT (IU/L)	36	50	43	49	67	35
SGPT (IU/L)	26	26	26	12	41	10
CPK (IU/L)	941	857	606	2233	1159	124
LDH (IU/L)	256	277	227	456	616	395
Alk. Phosphate (IU/L)	72	58	54	77	79	80
Proteins (gr/L)	6.5	5.1	5.0	5.1	6.8	6.4
Albumin (gr/L)	3.6	3.2	3.2	3.7	4.0	4.0
CRP (mg/L)	0.1	6.3	7.3	6.9	7.8	4.3
Magnesium (mg/dl)		1.7	1.9			

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; CPK, creatine phosphokinase; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; LDH, lactate dehydrogenase; SGOT, serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT, serum glutamic pyruvic transaminase.

Because the patient had an increased anion gap (the fact that it was 22.5 mEq/L indicates that some time had passed since he intake of ethylene glycol, sufficient for it to be absorbed and metabolized into glycolic acid), con-

tinuous monitoring of the serum osmotic pressure was performed with an osmometer as well as its determination with the well-known equation (osmotic pressure = $1.86 \times Na^+ + Glucose/18 + Urea/6$) (Table 2).

Table 2

Changes in the osmotic gap during patient hospitalization (with an osmometer and the equation mentioned above)

Day	Sample (time)	Osmotic pressure (osmometer) (mOsm/L)	Osmotic pressure (determined) (mOsm/L)	Osmotic gap
Day 1 st	11:00	370	287	83
	16:30	366	305	61
Day 2 nd	08:00	332	293	39
	12:30	312	278	24
	16:30	294	288	6

In the ED, he received 300 mEq NaHCO₃ (almost continuously in rapid infusion), 1 amp of calcium gluconate, and a solution of dextrose 5% with complex vitamin B.

The patient, who was in a coma, was admitted to the Intensive Care Unit (ICU), where he was intubated and placed on mechanical ventilation. Continuous hemofiltration was started, which was completed

in 24 hours. Urine taken 14 hours after his arrival at the ED and while he was hospitalized in the ICU, was tested and the characteristic “trial envelope” crystals of ethylene glycol poisoning were found (Fig. 1). The urinalysis performed at the same time showed pH 5, specific gravity 1009, albumin 150 mg/dl, glucose 50 mg/dl, nitrite negative (red blood cells and pus cells increased).



Fig. 1. Arrows indicate types of calcium oxalate crystals (two dihydrate octahedral [envelope-like] crystals are shown with red arrows, and two monohydrate dumbbell- or cigarette-shaped crystals are shown with black arrows)

While he was in the ICU, fomepizole was requested from the poison control center (which was 700 kilometers away in Athens), so whiskey was administered as an antidote, at a dose of 50 ml/hour, through a nasogastric tube (he received a total of approximately 1200 ml).

Throughout the night, he was hemodynamically stable and slightly excitable despite the sedation he was receiving. In the ICU from his admission until 07:00 the next day (over a period of 19 hours), he had a urine output of 865 ml. The next (3rd) 24 hours, he was anuric (95 ml/24 hours). The next morning, with the help of a portable ventilator, he was transferred to our renal unit. He underwent a 4-hour conventional hemodialy-

sis session with bicarbonates (polysulfone filter [surface area 1.8 m²], with blood flow rate of 180 ml/min, dialysate flow 500 ml/min, and 1000 IU of unfractionated heparin at the beginning [loading dose] and then then 400 IU/hour [the heparin dose was reduced because he had hemorrhagic urine], due to the hyperkalemia he had and to remove the ethylene glycol. During the session, he was hemodynamically stable, with mild tachycardia and normal ventilation, and he was administered 7 amps of 10 ml calcium gluconate (10%) intravenously (knowing that it increases the risk of calcium oxalate precipitation). However, due to the fear of worsening hypocalcemia from the bicarbonate of dialysate, it was chosen to be given [2].

The fomepizole that arrived the day after his admission (noon), while the patient was still urinating, was administered after the end of the dialysis session, that is, approximately 22 hours after his admission. Until fomepizole, which is the absolute antidote to this poisoning (it has the best affinity for alcohol dehydrogenase), arrived, we administered whiskey (which was used in the past, before the introduction of fomepizole in this treatment), because ethyl alco-

hol also has a better affinity for alcohol dehydrogenase, which means that it delays the metabolism of fomepizole.

Since it was not possible to determine the blood levels of ethylene glycol, an attempt was made to estimate them from the osmotic gap. When the latter was normal, then we would be sure that there was no unmetabolized ethylene glycol in the blood. Table 3 shows the changes in HCO_3^- and the anion gap.

Table 3

Changes in blood bicarbonate (HCO_3^-) and anion gap during the first three days of hospitalization

Time	HCO_3^- (mEq/L)	Anion gap (mEq/L)
Day 1		
10:10	3.2	22.5
11:34	8.9	36.4
12:02	5.7	40.4
13:28	6.7	37.6
15:12	8.6	37.0
17:11	9.0	35.3
19:16	10.6	30.3
23:16	12.2	24,3
Day 2		
00:37	13.1	24.4
06:16	14.1	24.0
07:26	18.2	17.7
12:25	20.6	14.0
16:37	24.7	13.2
Day 3		
07:41	22.6	12.8
11:46	21.9	11.3

The patient was detubated two days after stopping ethyl alcohol and fomepizole (5th day of hospitalization) and continued to be on a dialysis program with conventional hemodialysis, due to anuria and non-recovery of the AKI, hospitalized in a ward of the internal medical clinic. After detubation and when he was able to communicate with the environment, he confirmed that he had received at 10:00 the previous night 500 ml of antifreeze solution for auto radiators, which he had procured himself for suicidal purposes.

This case is very rare and particularly important, since: a) the patient took 500 ml of auto antifreeze with the intention of committing suicide, a huge dose, compared to the very small one that is toxic, b) he was late in arriving at the hospital and the final diagnosis was delayed for a few hours, so that the patient could be put on the right treatment, c) fomepizole (it was approved for use in ethylene glycol poisoning by the FDA in 1997) was not immediately available in our hospital and instead a fixed hourly dose of ethyl alcohol (whiskey) was admin-

istered and d) dialysis was applied (hemofiltration at the beginning because there was no dialysate provided in the ICU and conventional hemodialysis afterwards, because it was possible to transfer the patient with a portable ventilator to the dialysis unit). All of this happened so that the patient ultimately survived, although the difficulties encountered were many.

Discussion. Ethylene glycol (molecular weight, MW=62 g/mol) is a colorless and odorless solution, sweet in taste. After absorption, it is metabolized in the liver by alcohol dehydrogenase to glycolaldehyde, which is rapidly metabolized to glycolic acid (at this level, its metabolism can be slowed down by ethyl alcohol or fomepizole). Glycolic acid precipitates as a calcium salt in the renal tubules, but in other tissues, leading to AKI, which is oliguric or anuric [3]. Approximately 20% of ethylene glycol is excreted unchanged in the urine.

Ethylene glycol poisoning is responsible for 3% of poisoning deaths in the USA [4] and causes gastric ir-

ritation within 30 minutes to 12 hours of ingestion and central nervous system (CNS) depression, dysarthria, hypertonia, agitation, altered mental status (common clinical signs like those of ethyl alcohol ingestion), and coma, as our patient had. After 12-24 hours of ingestion, tachycardia, hypertension, and congestive heart failure are observed from the cardiovascular system, and adult respiratory distress syndrome from the lungs [5, 6]. In 24-72 hours after taking poison, it appears from the kidneys dull pain or sensitivity in the renal areas and AKI, with the well-known crystals in the urine and oliguria [7]. Calcium oxalate crystals, in addition to being found in the urine, are deposited in the kidneys, brain, lungs and myocardium.

Even small amounts can cause falsely elevated plasma lactate levels (up to 10-20 mmol/L) when measured on standard gas analyzers [8]. It is important for physicians to be aware of this problem, as this can lead to misdiagnoses and delayed initiation of appropriate treatment. In particular, the glycolate (toxic metabolite of ethylene glycol) molecule has an almost identical structure to that of lactate (glycolate= $\text{CH}_2\text{OH}-\text{COO}^-$ and lactate $\text{CH}_3\text{CHOH}-\text{COO}^-$). Thus, the reagents that detect lactate in gas analyzers and rely on lactate oxidase (spectrometric method) do not distinguish glycolic acid (as well as glyoxylate, which is a toxic ethylene glycol metabolite) and count it as lactate, thus yielding increased values [9, 10, 11], as was the case in our patient (we have a GemPrimer3000 analyzer). In contrast, analyzers that rely on amperometric methods or gas chromatography and lactate dehydrogenase do not identify glycolate as lactate [12]. Our patient ultimately developed hyperlactatemia (>15 mmol/L), with an anion gap of 22.5 mEq/L, which could not be explained by hypotension, convulsions, or medication. Of course, a small amount of lactate is produced during the conversion of glycolaldehyde to glycolate from pyruvate.

Metabolic acidosis with an increased anion gap i.e. a metabolic acidosis due to an unmeasured anion such as lactate, ketones, etc. (96% due to glycolic acid) [13] and an increased osmotic gap (which is the difference between the measured osmotic pressure from the calculated osmotic pressure by the known equation) are characteristics of ethylene glycol poisoning (in case of bigger difference of 10 mmHg there is high anion gap metabolic acidosis, due to methanol or ethylene glycol). Serum osmolality increases a few hours after poison ingestion, but later decreases as ethylene glycol is metabolized, increasing the anion gap (due to an increase of glycolate). That is, as ethylene glycol is metabolized, the osmotic gap decreases (since the amount of the responsible molecule decreases) and the anion gap increases (since the metabolism of ethylene glycol produces an unmeasurable anion, the glycolate).

Glucose disturbances are relatively rare in ethylene glycol poisoning. However, hyperglycemia has been reported in animal poisoning [14], as well as in humans [15, 16], which we also found in our patient. This may

be due to transient pancreatitis caused by the poison, which reduces insulin levels [15, 17] or to insulin resistance in the presence of AKI [18]. Neither of these explanations explains hyperglycemia in our patient, since he had neither pancreatitis nor AKI when he had hyperglycemia.

Hypocalcemia (responsible for arrhythmias, tetany and convulsions) occurs after the metabolism of ethylene glycol to glycolate and is due to the precipitation of calcium glycolate in the kidneys and other tissues [4]. Our patient's calcium levels were not particularly low, perhaps because he was initially given increased amounts, but we did find calcium oxalate crystals in the urine.

Rhabdomyolysis associated with ethylene glycol ingestion was also observed in this patient (it is the most common cause of rhabdomyolysis from toxic substances) [19]. Therapeutically, in our case, and as long as there was diuresis, alkalization of the urine was performed. The possible mechanism of rhabdomyolysis from ethylene glycol, among others, is vasoconstriction (the release of calcium from the smooth endoplasmic reticulum is promoted, which leads to vasoconstriction and irreversible muscle injury) [20, 21]. Others also consider that osmotic diuresis and the subsequent dehydration are responsible for rhabdomyolysis [20]. Of course, in our case, the AKI was probably due to ethylene glycol toxicity and not due to rhabdomyolysis, since it developed very early, but also because creatine phosphokinase levels were not particularly elevated throughout his hospitalization.

It is essential that ethylene glycol poisoning be diagnosed quickly. Measuring blood levels, although helpful in diagnosis, is not necessary. This is done by gas chromatography, which is not available in many hospitals, usually takes days to give results, and is expensive [22]. Although calcium oxalate crystals in the urine are important in diagnosing ethylene glycol poisoning, some have not found them in all their patients [22].

The goals of treatment of ethylene glycol poisoning are to reduce the load of it (by emesis and use of activated charcoal, although these measures are minimally effective, since the poison is absorbed very quickly from the gastrointestinal tract) [23], to correct acidosis (with bicarbonates and hemodialysis), to inhibit the precipitation of calcium oxalate (by bicarbonates), which precipitates rapidly as calcium monohydrate or dihydrate, to inhibit the metabolism of ethylene glycol (by ethyl alcohol or fomepizole), and to remove ethylene glycol and its metabolites from the body (by hemodialysis or hemofiltration) [6]. Intubation is necessary, even to protect the patient when he is in a coma (as was our patient, who had a Glasgow score of 6).

In past, as we mentioned ethyl alcohol was administered (intravenously, orally by nasogastric tube), in any suspected ethylene glycol poisoning, because the affinity of alcohol dehydrogenase for ethyl alcohol is greater than that for ethylene glycol. The recommended dose of ethyl alcohol is 0.6 g as a loading dose, followed

by a maintenance dose such that the blood ethyl alcohol levels are maintained between 100 and 200 mg/dl. Ethyl alcohol levels of 100 mg/dl prolong its half-life by 5 times, i.e. increase it to 15–20 hours [7, 24]. Ethyl alcohol administration should be continued until blood ethylene glycol levels are <20 mg/dl and the patient is asymptomatic with normal arterial pH [7]. The disadvantages of ethyl alcohol are that it is associated with CNS depression, gastritis, hepatotoxicity, and possible hypoglycemia. We discontinued administration when the patient's arterial pH returned to normal, while the osmotic gap and lactate levels became normal (serum lactate 1.8 mmol/L, osmotic gap 6 mOsm/L).

Indications for treatment with fomepizole include proven elevated blood ethylene glycol concentration (>20 mg/dl), a history of recent intake with an osmotic gap >20 mOsm/L, arterial blood pH <7.3, and urinary calcium oxalate crystals (our patient had a history of intake, an increased osmotic gap [83 mOsm/L], pH 7.109 and 6.93, and urinary calcium oxalate crystals). Both ethyl alcohol and fomepizole provide time for ethylene glycol to be excreted in the urine. This means that they are of no value in anuric patients (when hemodialysis or hemofiltration is not being applied).

Conventional hemodialysis is important in the treatment of ethylene glycol poisoning (removing 60% of it from the blood through the dialyzer) [25, 26], especially in patients with metabolic acidosis and AKI, as is hemofiltration [27, 28]. It also removes ethylene glycol metabolites (glycolic acid, which removes 5 times more) from the blood and corrects the metabolic acidosis [29]. Glycolic acid is the main metabolite of ethylene glycol and is responsible for the increased anion gap [4]. Current guidelines recommend that the patient undergo dialysis if the blood ethylene glycol level is >50 mg/dl and when there is severe metabolic acidosis and AKI (as our patient had). Persistence of the osmotic gap >10 mOsm/L is also an indication for dialysis. This should be performed with bicarbonate in dialysate until the blood ethylene glycol level goes <20 mg/dl [30]. The benefit of dialysis is a faster discharge from the hospital and a reduction in the cost of treatment, not a better patient outcome. Today, the trend is not to use dialysis in ethylene glycol poisoning when renal function is normal, acidosis is not resistant to other treatments, and the patient improves with fomepizole and other supportive measures [31].

The knowledge that the absence of an osmotic gap means the disappearance of ethylene glycol, while the decrease in lactate, as determined by gas analyzers, means the disappearance of ethylene glycol metabolites, provides certainty that there is no need for further administration of fomepizole or ethyl alcohol and that there is no reason to continue hemodialysis [8].

In the treatment of ethylene glycol poisoning, good hydration of the patient (1 L of 0.9% NaCl every hour for 4 hours) and the administration of bicarbonates are also helpful, which are basically indicated in patients with blood pH <7.3 [32], which was done in our patient,

since in the first two days he was positive in terms of his fluid balance by 3,500 ml per day. The NaHCO₃ administered in the ED (300 mEq) and thereafter, aimed at correcting the acidosis, increasing the excretion of glycolic acid from the kidneys, and preventing the precipitation of calcium oxalate in the tissues [13]. For the latter two, a urine pH >7.0 is required.

Because pyridoxine and thiamine are cofactors in the metabolism of ethylene glycol (they help metabolize ethylene glycol into less toxic metabolites such as α -hydroxy-keto-adipic acid), some, like us, administer them intravenously in ethylene glycol poisoning [17], as does folic acid.

In the USA, approximately 5,500–6,000 cases of ethylene glycol poisoning are reported each year, with a fatal outcome of around 20–23 [1, 33, 34], depending on the amount of alcohol consumed and the time between ingestion and initiation of treatment [35]. The mortality rate of ethylene glycol poisoning varies from 1–22% [3, 17]. In the early stages, it is due to cardiorespiratory failure (24–48 hours) and is then attributed to respiratory infections and various CNS lesions [36]. Higher mortality is observed in patients with severe metabolic acidosis (pH <7.1) or in those who started treatment after 10 hours of taking the poison (our patient survived despite receiving 500 ml of poison and starting treatment approximately 22 hours after taking it). The lethal dose is 1.4–1.5 ml/kgBW (the minimum lethal dose is 100 ml), although death has been reported with lower doses and survival with higher doses [5, 6]. A 500 ml dose taken by a 50-year-old man was fatal [28], while another case of a 60-year-old man with a body weight of 65 kg and ingestion of 500 ml of antifreeze survived [37].

Most renal injuries are reversible, and recovery of renal function to normal may occur even after weeks [26] or months (even in the presence of anuria) [38]. However, some have found persistence of renal injuries and the need for chronic renal replacement therapy [8, 22].

A major limitation of this report is the inability to measure serum ethylene glycol concentrations, a challenge that likely applies to most hospitals worldwide. This could pose a significant problem if there were no indirect diagnostic methods available. In practice, the presence of a markedly increased osmotic gap strongly suggests methanol or ethylene glycol intoxication, except in patients who present very late, when the alcohol has already been fully metabolized. In such cases, however, the therapeutic approach remains the same. Another limitation is that the patient was transferred to a neighboring country, which prevented long-term follow-up of renal function. Since recovery of kidney function can occur even after several weeks, we were unable to document whether kidney failure eventually resolved or required chronic dialysis.

Conclusions. It is concluded that the presence of an osmometer is essential for the diagnosis of ethylene glycol toxicity, the use of ethyl alcohol (when fomepi-

zole is not available) is reliable in the treatment of ethylene glycol toxicity, and any type of dialysis (conventional hemodialysis, hemofiltration) when applied in a timely manner contributes to the best outcome of such patients. We managed to save the patient's life, while he received a huge amount of ethylene glycol and appeared at the hospital quite late. However, he remained on hemodialysis (as far as we know) because after leaving the hospital, he returned to his country.

Ethics statement. The study was followed in accordance with ethical standards of the responsible committee on human experimentation (Scientific Council of General Hospital of Komotini), approval number (3/2021), and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013. Written consent was obtained from the patient after first being informed of the publication.

Conflicts of interest statement. The authors are employed by the Renal Unit «Dimokriton». The institution had no role in the study design, data collection,

analysis, interpretation, or publication decision. The authors declare no commercial or financial conflicts of interest. They had full access to all the data and took responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis. 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.

Authors' contributions.

Konstantinos S. Mavromatidis: analyzed and interpreted the data, drafted and revised the manuscript, and approved the final version.

Irini M. Kalogiannidou: collected the data, revised the manuscript, conducted literature searches, and provided critical input to the study.

References:

1. *Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Youniss J, Reid N, et al.* 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2004;22(5):335-404. doi: 10.1016/j.ajem.2004.06.001.
2. *Jacobsen D, McMartin K.* Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol.* 1997;35:127-43. doi: 10.3109/15563659709001182.
3. *Porter WH.* Ethylene glycol poisoning: quintessential clinical toxicology; analytical conundrum. *Clin Chim Acta.* 2012;413:365-77. doi: 10.1016/j.cca.2011.10.034.
4. *Abramson S., Singh AK.* Treatment of the alcohol intoxication: ethylene glycol, methanol and isopropanol. *Current Opin Nephrol Hypertens.* 2000;9:695-701. doi: 10.1097/00041552-200011000-00017.
5. *Karlson-Stiber C, Persson H.* Ethylene glycol poisoning: experiences from an epidemic in Sweden. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992;30:565-74. doi: 10.3109/15563659209017942.
6. *Eder AF, McGrath CM, Dowdy YG, Tomaszewski JE, Rosenberg FM, Wilson RB, et al.* Ethylene glycol poisoning: Toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. *Clin Chem.* [Internet]. 1998;44:168-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9550575/>.
7. *Church AS, Witting MD.* Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities. *J Emerg Med.* 1997;15:687-92. doi: 10.1016/s0736-4679(97)00150-9.
8. *Brindley PG, Bulter MS, Cembrowski G, Brindley DN.* Falsely elevated point-of-care lactate measurement after ingestion of ethylene glycol. *CMAJ.* 2007;176(8):1097-9. doi: 10.1503/cmaj.061288.
9. *Morgan TJ, Clark C, Clague A.* Artifactual elevation of measured plasma L-lactate concentration in the presence of glycolate. *Crit Care Med.* 1999;27:2177-9. doi: 10.1097/00003246-199910000-00017.
10. *Woo MY, Greenway DC, Nadler SP, Cardinal P.* Artifactual elevation of lactate in ethylene glycol poisoning. *J Emerg Med.* 2003;25:289-93. doi: 10.1016/s0736-4679(03)00203-8.
11. *Fijen J-W, Kemperman H, Tessa Ververs FF, Meulenbelt J.* False hyperlactatemia in ethylene glycol poisoning. *Intensive Care Med.* 2006;32(4):626-7. doi: 10.1007/s00134-006-0076-y.
12. *Tintu A, Rouwet E, Russcher H.* Interference of ethylene glycol with L-lactate measurement is assay-dependent. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:70-2. doi: 10.1258/acb.2012.012052.
13. *Jacobsen D, Hewlett TP, Webb R, Brown ST, Ordinario AT, McMartin KE.* Ethylene glycol intoxication: evaluation of kinetics and crystalluria. *Am J Med.* 1988;84:145-52. doi: 10.1016/0002-9343(88)90024-1.
14. *Thrall MA, Grauer GF, Mero KN.* Clinicopathologic findings in dogs and cats with ethylene glycol intoxication. *J Am Vet Med Assoc.* [Internet]. 1984;184:37-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6698834/>.
15. *Ybarra J, Doñate T, Pou JM, Madhun ZT.* Ethylene glycol intoxication with and without simultaneous diabetic ketoacidosis: A report of nine cases and review of the literature. *Int J Diabetes Metab.* [Internet]. 2005;13 (2):83-7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/228632645_Ethylene_Glycol_intoxication_with_and_without_simultaneous_diabetic_ketoacidosis_A_report_of_nine_cases_and_review_of_the_literature.

16. *Madathodi KRF, Andrews MA, Madhavan I.* Ethylene glycol poisoning; an unusual cause of hyperglycemia: A case report. *Asia Pac J Med Toxicol.* 2015;4:55-7. doi: 10.22038/apjmt.2015.4165.
17. *Kraut JA, Kurtz I.* Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:208-25. doi: 10.2215/CJN.03220807.
18. *Mehta RL.* Glycemic control and critical illness: is the kidney involved? *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2623-7. doi: 10.1681/ASN.2007010109.
19. *Khan F.* Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Netherl J Med.* [Internet]. 2009;67(9):272-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841484/>.
20. *Parry MF, Wallach R.* Ethylene glycol poisoning. *Am J Med.* 1974;57:143-50. doi: 10.1016/0002-9343(74)90780-3.
21. *Yabe K.* The effect of a p-phenylenediamine containing hair dye on the Ca²⁺ mobilization in the chemically skinned skeletal muscle of the rat. *Nippon Hoigaku Zasshi.* [Internet]. 1992;46:132-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1619810/>.
22. *Latus J, Kimmel M, Alscher MD, Braun N.* Ethylene glycol poisoning: a rare but life-threatening cause of metabolic acidosis-a single-centre experience *Clin Kidney J.* 2012;5:120-3. doi: 10.1093/ckj/sfs009.
23. *Hall TL.* Fomepizole in the treatment of ethylene glycol poisoning. *CJEM-JSMU.* 2002;4(3):199-204. doi: 10.1017/s1481803500006382.
24. *Velez LI, Shepherd G, Lee YC, Keyes DC.* Ethylene glycol ingestion treated only with fomepizol. *J Med Toxicol.* 2007;3:125-8. doi: 10.1007/BF03160922.
25. *Moreau CL, Kems II W, Tomaszewski CA, McMartin KE, Rose SR, Ford MD, et al.* Glycolate kinetics and hemodialysis clearance in ethylene glycol poisoning. META Study Group. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36:656-66.
26. *Pernet P, Bénéteau-Burnat B, Vaubourdolle M, Maury E, Offenstadt G.* False elevation of blood lactate reveals ethylene glycol poisoning. *Am J Emerg Med.* 2009;27(1):132.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2008.04.029.
27. *Kim Z, Goldfarb DS.* Continuous renal replacement therapy does not have a clear role in the treatment of poisoning. *Nephron Clin Pract.* 2010;115 (1):1-6. doi: 10.1159/000286343.
28. *Tanasescu A, Macovei RA, Tudosie MS.* Outcome of patients in acute poisoning with ethylene glycol - factors which may have influence on evolution. *J Med Life.* [Internet]. 2014;7(3):81-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870701/>.
29. *Baud FJ, Galliot M, Astier A, Bien DV, Garnier R, Likforman J, et al.* Treatment of ethylene glycol poisoning with intravenous 4-methylprazole. *N Engl J Med.* 1988;319:97-100. doi: 10.1056/NEJM198807143190206.
30. *Bayliss G.* Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int.* 2010;14:158-67. doi: 10.1111/j.1542-4758.2009.00427.x.
31. *Buller GK, Moskowitz CB, Eckardt K.* The role of hemodialysis and fomepizole in ethylene glycol intoxication. *J Nephrol Therapeut.* 2012;S10. doi: 10.4172/2161-0959.S10-004.
32. *Najafi CC, Hertko LJ, Leikin JB, Korbet SM.* Fomepizole in ethylene glycol intoxication. *Ann Emerg Med.* 2001;37:358-9. doi: 10.1067/mem.2001.113734.
33. *Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Caravati EM, Youniss J, Crouch B, Lee S.* 1998 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 1999;17:435-87. doi: 10.1016/s0735-6757(99)90254-1.
34. *Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Dyer KS, Shannon M, Lee S, Powers M.* 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 1998;16:443-97. doi: 10.1016/s0735-6757(98)90000-6.
35. *Porter WH, Rutter PW, Bush BA, Pappas AA, Dunnington JE.* Ethylene glycol toxicity: the role of serum glycolic acid in hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39:607-15. doi: 10.1081/clt-100108493.
36. International programme on chemical safety (IPCS). Ethylene glycol. Poisons information. Monograph. PIM 227, World Health Organization. Geneva. 2001.
37. *Drick N, Schmidt JJ, Wiesner O, Kielstein JT.* [Fomepizole, ethanol or dialysis in the case of life-threatening ethylenglycol intoxication?]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2021;116 (8):698-701. doi: 10.1007/s00063-020-00718-8.
38. *LaKird JS, McKenna EA, Hubner RB, Tardiff RG.* A review of the comparative mammalian toxicity of ethylene glycol and propylene glycol. *Crit Rev Toxicol.* 1999;29:331-365. doi: 10.1080/10408449991349230.



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

Svitlana Romanenko¹, Serhii Sudakevych^{1,2}, Igor Kuzmych¹,
Sofia Chaikovska¹, Stepan Maruniak^{1,2}, Iryna Shifris^{3,1},
Gavrylo Kovtun^{1,2}, Borys Todurov^{1,2}

doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.03

Primary graft dysfunction after heart transplantation: A case of successful treatment with continuous kidney replacement therapy

¹Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³State Institution "O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Science of Ukraine," Kyiv, Ukraine

Citation:

Romanenko S, Sudakevych S, Kuzmych I, Chaikovska S, Maruniak S, Shifris I, et al. Primary graft dysfunction after heart transplantation: A case of successful treatment with continuous kidney replacement therapy. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):26-33. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.03.

Abstract. Heart transplantation remains the only definitive treatment for end-stage heart failure. According to the literature, primary graft dysfunction (PGD) is the leading cause of 30-day mortality after transplantation, with acute kidney injury (AKI) being one of its most frequent and serious complications.

We present one of the few detailed case reports describing the successful management of PGD complicated by vasoplegia and AKI after heart transplantation using prolonged continuous kidney replacement therapy (CKRT) without mechanical circulatory support.

On the first postoperative day, the patient developed PGD with concurrent AKI. CKRT was initiated early and performed for six days with a total duration of 135 hours. Serial monitoring demonstrated progressive improvement in biochemical parameters and acid-base status (urea, creatinine, potassium, lactate), hemodynamic stabilization, and restoration of urine output.

This case suggests that early initiation and prolonged use of CKRT may improve outcomes in patients with PGD and concomitant AKI after heart transplantation.

Key words: heart transplantation, primary graft dysfunction, acute kidney injury, kidney replacement therapy, cardiac surgery.

Article history:

Received July 18, 2025

Received in revised form

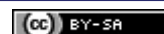
August 23, 2025

Accepted September 01, 2025

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

© S. Romanenko, S. Sudakevych, I. Kuzmych, S. Chaikovska, S. Maruniak, I. Shifris, G. Kovtun, B. Todurov, 2025.

Correspondence should be addressed to Svitlana Romanenko: svetlana7415k@gmail.com



© Романенко С. О., Судакевич С. М., Кузьмич І. М., Чайковська С. М., Маруняк С. Р., Шіфріс І. М., Ковтун Г. І., Тодуров Б. М., 2025

УДК: 616.12-089.843-06-008.1:616.61-008.6-036.11

С.О. Романенко¹, С.М. Судакевич^{1,2}, І.М. Кузьмич¹, С.М. Чайковська¹, С.Р. Маруняк^{1,2}, І.М. Шіфріс^{3,1}, Г.І. Ковтун^{1,2}, Б.М. Тодуров^{1,2}

Первинна дисфункція графта після трансплантації серця: випадок успішного лікування із застосуванням безперервної ниркової замісної терапії

¹ДНП «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, Україна

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

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

Резюме: Трансплантація серця залишається єдиним ефективним методом лікування термінальної стадії серцевої недостатності. За даними літератури, первинна дисфункція графта (ПДГ) є провідною причиною 30-денної смертності після трансплантації, а одним із найчастіших та найсерйозніших її ускладнень є гостре пошкодження нирок (ГПН).

Ми представляємо один із небагатьох детальних клінічних випадків успішного лікування ПДГ, ускладненої вазоплегією та ГПН після трансплантації серця, із застосуванням пролонгованої безперервної ниркової замісної терапії (НЗТ) без використання механічної підтримки кровообігу.

У першу післяопераційну добу у пацієнта розвинулася ПДГ з супутнім ГПН. Пролонгована НЗТ була розпочата на ранньому етапі та проводилася протягом шести діб із загальною тривалістю 135 годин. Динамічне спостереження продемонструвало поступове покращення біохімічних показників та кислотно-основного стану (сечовина, креатинін, калій, лактат), стабілізацію гемодинаміки та відновлення діурезу.

Цей випадок демонструє, що раннє призначення та пролонговане застосування НЗТ може покращити результати лікування пацієнтів з ПДГ та супутнім ГПН після трансплантації серця.

Ключові слова: трансплантація серця, первинна дисфункція графта, гостре пошкодження нирок, замісна ниркова терапія, кардіохірургія.

Вступ. Єдиним ефективним методом лікування термінальної стадії серцевої недостатності є трансплантація серця (ТС). У всьому світі щорічно виконується близько 4000 ТС і з кожним роком їх кількість зростає [1].

Незважаючи на те, що виживаність пацієнтів після трансплантації серця покращилася за останні чотири десятиліття, первинна дисфункція графта (ПДГ) є основною причиною 30-денної смертності після трансплантації [2].

Дисфункція трансплантата, як правило, класифікується як первинна дисфункція графта або вторинна дисфункція графта, коли існують причини, такі як гостре відторгнення, легенева гіпертензія або хірургічні ускладнення [3]. ПДГ повинна бути діагностована протягом перших 24-х годин після завершення операції. ПДГ може характеризуватись порушенням функції лівого чи правого шлуночка, або бівентрикулярною недостатністю.

Нирки є надзвичайно вразливими органами до пошкоджень після трансплантації серця через такі основні фактори, як чутливість до низького або неппульсуючого кровотоку, венозний застій та вплив нефротоксичних лікарських засобів (ЛЗ). Також не можна виключати соматичний стан пацієнта до ТС (порушення функції нирок, зокрема, внаслідок кардіоренальних взаємовідносин).

Одним з найрозповсюдженіших супутніх ускладнень первинної дисфункції графта, за даними світової літератури, є гостре пошкодження нирок (ГПН) [4, 12].

За даними Hüseyin Sicim зі співав. частота розвитку ГПН після трансплантації серця коливається від 14% до 83%, а частота лікування таких пацієнтів методами нирково-замісної терапії (НЗТ) — від 5% до 46%. [5, 6] Наслідки розвитку ГПН можуть бути важкими через складні кардіоренальні взаємодії та вплив на запальні каскади, а також інші численні ефекти [13, 14].

Клінічний випадок. Хворий А, 58 років, зріст 166 см, вага 86 кг. госпіталізований в ургентному порядку для виконання ортотопічної трансплантації серця. З анамнезу відомо, що у 2009 році було виконано аорто-коронарне шунтування з резекцією аневризми лівого шлуночка. На момент огляду: виражені набряки нижніх кінцівок; АТ 75/40 мм.рт.

Світлана Романенко
svetlana7415k@gmail.com

ст.; пульс 100 – 110 /хв фібриляція передсердь. Пацієнту виконано ехокардіографічне дослідження: фракція викиду лівого шлуночка 19%, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) 235 мл, тиск в легеневій артерії 65 мм.рт.ст, мітральна та трикуспідальна недостатність, в лівій та правій плевральних порожнинах виражена кількість рідини (≈ 600 мл)

Клінічний діагноз: Ішемічна кардіоміопатія, стенокардія напруги ФК III – IV. Постінфарктний кардіосклероз (2004, 2005, 2007, 2023 р.). Атеросклероз аорти та коронарних артерій, артерій нижніх кінцівок (за даними КТ ангіографії нижніх кінцівок). Стан після стентування ПМШГ, ЛКА (2005, 2018 р.). Стан після аорто-коронарного шунтування – 2, з резекцією аневризми лівого шлуночка (2009 р.). Відносна недостатність мітрального клапану II ст. Недостатність трикуспідального клапана I ст. Гіпертензія в системі легеневої артерії. Серцева недостатність II Б зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ – 19%) ФК III – IV (NYHA). Протягом 14 місяців пацієнт перебував у листі очікування на трансплантацію серця та отримував консервативну терапію згідно з протоколів лікування хронічної серцевої недостатності (ESC Heart failure guidelines 2024).

У травні 2024 року пацієнту виконано оперативне втручання – ортотопічну трансплантацію серця за бікавальною методикою. Захист міокарда донорського органу було забезпечено за рахунок прокачки 4°C кристалоїдним розчином (Кустодіол; Köhler Chemie GmbH, Німеччина) протягом 8 хв. перед експлантацією. Потім вилучений донорський орган поміщали у тришаровий поліетиленовий пакет, заповнений розчином Кустодіолу, і транспортували у холоддовому транспортному контейнері з постійною підтримкою температурного режиму в межах 8–10°C. Час холодової ішемії становив 255 хвилин. Після того, як донорський орган було доставлено в операційну, під загальною анестезією, пацієнту виконано серединну стернотомію із селективною канюляцією верхньої та нижньої порожнистих вен.

Після зняття зажиму з аорти відмічалось самостійне відновлення серцевої динаміки. При спро-

бі відлучити апарат штучного кровообігу (АШК) спостерігалась гіпотензія, тахікардія та наростання явищ правошлуночкової недостатності. Було прийнято рішення пролонгувати роботу АШК до стабілізації гемодинаміки та нормалізації показників кислотно – основного стану. Через 40 хвилин вдалося відлучити АШК за допомогою дії високих доз симпатоміметиків та вазопресорних лікарських засобів (ЛЗ).

Загальна тривалість операції становила 4 год 25 хв, тривалість штучного кровообігу – 164 хвилини, тривалість перетискання аорти – 60 хвилин.

Після оперативного втручання пацієнта було переведено у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ).

Пацієнта доставлено у ВРІТ у важкому стані. Стан свідомості – медикаментозна седация, дихання – ШВЛ через ендотрахеальну трубку (FiO₂ 80% SpO₂ 89%). Центральний венозний тиск (ЦВТ) становив 13 мм.рт.ст.; тиск у правому передсерді – 20 мм.рт.ст; CI 1,8 л/хв/м²; ТЗЛК – 13 мм.рт.ст.; систолічний тиск у легеневій артерії – 40 мм.рт.ст. Стан гемодинаміки: пульс 110 – 115/хв, артеріальний тиск 75/40 мм.рт.ст. на фоні високої підтримки інотропними ЛЗ (адреналін 0,12 мкг/кг/хв, норадреналін 0,25 мкг/кг/хв; добутамін 6,7 мкг/кг/хв; мілринон 0,5 мкг/кг/хв, дофамін 3,1 мкг/кг/хв).

У ВРІТ пацієнту було виконано ехокардіографію та отримано наступні результати: фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) становила 60%; кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ) – 65 мл; недостатність мітрального клапану (МНд) (+), недостатність трикулкового клапану (ТНд) ++ – ++(+), систолічний тиск у правому шлуночку (СТ у ПШ) – 40 мм.рт.ст. При динамічному спостереженні – наростання ознак правошлуночкової недостатності графта.

Незважаючи на застосування високих доз симпатоміметиків та вазопресорів, стан гемодинаміки пацієнта прогресивно погіршувався, наростали явища серцевої слабкості (Табл.1). Наявна клінічна симптоматика була оцінена як первинна дисфункція графту за правошлуночковим типом, ускладнене вазоплегічним синдромом.

Таблиця 1

Зміни показників гемодинаміки в ранньому післяопераційному періоді

І доба після трансплантації	13:00	14:00	17:00	21:00	23:00
Центральний венозний тиск (ЦВТ), мм.рт.ст.	13	14	13	15	15
Тиск у правому передсерді, мм.рт.ст	20	18	18	19	18
Серцевий індекс (CI), л/хв/м ²	1,8	1,9	1,8	1,7	1,7
Тиск заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК), мм.рт.ст	13	12	13	12	12
Систолічний тиск у легеневій артерії, мм.рт.ст.	40	42	39	42	42
АТ (середнє), мм.рт.ст	50	48	49	50	48
Пульс	125	118	119	122	108

Вазоплегічний синдром (ВС) – це поширене небезпечне для життя ускладнення, що характеризується тяжкою та стійкою системною артеріальною гіпотензією (середній артеріальний тиск <50 мм рт.ст.), нормальним або дещо підвищеним серцевим викидом (серцевий індекс >2,5 л/хв/м²), низьким системним судинним опором (ССО, <800 дин/с/см⁵), а також нечутливістю до відповідної рідинної ресусцитації та високих доз вазопресорних ЛЗ.

Згідно американських протоколів лікування пацієнтів із наявною вазоплегією хворому було призначено вазопресин у відповідній дозі [9].

Ранній післяопераційний період (перша доба після трансплантації серця) також був ускладнений розвитком ГПН. Незважаючи на проведену консервативну терапію, загальний стан хворого погіршувався, зменшувався діурез, розвинулася анурія. При лабораторному моніторингу визначалися гіперкаліємія (табл. 2), підвищення рівня сечовини та креатиніну сироватки крові (табл. 3).

Таблиця 2

Динаміка показників водно-електролітного балансу в ранньому післяопераційному періоді

І доба після трансплантації	13:00	14:00	17:00	21:00	23:00
Діурез, мл	10	10	15	0	0
Калій сироватки, ммоль/л	4,4	5,1	5,3	6,6	7,5

Таблиця 3

Динаміка біохімічних показників та функціонального стану нирок в ранньому післяопераційному періоді.

І доба після трансплантації	13:00	18:00	21:00
Креатинін, мкмоль/л	198	225	253
Сечовина, ммоль/л	10,1	13,6	14,8
рШКФ (СКД-EPI), мл/хв/1.73 м ²	33	32	28

Водночас, оцінка в динаміці, демонструє і значне збільшення концентрації гострофазових білків,

маркеру гіпоперфузії тканин – лактату, підвищення температури тіла пацієнта до 38,9 °С (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка концентрації гострофазових показників крові та лактату в ранньому післяопераційному періоді

І доба після трансплантації	13:00	18:00	21:00
СРБ, мг/л	198	340	445
РСТ, нг/мл	10,1	25,3	> 91,9
сЛас, ммоль/л	3,2	4,0	4,5

Імуносупресивна та противірусна терапія проводилася відповідно до загальновідомої існуючої схеми: інтраопераційно – антитимоцитарний глобулін, метилпреднізолон, такролімус, мікофенолова кислота/мофетилу мікофенолат. Корекція ЛЗ здійснювалася з урахуванням концентрації такролімусу в сироватці крові.

Враховуючи тяжкість стану пацієнта, що характеризувалась гемодинамічною нестабільністю: АТ сер. 48-50 мм.рт.ст; тахікардія 108 – 125/хв на фоні підтримки інотропами та вазопресорами (адреналін 0,12 мкг/кг/хв, норадреналін 0,25 мкг/кг/хв; добутамін 6,7 мкг/кг/хв; мілринон 0,5 мкг/кг/хв,

дофамін 3,1 мкг/кг/хв.) з прогресуючим наростанням серцевої слабкості та рефрактерною вазоплегією, розвитком гострого пошкодження нирок, пацієнту було встановлено центральний венозний катетер та розпочато (підключено апарат гемодіалізу для проведення процедури) сесію пролонгованої нирково-замісної терапії (continuous renal replacement therapy – CRRT) в режимі вено-венозної гемодіалізації.

CRRT проводилася протягом 6 діб загальною тривалістю 135 годин з використанням Gambro Prismaflex. Корекція параметрів виконувалась відповідно до стану гемодинаміки пацієнта (табл. 5).

Таблиця 5

Параметри пролонгованої вено -венозної гемодіалізації

Параметри	1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба
Швидкість потоку крові, мл/год	130	150	120	130	120	100
Швидкість потоку діалізату, мл/год	2000	2500	2000	2000	2000	1500
Об'єм ультрафільтрації, мл/год	120	150	160	120	100	100

Для контролю рівня біохімічних показників пацієнту виконувалася забір венозної крові з центрального венозного катетера кожну добу. На 2 добу після початку CRRT констатовано покращення

стану гемодинаміки пацієнта, зокрема стабілізація артеріального тиску, нормалізація ЦВТ та позитивна динаміка лабораторних показників (табл. 6.).

Таблиця 6

Зміни стану гемодинаміки та клініко-лабораторних показників протягом CRRT сесії

Доба CRRT	1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба
Показники гемодинаміки протягом проведення CRRT						
ЦВТ, мм.рт.ст.	8	8	7	7	6	7
Тиск у правому передсерді, мм.рт.ст	20	20	25	16	17	15
Серцевий індекс, л/хв/м ²	1,8	1,9	2,0	2,2	2,1	2,1
Тиск заклинювання легеневих капілярів, мм.рт.ст	13	14	15	15	17	18
Систолічний тиск у ЛА, мм.рт.ст.	40	37	35	33	33	30
АТ (середнє), мм.рт.ст	67	68	65	67	78	82
Лабораторні дані протягом проведення CRRT						
Креатинін, мкмоль/л	202	193	174	140	110	106
Сечовина, ммоль/л	12,8	12,3	10,7	8,7	7,7	6,9
Калій, ммоль/л	5,0	4,5	3,8	3,9	4,0	4,2
СРБ, мг/л	398	302	209	207	158	98
РСТ, нг/мл	> 91,9	88,9	69,4	45,3	20,9	18,6
сЛас, ммоль/л	3,6	2,0	1,1	1,0	0,8	0,7

Примітки: ЦВТ – центральний венозний тиск; ЛА – легенева артерія; АТ – артеріальний тиск; СРБ – С-реактивний білок, РСТ – прокальцитонін; сЛас – лактат крові.

На 7 добу перебування пацієнта у ВРІТ стан пацієнта покращився: артеріальний тиск – 110/80 мм.рт.ст; пульс – 85/хв; центральний венозний тиск – 7 мм.рт.ст. Дозу симпатоміметиків та вазопресорів було зменшено до 0,1 мкг/кг/хв норадреналіну та 2,1 мкг/кг/хв добутаміну. Апарат штучної вентиляції відключено.

Пацієнта переведено на самостійне дихання. Хворого було від'єднано від апарату для гемодіалізу. Після припинення процедури CRRT стан стабільний, гемодинамічні показники в нормі. Темп діурезу 100/мл/кг на годину.

За результатами ехокардіографії отримано наступні результати: недостатність тристулкового клапану (ТНД) знизилась до (+), систолічний тиск у правому шлуночку (СТ у ПШ) – 27 мм.рт.ст., [порожнини правих відділів серця не розширені, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) – 60%; кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ) – 120 мл; недостатність мітрального клапану (МНД) (+).

У задовільному стані на 12 добу після проведення оперативного втручання пацієнта переведено з відділення інтенсивної терапії у соматичне відділення для подальшого спостереження та лікування.

На 22 післяопераційну добу пацієнта виписано зі стаціонару для проходження реабілітації під наглядом кардіолога за місцем проживання.

Через рік спостереження відзначено відсутність скарг у пацієнта. Пацієнту проведено неінвазивні методи обстеження: навантажувальні тести із дозованим фізичним навантаженням (третміл – тест), трансторакальну ехокардіографію, холтер – ЕКГ, які не виявили порушень у роботі серця. За результатами лабораторних обстежень біохімічні показники функції нирок в нормі: креатинін – 105 мкмоль/л, сечовина 5.3 ммоль/л, калій 4,2 ммоль/л, сЛас 0,7 мг/л. Темп діурезу в нормі. Периферичні набряки відсутні.

Постійно проводився контроль рівня такролімусу в крові та корекція імуносупресивних препаратів згідно схеми. Спостереження триває.

Обговорення. Трансплантація серця – єдиний ефективний метод лікування термінальної стадії серцевої недостатності [3, 4].

Первинна дисфункція графта (ПДГ) – це небезпечний для життя клінічний стан з високим рівнем смертності, що проявляється у вигляді дисфункції лівого або правого шлуночка, чи бівентрикулярною недостатністю, який виникає протягом перших 24 годин після трансплантації серця, за відсутності видимої вторинної причини. З огляду на складний характер захворювання, остаточне визначення та діагностика ПГД продовжує становити виклик. Патолофізіологія ПГД охоплює численні механізми, що лежать в її основі, деякі з яких залишаються нез'ясованими, включаючи такі фактори, як пошкодження міокарда, вивільнення прозапальних медіаторів та розвитку ішемічно-реперфузійного пошкодження [4, 5].

В Україні, завдяки вдосконаленню законодавства, система трансплантації почала повноцінно і ефективно функціонувати в кінці 2019 р. (Закон України Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині № 2694-VIII від 28.02.2019, ВВР, 2019.) Уже за перший рік роботи системи в Україні було виконано понад 100 органних трансплантацій від донора зі смертю мозку. Проте війна змінила розвиток трансплантології в Україні. Закриття повітряного простору, немож-

ливість використання санітарної авіації, неможливість імплантації механічних засобів підтримки кровообігу, неможливість виконання трансплантацій закордоном, обмеження в пересуванні як пацієнтів, так і лікарів створили проблему в забезпеченні трансплантологічної допомоги, особливо в регіонах, розташованих у прифронтових зонах. Через короткий час ішемії донорського серця та відсутності альтернативи доставити орган вчасно на далекі відстані було змінено стратегію в організації трансплантації, що дало змогу виконувати трансплантацію серця в різних регіонах країни [8, 11].

Найчастіше ускладнення в ранньому післяопераційному періоді – первинна дисфункція графта. За даними різних авторів [1, 2, 3], критеріями (ПДГ) при лівошлуночковому типі є дані ехокардіографії – ФВ ЛШ < 40%, або гемодинамічні показники: тиск у правому передсерді (ТП) > 15 мм рт.ст., тиск заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК) > 20 мм рт.ст., та знижений серцевий індекс (СІ) (< 2,0 л/хв/м²). Використання механічних пристроїв підтримки кровообігу, таких як внутрішньоаортальний балонний контрпульсатор (ВАБК) та апарат екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) є критеріями верифікації ПДГ за лівошлуночковим типом помірного та тяжкого ступеню відповідно [2].

ПДГ за правошлуночковим типом не має шкали тяжкості і діагностується на вимірювання визначених показників гемодинаміки відповідно до ізольованої правобічної дисфункції: тиск у правому передсерді > 15 мм рт.ст., ТЗЛК < 15 мм рт.ст., СІ < 2,0 л/хв/м², транспульмонарний градієнт < 15 мм рт.ст. і/або систолічний тиск в легеневій артерії < 50 мм рт.ст.). Потреба в імплантації шлуночкового допоміжного пристрою VAD (RVAD), також відноситься до критеріїв діагностики ПДГ за правошлуночковим типом [1-4].

В нашому клінічному випадку у пацієнта вже на періопераційному етапі після відключення апарату штучного кровообігу спостерігались явища правошлуночкової слабкості, в зв'язку з чим була пролонгована робота АШК та збільшено обсяг інотропної та вазопресорної підтримки. В подальшому, у ВРІТ, стан пацієнта прогресивно погіршувався, та характеризувався падінням гемодинаміки на фоні підтримки симпатоміметичними та вазопресорними препаратами у високих дозах, і наростанням біохімічних, кислотно-основних та гострофазових показників крові. Всі отримані результати виконаних обстежень (ехоКГ, інвазивне вимірювання показників серцевої діяльності) та клінічна картина відповідали міжнародним критеріям визначення первинної дисфункції графта за правошлуночковим типом, ускладненим вазоплегічним синдромом.

На фоні тривалої гіпотензії, венозного застою та, як наслідок, гіперперфузії органів, у пацієнта розвинулась анурія, що супроводжувалась про-

гресуючим збільшенням концентрації креатиніну, сечовини, калію та лактату сироватки крові. На підставі критеріїв KDIGO [6] у пацієнта було діагностовано гостре пошкодження нирок.

За загальновідомими рекомендаціями [6, 7] згідно шкали KDIGO, ГПН визначають коли наявний один із чинників:

- Підвищення сироваткового креатиніну на 26,5 мкмоль/л за 48 год.
- Підвищення сироваткового креатиніну в 1,5 раза від попередньо відомого за 7 днів.
- Швидкість діурезу менше ніж 0,5мл/кг/год більше ніж 6 год

Розвиток ГПН призводить до потреби в лікуванні діаліз ними методами ЗНТ (замісної ниркової терапії) у 1-5% випадків. [6] Різні діалізнi модальності ЗНТ застосовуються при тяжкому перебігу гострого пошкодження нирок, в тому числі пролонгована ЗНТ (CRRT 24-72 год.), інтермітуючий гемодіаліз (IHD 4-6 год.) та подовжений щоденний діаліз (EDD 24 год.). Одним з показів до проведення ЗНТ в режимі CRRT є гемодинамічна нестабільність пацієнта.

В даному клінічному випадку тяжкість стану пацієнта характеризувалась підтвердженою дисфункцією графта за правошлуночковим типом, ускладненою вазоплегією, резистентною до дії симпатоміметиків та вазопресорів, тому проведення сесії замісної ниркової терапії у режимі пролонгованої вено-венозної гемодіалізації мало найбільш сприятливий вплив на лікування та подальший прогноз.

Висновки. Отримані результати дозволяють говорити про покращення результатів лікування пацієнтів з первинною дисфункцією графта та супутнім гострим пошкодженням нирок за рахунок застосування у схемі лікування діалітичних методів пролонгованої замісної ниркової терапії.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості під час виконання роботи та написанні статті.

Джерела фінансування. Це дослідження не мало фінансової підтримки.

Подяка. Автори висловлюють щире подяку пацієнту за його згоду на використання даних, а також лікарям та медичним сестрам відділення екстракорпоральних методів лікування ДНП «Інститут серця МОЗ України» Василю Шмирку, Наталії Льовиній, Олександрю Кіряєву, Валерії Ленді, Юрію Баландюку, Тетяні Кропивко, Світлані Даневич, Каріні Поповій, Христині Савінській, Анастатії Смоляр, значимість внеску яких до успішного лікування цього та інших випадків є надзвичайно високою.

Внесок авторів.

Романенко С.О.: ідея статті, збір даних, оформлення тексту роботи та підготовка до друку;

Судакевич С.М.: аналіз літератури, інтерпретація та узагальнення результатів, редагування рукопису;

Кузьмич І.М.: ведення пацієнта після трансплантації, курація лікування ГПН;

Чайковська С.М.: ведення пацієнта до трансплантації, формування цілісного тексту;

Маруняк С.Р.: аналіз літератури, проведення НЗТ;

Шіфріс І.М.: консультування пацієнта, інтерпретація та узагальнення результатів, редагування рукопису.

Ковтун Г.І.: виконання ортотопічної трансплантації серця, оформлення тексту роботи;

Тодуров Б.М.: виконання ортотопічної трансплантації серця, ідея статті, керівництво роботою.

Література (References):

1. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1037–1046. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.019.
2. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(10):951–964. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006.
3. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, LePrince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(4):327–340. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.027.
4. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation.* 2010;90(4):444–50. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e6f1eb.
5. Hüseyin Sicim, Wing Sum Vincy Tam, Paul C. Tang. Primary graft dysfunction in heart transplantation: the challenge to survival. *J Cardiothoracic Surgery.* 2024;19:313. doi: 10.1186/s13019-024-02816-6.
6. Bove T, Monaco F, Covello RD, Zangrillo A. Acute renal failure and cardiac surgery. *HSR Proc.*

- Intensive Care Cardiovasc. Anesth. [Internet].2009;1(3):13–21. Available from: https://www.researchgate.net/publication/235729578_Acute_renal_failure_and_cardiac_surgery.
7. Bianco J, Strang M, Denault A, Marenchino RG, Belziti CA, Musso CG. Acute kidney injury after heart transplant: the importance of pulmonary hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*2021;35(7):2052-62. doi: 10.1053/j.jvca.2020.12.010.
 8. Todurov B, Chaikovska SM, Kovtun GI, Montgomery R, Dellgren G. Heart transplantation in Ukraine: experience of one center. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology.*2024;13(3):6-17. doi: 10.31928/2664-3790-2024.3.617.
 9. Kovtun G, Shpachuk A, Chaikovska S, Sudakevych S, Todurov B. Organization of transplantation assistance through trans-plantation of the recipient to the regional explantation base for heart transplantation. *East Ukr Med J.* 2024;12(2): 390-397. doi: 10.21272/eumj.2024;12(2):390-397.
 10. Bozzetti G, Ranucci M, Grillone G. Concomitant pulmonary hypertension and vasoplegia syndrome after heart transplant: a challenging picture. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22:868-871. doi: 10.1053/j.jvca.2007.11.003.
 11. Todurov B, Chaikovska S, Kovtun G, Melnyk M, Kuzmych I, Roberts T, et al. Heart transplantation in Ukraine during wartime: a retrospective cohort study of standard versus marginal donor heart transplantation outcomes. *J Heart Lung Transplant.*2025;S1053-2498(25)02109-6. doi: 10.1016/j.healun.2025.07.001.
 12. Maruniak S, Loskutov O, Swol J, Todurov B. Factors associated with acute kidney injury after on-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg.* 2024;19(1):598. doi: 10.1186/s13019-024-03103-0.
 13. Demikhova N, Kuts L, Bokova S, Merisalu E, Vlasenko O. Diagnostic and therapeutic potential of interleukin-37 in kidney diseases: A mini-review. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2025; (2(86): 90-97. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(86\).2025.09](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(86).2025.09).
 14. Markova M, Mankovsky D, Abdriakhimova T. Personalization of therapy of psychopathological complications of cardiac surgery in artificial circulation conditions. *European Psychiatry.* 2024;67(S1):S498-S499. doi: 10.1192/j.eurpsy.2024.1034.



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

Natalia Stepanova, Svitlana Fomina, Mykola Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.04

Magnesium status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: Systematic review and meta-analysis

State Institution "O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Science of Ukraine," Kyiv, Ukraine

Citation:

Stepanova N, Fomina S, Kolesnyk M. Magnesium status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):34-44. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.04.

Abstract. Kidney transplant recipients (KTRs) remain at risk for metabolic, cardiovascular, and infectious complications. Magnesium abnormalities are common but their prognostic significance remains unclear.

Objectives. To systematically review and meta-analyze the association between serum magnesium status and clinical outcomes in KTRs.

Methods. We searched PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov (by May 31, 2025). Eligible studies were observational cohorts in adult KTRs reporting outcomes by magnesium categories. The primary outcome was all-cause mortality; secondary outcomes were cardiovascular events, graft outcomes, and infections. Data were synthesized using random-effects meta-analysis where ≥ 3 studies were available, complemented by Bayesian analysis. Risk of bias was assessed with the Newcastle–Ottawa Scale (NOS), and certainty of evidence was graded using GRADE. The protocol was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, ID: CRD420251055485).

Results. Eight studies ($n=7,026$ KTRs) met the inclusion criteria. Five studies assessed all-cause mortality, and four provided adjusted estimates for pooling. Higher/normal magnesium (≥ 1.7 – 1.8 mg/dL) vs. lower was associated with increased mortality (HR 1.17, 95% CI 1.06–1.29; $I^2=59.5\%$). Sensitivity analysis excluding one null study yielded HR 1.18 (95% CI 1.03–1.34). Bayesian modeling produced consistent but uncertain estimates (posterior HR 1.22, 95% CrI 0.94–1.68; $BF_{10}=0.88$). Evidence for cardiovascular, graft, and infection outcomes was inconsistent and heterogeneous, precluding pooling. Certainty of evidence was low for the all-cause mortality outcome and very low for secondary outcomes.

Conclusions: Current evidence from a small number of heterogeneous observational studies suggests that higher/normal serum magnesium status may be associated with a modest increase in all-cause mortality among KTRs. However, the certainty of evidence is low, and associations with cardiovascular, graft, and infection outcomes remain inconclusive. Prospective multicenter cohorts and interventional trials are needed to determine whether magnesium status is a causal and modifiable factor and to define the optimal post-transplant magnesium range.

Keywords: kidney transplantation, magnesium, all-cause mortality, cardiovascular outcomes, graft survival, infections, systematic review, meta-analysis.

Article history:

Received August 13, 2025

Received in revised form
September 03, 2025

Accepted September 04, 2025

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

© N. Stepanova, S. Fomina, M. Kolesnyk, 2025.

Correspondence should be addressed to Natalia Stepanova: nmstep@ukr.net



© Степанова Н., Фоміна С., Колесник М., 2025

УДК: 616.61-089.843:546.46]-036.8

Наталя Степанова, Світлана Фоміна, Микола Колесник

Статус магнію та клінічні наслідки у реципієнтів ниркового трансплантата: систематичний огляд та метааналіз

ДУ «Національний центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»,
Київ, Україна

Резюме. Реципієнти ниркового трансплантата (РНТ) мають високий ризик метаболічних, серцево-судинних та інфекційних ускладнень. Порушення концентрації магнію сироватки є поширеним явищем, проте його прогностичне значення залишається невизначеним.

Мета. Систематично оцінити та провести мета-аналіз асоціації між рівнем сироваткового магнію та клінічними результатами у РНТ.

Методи: Пошук літератури виконано у Pub Med, Embase, Web of Science, Cochrane Library та ClinicalTrials.gov (до 31 травня 2025 р.). До аналізу включено обсерваційні дослідження за участю дорослих РНТ (≥ 18 років), в яких оцінювався зв'язок між рівнем магнію в сироватці або плазмі та клінічними наслідками. Первинна кінцева точка – загальна смертність; вторинні – серцево-судинні події, функція трансплантата та інфекції. Для об'єднання результатів ≥ 3 досліджень застосовано модель випадкових ефектів; додатково проведено баєсівський аналіз. Ризик упередженості оцінювали за шкалою Ньюкасл–Оттаві (NOS), достовірність доказів – за системою GRADE. Протокол дослідження зареєстрований у Міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів (PROSPERO, ID: CRD420251055485).

Результати. Включено 8 досліджень ($n=7026$ РНТ). П'ять робіт оцінювали смертність, чотири – надали скориговані показники для мета-аналізу. Вищий/нормальний рівень магнію ($\geq 1,7$ – $1,8$ мг/дл) порівняно з нижчим асоціювався з підвищеним ризиком смерті (HR 1,17; 95% CI 1,06–1,29; $I^2=59,5\%$). Аналіз чутливості, з виключенням одного дослідження без статистично значущої асоціації, продемонстрував HR 1,18 (95% CI 1,03–1,34). Баєсівська модель мета-аналізу підтвердила напрямок зв'язку, але з широкими довірчими інтервалами (HR 1,22; 95% CrI 0,94–1,68; $BF_{10}=0,88$). Дані щодо серцево-судинних подій, функції трансплантата й інфекційних ускладнень були суперечливими та гетерогенними, що унеможливило мета-аналіз. Достовірність доказів оцінена як низька для загальної смертності та дуже низька для вторинних кінцевих точок.

Ключові слова: трансплантація нирки, магній, смертність від усіх причин, серцево-судинні наслідки, виживання трансплантата, інфекції, систематичний огляд, метааналіз.

Introduction. Kidney transplantation is a life-saving treatment for patients with end-stage kidney disease (ESKD), offering superior survival and improved quality of life compared to long-term dialysis [1–3]. Despite advances in surgical technique and immunosuppressive management, kidney transplant recipients (KTRs) remain at risk for a range of metabolic, cardiovascular, and immunological complications that can compromise graft function and patient survival [3, 4].

Among these complications, disturbances in magnesium homeostasis are increasingly recognized as clinically relevant [5, 6]. Magnesium is a vital intracellular cation that plays key roles in numerous physiological processes, including cardiovascular regulation, immune function, glucose metabolism, neuromuscular transmission, and renal physiology [7]. In the non-transplant chronic kidney disease (CKD) population,

higher serum magnesium levels have been associated with protective effects, including reduced vascular calcification and lower cardiovascular risk [8, 9]. However, the significance of magnesium status in KTRs is less clear, as magnesium metabolism is altered by both the transplanted kidney and immunosuppressive therapies [10].

Hypomagnesemia is the most frequently reported electrolyte abnormality in KTRs, affecting 30–50% of patients [5, 6, 10]. Its underlying causes include altered renal magnesium handling due to impaired graft function and the use of calcineurin inhibitors (CNIs), which reduce tubular magnesium reabsorption [5, 8, 10].

Emerging evidence suggests that abnormalities in serum magnesium levels may contribute to adverse outcomes in KTRs. Hypomagnesemia has been associated with an increased risk of new-onset diabetes after transplantation (NODAT) [11], heightened susceptibility to infections [12], and potential endothelial dysfunction [13]. However, despite these recognized risks, the current literature on magnesium status and clinical outcomes in KTRs has reported paradoxical or protective associations. One observational study has reported a U-shaped relationship between serum magnesium levels and mortality [14], while others have shown linear or

Natalia Stepanova
nmstep@ukr.net

even inverse associations [15–17]. These discrepancies, coupled with heterogeneity in exposure definitions and outcome measures, have prevented clear clinical recommendations.

Therefore, this systematic review and meta-analysis aimed to synthesize available evidence to clarify the relationship between post-transplant magnesium status and key clinical outcomes, such as all-cause mortality, MACE or cardiovascular mortality, graft function decline or loss, and infection risk in adult KTRs.

Materials and Methods. This systematic review and meta-analysis was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 guidelines. The protocol was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, ID: CRD420251055485).

Eligibility criteria. We used the PICOTS framework to define inclusion and exclusion criteria:

- Population: adult KTRs (≥ 18 years). Exclusions: pediatric recipients, multiorgan transplants, or studies not reporting kidney-only outcomes.
- Intervention/Exposure: serum or plasma magnesium concentrations, categorized as “higher or normal magnesium” vs. “lower” according to study-specific thresholds.
 - Higher or normal magnesium was most often defined as ≥ 1.7 – 1.8 mg/dL, the upper quartile, or the highest exposure category. Where explicitly reported, true hypermagnesemia (> 2.4 mg/dL, > 1.0 mmol/L) was noted separately.
 - Lower magnesium was generally defined as < 1.7 mg/dL (< 0.70 mmol/L) or study-specific “low” categories.
- Comparator: because exposure definitions varied, we harmonized study contrasts into (i) higher/normal magnesium vs lower and (ii) hypomagnesemia vs higher-normal, analyzing them separately.
- Outcomes:
 - Primary outcome: All-cause mortality.
 - Secondary outcomes:
 1. Cardiovascular outcomes – major adverse cardiovascular events (MACE) or cardiovascular mortality.
 2. Graft outcomes – graft loss, death with functioning graft, estimated GFR < 60 mL/min/1.73 m², or accelerated renal function decline.
 3. Infection outcomes – bacterial (urinary tract infections [UTI]) or viral (CMV, EBV, BK) infections, or infection-related mortality.
- Timing: magnesium concentrations measured at any time post-transplantation, with follow-up ranging from 1 to 7 years.
- Study design: observational studies (prospective or retrospective cohort, case-control). Randomized controlled trials were excluded, as none reported relevant associations.

Information sources and search strategy. A comprehensive search was performed across PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov from inception to May 2025. No language restrictions were applied. Non-English studies were screened and, when eligible, translated. Search terms combined controlled vocabulary (e.g., MeSH) and free-text keywords related to “magnesium,” “kidney transplantation,” “mortality,” “graft function,” “cardiovascular outcomes,” and “infection.” The full search strategy is provided in Supplementary Table S1.

Study Selection. Two reviewers (NS, SF) independently screened titles and abstracts, followed by a full-text review of potentially eligible studies. Disagreements were resolved by consensus or third-party adjudication (MK). Search results were imported into EndNote X9 for deduplication.

Data extraction and management. The following data were collected:

- Study characteristics (author, year, country, design, sample size, follow-up).
- Participant characteristics (age, sex, immunosuppression regimen, donor type).
- Exposure assessment (magnesium cutoff, categories, timing of measurement, analytic approach).
- Outcomes (mortality, cardiovascular, graft, infection).
- Effect estimates (hazard ratios (HRs), with 95% confidence interval (CI) and number of events).
- Covariates adjusted in multivariable models.

Where effect measures were not directly reported, we derived ORs or HRs using raw event data where available. No assumptions were made to impute missing data.

Risk of bias assessment. Risk of bias was evaluated using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for observational studies, covering domains of selection, comparability, and outcome ascertainment. Studies scoring ≥ 7 were considered low risk; those scoring < 6 were considered high risk. No eligible RCTs were identified.

Data synthesis and statistical analysis. We synthesized data separately by outcome domain. When ≥ 3 studies reported comparable effect estimates (all-cause mortality for the higher/normal magnesium vs lower contrast), we conducted quantitative meta-analysis. When ≤ 2 studies were available, we synthesized findings qualitatively in the narrative review without statistical pooling.

Effect measures. Adjusted hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) were the preferred effect measure. We extracted the most fully adjusted HRs reported in each study. Log-transformed HRs were pooled in meta-analyses. Where HRs were unavailable, odds ratios (ORs) were considered separately.

For quantitative pooling, we used a random-effects model with the Paule–Mandel estimator for between-study variance (τ^2). Because of the small number of studies, we applied the Hartung–Knapp–Sidik–Jonk-

man (HKSJ) adjustment and used a t-test with $k-1$ degrees of freedom to test for overall effects.

Between-study heterogeneity was summarized using Cochran's Q ($p < 0.10$ indicating statistical significance) and the I^2 statistic, interpreted as low ($<25\%$), moderate ($25-50\%$), or substantial ($>50\%$). Heterogeneity was not calculated when fewer than three studies were available.

Sensitivity analyses. We performed leave-one-out analyses to assess individual study influence. Predefined subgroup and sensitivity analyses included: exclusion of lower-quality studies (NOS <7), exclusion of studies lacking covariate adjustment, comparison of continuous vs categorical magnesium exposures, and harmonization to common cutoffs (<1.7 mg/dL vs $\geq 1.7-1.8$ mg/dL).

Publication bias. We did not evaluate small-study effects or conduct meta-regression because <10 studies were available, consistent with PRISMA recommendations.

Subgroup and sensitivity analyses. We prespecified subgroups by timing of magnesium measurement (early vs late post-transplant) and predominant calcineurin inhibitor (tacrolimus vs cyclosporine). However, these could not be performed because each subgroup was represented by only a single study, precluding meaningful comparison. Differences in exposure definitions (categorical vs continuous; varying cutoffs)

were instead considered qualitatively in the narrative synthesis.

To test the robustness of findings for all-cause mortality (high/normal magnesium vs lower), we excluded the study with fair quality (NOS <7), and compared results across harmonized magnesium cutoffs (<1.7 mg/dL vs $\geq 1.7-1.8$ mg/dL).

Bayesian analysis. To complement frequentist analyses and account for small-sample uncertainty, we conducted a Bayesian random-effects meta-analysis for all-cause mortality, specifying weakly informative priors. We report posterior means, 95% credible intervals, and Bayes factors.

Certainty of evidence. Certainty of evidence was assessed using the GRADE framework, considering risk of bias (based on NOS), consistency, directness, precision, and publication bias. As all included studies were observational, evidence for each outcome started at low certainty by default. Each outcome was rated as high, moderate, low, or very low certainty.

Results. **Study selection.** The database search identified 1,248 records. After deduplication, 978 records were screened; 68 full texts were assessed, and 8 studies met the inclusion criteria. Three studies contributed adjusted estimates suitable for quantitative synthesis of all-cause mortality; other outcomes were summarized narratively due to heterogeneity of effect measures/definitions. PRISMA flow shown in Fig. 1.

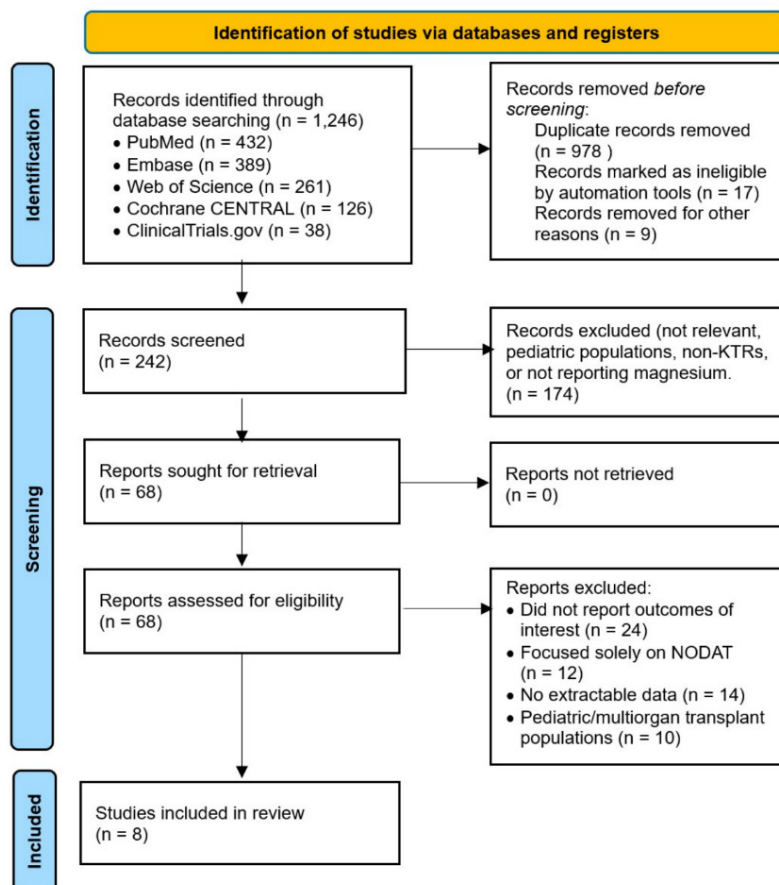


Fig. 1. Flow diagram of the study selection process.

Study characteristics. Eight single-center retrospective cohort studies published between 2005 and 2025 were included, encompassing 7,026 KTRs (per-study sample size range 60–3,680) [12, 14, 16–21]. The patients' age was reported in six studies, with the median values of 49.8 (47.9–52.0) years. The median proportion of male participants among the six studies reporting sex distribution was 56% (range 34.7%–68.6%). Follow-up durations ranged from approximately 3.0 to 6.7 years, with a median of 5.0 years across the eight studies. Maintenance immunosuppression was predominantly calcineurin-inhibitor-based. Serum magnesium was measured post-transplant in all studies; five used a 1.7 mg/dL threshold, one analyzed quartiles, one used three categories (≤ 1.5 , 1.5–1.8, > 1.8 mg/dL), and one applied a 2.0 mg/dL threshold at biopsy. Two single-centre Israeli cohorts each reported $n=726$ in overlapping eras; sample overlap is possible but cannot be confirmed from the available reports. All included studies were of moderate to good quality, with NOS scores ranging from 6 to 9 (**Supplementary Tables S2**). Detailed study characteristics, including NOS scores, are presented in Table 1.

Outcomes reported across studies. All-cause mortality was reported by five studies, of which three provided adjusted HRs amenable to pooling. Cardiovascular outcomes (MACE or cardiovascular death) were re-

ported by two studies. Graft outcomes (graft loss, death with functioning graft, eGFR < 60 mL/min/1.73 m², or eGFR slope) were reported by three studies. Infection outcomes (urinary tract infection, viral infections, or infection-related mortality) were reported by three studies. Although graft and infection outcomes each appeared in three reports, definitions and effect measures were heterogeneous (e.g., continuous eGFR slope vs. odds of eGFR < 60 ; any viral infection vs. UTI), precluding statistical pooling.

All-cause mortality. Five studies evaluated all-cause mortality according to magnesium status in KTRs. Four reported adjusted HRs were included in the quantitative synthesis, comprising 5,230 patients and 838 deaths. Three of the four studies reported higher mortality in patients with relatively higher magnesium categories compared to lower categories [14, 16, 18], whereas one study [21] found no significant difference between groups. To allow harmonization across studies, the exposure contrast was aligned as higher/normal vs. lower magnesium.

The random-effects meta-analysis demonstrated that higher/normal magnesium status was associated with a 17% increase in all-cause mortality (HR 1.17, 95% CI 1.06–1.29; $p = 0.013$) with moderate heterogeneity ($I^2 = 59.5\%$) (Fig. 2).

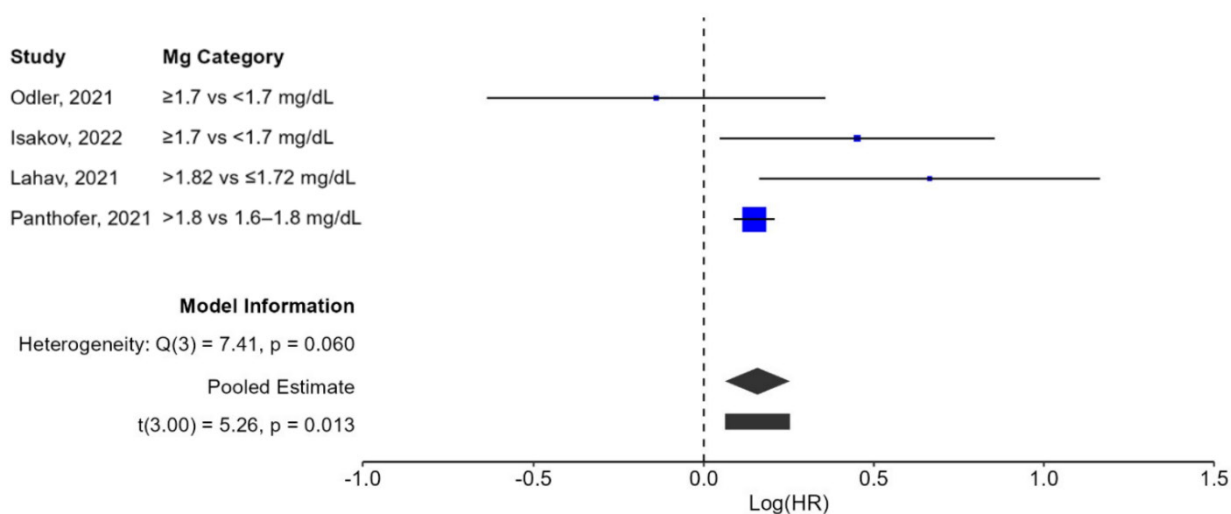


Fig. 2. Forest plot of the association between magnesium status and all-cause mortality in KTRs. Pooled estimates are based on a random-effects meta-analysis of four studies (Panthofer 2021, Lahav 2021, Isakov 2022, Odler 2021), harmonized as higher/normal vs. lower magnesium categories.

Clinically, this corresponds to nearly one additional death for every six deaths otherwise expected in recipients with lower magnesium status.

To test the robustness of findings, we repeated the analysis excluding the study by Odler et al (the only study reporting no association, and with shorter follow-up compared to the others). This sensitivity analysis of three studies (Panthofer, Lahav, Isakov) showed that higher magnesium was associated with an 18% increase in mortality risk (HR 1.18, 95% CI 1.03–1.34; $p = 0.033$), although heterogeneity remained statistically significant ($p = 0.049$).

Table 1

Characteristics of the included studies

Study	Country and setting	Design	Sample size	Population characteristics	Follow-up duration	Magnesium measurement	Outcomes assessed	Findings	Confounders Adjusted	Event Numbers	NOS score (AHRQ standards)
Panthofer et al, 2021 [14]	USA, single-center	Retrospective cohort	3,680 (Mg ≤ 1.5 mg/dL: 347, 1.5–1.8 mg/dL: 1,433, > 1.8 mg/dL: 1,547)	Mean age 49.5 years, 59.9% male, CNI-based immunosuppression (65.8% tacrolimus, 25.8% cyclosporine)	5.1 (2.3–5.8) years	Serum Mg, categorized as ≤ 1.5 mg/dL, 1.5–1.8 mg/dL, > 1.8 mg/dL, measured outpatient post-6 months	All-cause mortality, CVD-related mortality, infection-related mortality	All-cause mortality: U-shaped association; Mg ≤ 1.5 mg/dL HR 1.17 (95% CI 1.07–1.28), Mg > 1.8 mg/dL HR 1.16 (95% CI 1.09–1.23); CVD-related mortality: Mg ≤ 1.5 mg/dL HR 1.31 (95% CI 1.03–1.68), Mg > 1.8 mg/dL non-significant; Infection-related mortality: Mg ≤ 1.5 mg/dL HR 1.28 (95% CI 1.09–1.51), Mg > 1.8 mg/dL non-significant	Age, sex, race, cause of ESKD, BMI, prior transplant, ischemic heart disease, arrhythmias, heart failure, living donor, induction immunosuppression, maintenance immunosuppression, transplant year, eGFR, CNI levels	All-cause mortality: 657 deaths (Mg ≤ 1.5 mg/dL: 73, 1.5–1.8 mg/dL: 211, > 1.8 mg/dL: 373); CVD-related mortality: 129 deaths (Mg ≤ 1.5 mg/dL: 9, 1.5–1.8 mg/dL: 42, > 1.8 mg/dL: 78); Infection-related mortality: 131 deaths (Mg ≤ 1.5 mg/dL: 16, 1.5–1.8 mg/dL: 39, > 1.8 mg/dL: 76)	9 (Good)
Lahav, 2021 [18]	Israel, single-center	Retrospective cohort	498 (Q1: < 1.62 ; Q2: 1.62–1.77; Q3: 1.77–1.82; Q4: > 1.82)	Median age 47.9 years, 34.7% male, CNI use common	5.26 (4.21–7.37) years	Serum Mg as TWA quartiles	All-cause mortality, MACE (CVD death, ACS, HF hospitalization)	Q3 vs Q1: HR 2.37 (1.14–3.91) for all-cause mortality; Q4 vs Q1: HR 1.88 (1.14–3.11) for death-censored CVD endpoint	Age, sex, BMI, IHD before transplantation, serum calcium, albumin, LDL, treatment with PPI, beta-blockers, ACEi	Deaths: 47; MACE: 98; Graft loss: 24 (by quartile not shown)	9 (Good)
Isakov, 2022 [16]	Israel, single-center	Retrospective cohort	726 (Mg < 1.7 mg/dL: 407, Mg ≥ 1.7 mg/dL: 319)	Mean age 50.7 $\pm$ 13.6 years, 55.7% male	Mean 50.1 months (median 76 months for low Mg, 47 months for high Mg)	Median serum Mg from 1 month to 1 year post-transplant, categorized as < 1.7 mg/dL or ≥ 1.7 mg/dL; also analyzed as continuous variable (per 0.1 mg/dL increase)	Mortality, graft loss, death with functioning graft	Higher Mg (≥ 1.7 mg/dL) is associated with increased mortality (HR 1.57, 95% CI 1.04–2.38). Per 0.1 mg/dL increase in Mg, risk of death increased by 14% (HR 1.14, 95% CI 1.04–1.23), graft loss or death by 11% (HR 1.11, 95% CI 1.04–1.19), and death with functioning graft by 12% (HR 1.12, 95% CI 1.02–1.23).	Age, sex, race, transplant type, induction therapy, diabetes, Mg coefficient of variation, median CNI trough levels, presence of SGF, baseline eGFR at 3 months	Graft loss: 84 events (low Mg: 49, high Mg: 35); Deaths: 119 events (low Mg: 65, high Mg: 54);	8 (Good)

Продовження таблиці 1

Study	Country and setting	Design	Sample size	Population characteristics	Follow-up duration	Magnesium measurement	Outcomes assessed	Findings	Confounders Adjusted	Event Numbers	NOS score (AHRQ standards)
Odler, 2021 [21]	Austria, single-center	Retrospective cohort	376 (Mg <1.7 mg/dL: 229, Mg ≥1.7 mg/dL: 147)	Median age 52 (41.0–62.0) years, 68.6% male, CNI use	Up to 2 years (primary outcomes within 1 year), all-cause mortality 6.7 (4.9–9.3) years	Serum Mg, cutoff 1.7 mg/dL, measured post-Tx	UTIs, viral infections (CMV, EBV, polyoma), hospitalization due to infections, all-cause mortality	Mg <1.7 mg/dL significantly associated with UTI risk (OR 1.73, 95% CI 1.04–2.86), viral infection (OR 2.05, 95% CI 1.23–3.41), Mortality: HR 1.15, 95% CI 0.70–1.89	Age, sex, CNI, GFR, albumin, diabetes	Mortality: ~50 deaths; Infection: ~40 events	6 (Good)
Hod, 2020 [17]	Israel, single-center	Retrospective cohort	726 (High Mg ≥1.7: NR, Low Mg <1.7: NR)	Median age NR, CNI use common, 2000–2013	Up to 5 years	Median serum Mg, cutoff 1.7 mg/dL, measured 1–12 months post-Tx	GFR at 3/5 years, GFR <60 mL/min	Per 0.1 mg/dL Mg increase: GFR 1.1 mL/min at 3 years (p<0.01), 1.5 mL/min at 5 years; GFR <60 mL/min: OR ~2.0 (high vs. low Mg)	Age, sex, CNI, baseline GFR	GFR <60 mL/min: NR	8 (Good)
Van Laecke, 2016 [19]	Belgium, single-center	Retrospective cohort	873 (High Mg: NR, Low Mg: NR)	Median age 50 years, 57% male, CNI-based immunosuppression	Up to 5 years	Serum Mg, cutoff 1.7 mg/dL, measured post-Tx	Mortality, infection	Mortality: HR 1.25 (95% CI 1.03–1.52); Infection: No significant association	Age, sex, CNI, diabetes, GFR	Mortality: ~100 deaths; Infection: NR	6 (Good)
Ratiu, 2025 [12]	Romania, single-center	Retrospective cohort	87 (High Mg: NR, Low Mg: NR)	Median age 48 years, 54% male, CNI use	Up to 3 years	Serum Mg, cutoff 1.7 mg/dL, measured post-Tx	Infection	Infection: OR 0.62 (95% CI 0.20–1.92, p=0.394)	Age, sex, CNI, limited adjustments	Infection: ~10 events	5 (Fair)
Holzmacher, 2005 [20]	USA, single-center	Retrospective cohort	60 (Low Mg: 29, Normal Mg: 31)	Cyclosporin nephrotoxicity cohort, median age NR, CNI-based	Up to 5 years	Serum Mg at biopsy, cutoff 2 mg/dL (low 1.8, normal 2.2 mg/dL)	Graft loss, creatinine clearance slope	Low Mg: Faster decline (8.9±3.5 vs. 1±2.7 mL/min/year, p=0.02); Reduced graft survival (p=0.02)	CNI, limited adjustments	Graft loss: NR	5 (Fair)

Abbreviations: Mg, magnesium; CNI, calcineurin inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MACE, major adverse cardiovascular events; CVD, cardiovascular disease; ACS, acute coronary syndrome; HF, heart failure; TWA, time-weighted average; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; CI, confidence interval; UTI, urinary tract infection; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein–Barr virus; polyoma, polyomavirus (BK virus); LDL, low-density lipoprotein; PPI, proton-pump inhibitor; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; IHD, ischemic heart disease; ESKD, end-stage kidney disease; BMI, body mass index; SGF, slow graft function; Tx, transplant; post-Tx, post-transplant; NOS, Newcastle–Ottawa Scale; AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; NR, not reported.

The Bayesian random-effects meta-analysis produced a posterior mean HR of 1.22 (95% CrI 0.94–1.68), consistent with the frequentist estimate but with wider uncertainty. The Bayes factor ($BF_{10} = 0.88$) indicated only weak evidence in favor of an association ([Supplementary Table S3 and Fig. S1](#)).

Taken together, these analyses suggest that KTRs with relatively higher magnesium categories experience a 15–20% higher risk of death compared with those in lower categories. The effect persisted across sensitivity analyses and was consistent across analytic frameworks. However, statistical heterogeneity and wide Bayesian credible intervals limit certainty. Accordingly, the overall certainty of evidence for all-cause mortality was rated low.

Cardiovascular outcomes. Only two studies reported the association between serum magnesium level and cardiovascular outcomes. Panthofer et al. observed that recipients with lower magnesium (≤ 1.5 mg/dL) had a 31% higher risk of cardiovascular mortality (HR 1.31, 95% CI 1.03–1.68), while higher/normal magnesium levels (> 1.8 mg/dL) were not associated with cardiovascular death [14]. In contrast, Lahav reported that recipients in the highest magnesium quartile had an 88% increased risk of MACE compared to those in the lowest quartile (HR 1.88, 95% CI 1.14–3.11) [18]. Given the small number of studies and differing outcome definitions (MACE vs. cardiovascular mortality), meta-analysis was not performed. The available evidence, therefore, suggests that both lower and relatively higher magnesium status may contribute to adverse cardiovascular outcomes, but the direction of risk differs by cohort. Certainty of evidence was rated very low due to inconsistency, indirectness, and imprecision.

Graft outcomes. Three studies assessed graft function and loss, but outcome definitions were heterogeneous. Isakov et al. found that higher magnesium was associated with an 11% increased risk of graft loss or death per 0.1 mg/dL increase (HR 1.11, 95% CI 1.04–1.19) [16]. Hod et al. demonstrated that higher magnesium was associated with a more rapid decline in kidney function, with each 0.1 mg/dL increase linked to a 1.1–1.5 mL/min reduction in eGFR at 3–5 years ($p < 0.01$) [17]. Holzmacher et al. showed that lower magnesium at biopsy was associated with faster creatinine clearance decline (-8.9 ± 3.5 vs. -1.0 ± 2.7 mL/min/year, $p = 0.02$) and shorter graft survival [20]. Because of differing metrics (continuous eGFR decline vs. time-to-event graft loss vs. biopsy-defined function), results could not be pooled. Taken together, these studies suggest that deviations in magnesium status, whether higher or lower, may adversely affect graft function. Certainty of evidence was rated very low, reflecting heterogeneity and limited sample size.

Infection outcomes. Three studies investigated the association between serum magnesium status and infection risk in kidney transplant recipients. Odler et al. demonstrated that low magnesium (< 1.7 mg/dL) was associated with a 73% increased risk of UTI (OR 1.73,

95% CI 1.04–2.86) and a two-fold higher risk of viral infections, including CMV, EBV, and polyomavirus (OR 2.05, 95% CI 1.23–3.41) [21]. Panthofer et al. found that low magnesium was associated with a 28% higher risk of infection-related mortality (HR 1.28, 95% CI 1.09–1.51) [14]. Ratiu et al. revealed no significant association between magnesium status and infection risk (OR 0.62, 95% CI 0.20–1.92) [12]. Due to heterogeneity in outcomes (UTI, viral infections, infection-related death), quantitative synthesis was not feasible. Overall, the evidence suggests that lower magnesium may predispose to infection, but results remain inconsistent. Certainty of evidence was graded very low, downgraded for inconsistency and imprecision.

A consolidated overview of effect estimates and certainty ratings is presented in Supplementary Table S4. Formal tests for publication bias (Egger's and Begg's) did not suggest asymmetry, although these analyses are underpowered with fewer than ten studies, and publication bias cannot be excluded.

Discussion. This systematic review and meta-analysis synthesized available evidence on the association between serum magnesium status and clinical outcomes in KTRs. Five studies reported on all-cause mortality, of which four contributed adjusted hazard ratios suitable for pooling. The main analysis demonstrated that relatively higher magnesium status was associated with a 17% increase in all-cause mortality compared with lower categories, with consistent findings in sensitivity analyses. Bayesian modelling produced similar estimates, although uncertainty was substantial. Evidence for secondary outcomes (cardiovascular events, graft outcomes, and infections) was limited and heterogeneous, precluding meta-analysis. Overall, the certainty of evidence was rated low for all-cause mortality and very low for other outcomes.

Our findings add to a growing but inconsistent body of literature on magnesium in the post-transplant setting. In non-transplant CKD, higher serum magnesium has generally been associated with favorable outcomes, including lower vascular calcification and reduced cardiovascular risk [22–24]. By contrast, in KTRs, the direction of association appears reversed: in three of four cohorts included in our meta-analysis, recipients with relatively higher magnesium status had increased mortality [14, 16, 18].

This apparent paradox may be explained by transplant-specific physiology. Calcineurin inhibitor therapy typically induces hypomagnesemia [10, 25]; therefore, recipients with higher magnesium concentrations represent an atypical group in whom impaired tubular excretion or early graft dysfunction may predominate. In this context, elevated magnesium may act as a surrogate marker of declining graft function and CKD-mineral bone disorder activity rather than a direct toxic exposure [14, 18]. Clinical data outside transplantation also show that hypermagnesemia predicts short-term mortality in hospitalized patients [26], supporting the view that higher magnesium often reflects underlying

systemic illness or reduced renal clearance. This divergence reflects transplant-specific factors, such as immunosuppressive therapy, altered tubular handling of magnesium, or competing risks of infection and metabolic complications [18, 21].

The U-shaped relationship observed by Panthofer et al. suggests that both lower and higher magnesium levels may be harmful, a pattern also seen in population-based cohorts outside transplantation [14, 24]. This raises the possibility that an “optimal” magnesium range exists for KTRs, narrower than the conventional laboratory reference interval.

Several biological mechanisms may underlie these associations. While higher magnesium may indicate impaired renal clearance and mineral–bone axis dysregulation, low magnesium has been implicated in immune dysregulation, endothelial dysfunction, and increased susceptibility to infection, potentially contributing to graft injury and adverse [6, 12, 18, 27]. In addition, disturbances in magnesium homeostasis may influence broader metabolic pathways. Hypomagnesemia has been linked to impaired insulin signaling and an increased risk of NODAT [28, 29]. Although NODAT was excluded from our present analysis because a separate systematic review has addressed this outcome [11], it remains a relevant mechanism linking low magnesium to adverse prognosis. Furthermore, low magnesium may contribute to disordered calcium–oxalate handling and other metabolic derangements, with potential implications for nephrolithiasis, tubular toxicity, and vascular calcification [30–32]. These possible metabolic effects, while not captured by the included studies, warrant further investigation.

From a clinical standpoint, these results suggest that routine monitoring of serum magnesium in KTRs is important not only to detect hypomagnesemia, which is common under calcineurin inhibitor therapy [25, 27], but also to identify persistently higher values that may carry prognostic significance. The observed 15–20% increase in mortality risk associated with relatively higher magnesium status is clinically relevant and may warrant closer evaluation of patients with upward deviations from the lower-normal range.

However, it remains unclear whether magnesium status is a modifiable risk factor or a marker of underlying graft or cardiovascular dysfunction. Interventional studies of magnesium supplementation in KTRs have primarily focused on hypomagnesemia and metabolic complications, not mortality or graft survival [6, 13]. Until such trials are available, no evidence-based recommendations can be made regarding magnesium correction beyond standard clinical thresholds.

This review has several strengths, including a comprehensive search strategy without language restrictions, rigorous data extraction, and the use of both frequentist and Bayesian approaches to account for small-sample uncertainty. By harmonizing exposure contrasts as “higher vs. lower magnesium,” we were able to pool data across studies with different categorizations.

Nonetheless, important limitations must be acknowledged. All included studies were observational, single-center cohorts, limiting causal inference and generalizability. Heterogeneity in exposure definitions, timing of magnesium measurement, and outcome ascertainment precluded pooling for most endpoints. Potential residual confounding by graft function, immunosuppressive regimen, or nutritional status can also not be excluded. The number of studies contributing to each outcome was small, limiting the power to assess publication bias or dose–response relationships.

Future studies should aim to clarify the optimal range of serum magnesium in KTRs, ideally through large, multicenter prospective cohorts with standardized exposure definitions and long-term follow-up. Randomized controlled trials of magnesium supplementation, stratified by baseline magnesium status and immunosuppressive regimen, are needed to determine whether correction of hypomagnesemia or avoidance of higher levels can improve patient or graft outcomes. Studies integrating biomarkers of tubular function, magnesium transport, and cardiovascular risk may help to disentangle causality from association.

Conclusions. In summary, this systematic review and meta-analysis indicates that KTRs with relatively higher serum magnesium levels (>1.8 mg/dL) may experience an increased risk of all-cause mortality compared with those in lower categories. However, the available studies are few, heterogeneous, and observational in design, and the certainty of evidence remains low. Associations with cardiovascular, graft, and infection outcomes are inconsistent and inconclusive. At present, these findings should be considered hypothesis-generating rather than practice-changing. Further large, prospective studies and interventional trials are required to clarify whether magnesium status represents a causal and modifiable risk factor, and to define the optimal post-transplant magnesium range.

Ethics approval and consent to participate. Not applicable. This study is a systematic review and meta-analysis of previously published data and does not involve direct participation of human subjects or animals.

Supplementary file. Stepanova N, Fomina S, Kolesnyk M. Magnesium status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. Mendeley Data, V2, doi: 10.17632/kx-bf6vbg2r.2.

Data availability. All data generated or analyzed in this review are included in this published article and its supplementary files. Additional details are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This work was carried out within the framework of the research project ‘Identification of immunological, inflammatory, and metabolic determinants of kidney graft survival and development of strategies to prolong its function’ (State registration number

0124U003704). No external funding was received for this study.

Authors' contributions.

Natalia Stepanova: conceptualization, methodology, literature search, data curation, formal analysis, writing – original draft.

Svitlana Fomina: literature search, data curation, writing – review & editing.

Mykola Kolesnyk: supervision, validation, writing – review & editing.

All authors contributed to the analysis and interpretation of data, approved the final version of the manuscript, and agree to be accountable for all aspects of the work.

References:

1. Strohmaier S, Wallisch C, Kammer M, Geroldinger A, Heinze G, Oberbauer R, et al. Survival Benefit of First Single-Organ Deceased Donor Kidney Transplantation Compared With Long-term Dialysis Across Ages in Transplant-Eligible Patients With Kidney Failure. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2234971. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.34971.
2. de Boer SE, Knobbe TJ, Kremer D, van Munster BC, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pol RA, et al. Kidney Transplantation Improves Health-Related Quality of Life in Older Recipients. *Transpl Int*. 2024;37:12071. doi: 10.3389/ti.2024.12071.
3. Khan I, Wani M, Wani I, Rather JJ, Bhat MA, Wani MM, et al. Incidence of complications and outcome in live kidney transplant recipients at 1 year—a single center experience. *Egypt J Intern Med*. 2025;37:30. doi: 10.1186/s43162-025-00414-z.
4. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, Acharya P, Torres-Ortiz A, Kaewput W, et al. Recent Advances and Clinical Outcomes of Kidney Transplantation. *J Clin Med*. 2020;9(4):1193. doi: 10.3390/jcm9041193.
5. Ríaza Ortiz C, Fernández Fernández C, Pujol Pujol M, Muñiz Rincón M, Aiffil Meneses AS, Pérez Flores IM, et al. Prevalence, Risk Factors and Potential Protective Strategies for Hypomagnesemia in Kidney Transplant Recipients. *Int J Mol Sci*. 2025;26(13):6528. doi: 10.3390/ijms26136528.
6. Bocchi F, Schietzel S, Huynh-Do U, Vogt B, Sidler D. Magnesium matters: unveiling hidden risks in kidney transplant patients through total and ionized magnesium profiling. *Front Nephrol*. 2024;4:1385447. doi: 10.3389/fneph.2024.1385447.
7. Van Laecke S. An Update on Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. *Kidney and Dialysis*. 2024;4(1):1-14. doi: 10.3390/kidneydial4010001.
8. Díaz-Tocados JM, Lloret MJ, Domínguez-Coral JD, Tinoco Aranda AP, Fayos de Arizón L, Massó Jiménez E, et al. Magnesium Balance in Chronic Kidney Disease: Mineral Metabolism, Immunosuppressive Therapies and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2025;26(12):5657. doi: 10.3390/ijms26125657.
9. Correa S, Guerra-Torres XE, Waikar SS, McCausland FR. Serum Magnesium, Blood Pressure, and Risk of Hypertension and Chronic Kidney Disease Progression in the CRIC Study. *Hypertension*. 2021;78(6):1771-1780. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17694.
10. Elsayed MM, Elgohary IE, Abouelnaga SF, Elian FAS, Zeid MM. Hypomagnesemia and its association with calcineurin inhibitor use in renal transplant recipients. *J Egyptian Soc Nephrol Transplant*. 2023;23(3):106-110. doi: 10.4103/jesnt.jesnt_30_22.
11. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Harindhanavudhi T, Edmonds PJ, Erickson SB. Hypomagnesemia linked to new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Res*. 2016;41(2):142-7. doi: 10.3109/07435800.2015.1094088.
12. Ratiu IA, Moisa C, Marc L, Olariu N, Ratiu CA, Bako GC, et al. The Impact of Hypomagnesemia on the Long-Term Evolution After Kidney Transplantation. *Nutrients*. 2024;17(1):50. doi: 10.3390/nu17010050.
13. Garnier AS, Duveau A, Planchais M, Subra JF, Sayegh J, Augusto JF. Serum Magnesium after Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(6):729. doi: 10.3390/nu10060729.
14. Panthofer AM, Lyu B, Astor BC, Singh T, Aziz F, Mandelbrot D, et al. Post-kidney transplant serum magnesium exhibits a U-shaped association with subsequent mortality: an observational cohort study. *Transpl Int*. 2021;34(10):1853-1861. doi: 10.1111/tri.13932.
15. Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, Van Biesen W, Vanholder R. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *Am J Med*. 2013;126(9):825-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.036.
16. Isakov O, Patibandla BK, Christopher KB, Chandraker A, Hod T. Impact of Post-Transplantation Hypomagnesemia on Long-Term Graft and Patient Survival after Transplantation. *Kidney Blood Press Res*. 2022;47(5):341-353. doi: 10.1159/000522233.

17. *Hod T, Isakov O, Patibandla BK, Christopher KB, HersHKoviz R, Schwartz IF, Chandraker A.* Posttransplantation Hypomagnesemia as a Predictor of Better Graft Function after Transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(6):982-995. doi: 10.1159/000510797.
18. *Lahav I, Steinmetz T, Molcho M, Lev N, Agur T, Nesher E, et al.* The Association Between Exposure to Low Magnesium Blood Levels After Renal Transplantation and Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:690273. doi: 10.3389/fmed.2021.690273.
19. *Van Laecke S, Vermeiren P, Nagler EV, Caluwe R, De Wilde M, Van der Venet M, et al.* Magnesium and infection risk after kidney transplantation: An observational cohort study. *J Infect.* 2016;73(1):8-17. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.007.
20. *Holzmacher R, Kendzierski C, Michael Hofman R, Jaffery J, Becker B, Djamali A.* Low serum magnesium is associated with decreased graft survival in patients with chronic cyclosporin nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(7):1456-62. doi: 10.1093/ndt/gfh831.
21. *Odler B, Deak AT, Pregartner G, Riedl R, Bozic J, Trummer C, et al.* Hypomagnesemia Is a Risk Factor for Infections after Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Analysis. *Nutrients.* 2021;13(4):1296. doi: 10.3390/nu13041296.
22. *Hayes W, Boyle S, Carroll A, Bockenhauer D, Marks SD.* Hypomagnesemia and increased risk of new-onset diabetes mellitus after transplantation in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(5):879-884. doi: 10.1007/s00467-016-3571-6.
23. *Panta R, Regmi S.* Role of Magnesium, Effects of Hypomagnesemia, and Benefits of Magnesium Supplements in Cardiovascular and Chronic Kidney Diseases. *Cureus.* 2024;16(7):e64404. doi: 10.7759/cureus.64404.
24. *Negrea L, DeLozier SJ, Janes JL, Rahman M, Dobre M.* Serum Magnesium and Cardiovascular Outcomes and Mortality in CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Kidney Med.* 2021;3(2):183-192.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2020.10.010.
25. *Stefanelli LF, Alessi M, Bertoldi G, Rossato V, Di Vico V, Nalesso F, et al.* Calcineurin-Inhibitor-Induced Hypomagnesemia in Kidney Transplant Patients: A Monocentric Comparative Study between Sucrosomial Magnesium and Magnesium Pidolate Supplementation. *J Clin Med.* 2023;12(3):752. doi: 10.3390/jcm12030752.
26. *Haider DG, Lindner G, Ahmad SS, Sauter T, Wolzt M, Leichtle AB, et al.* Hypermagnesemia is a strong independent risk factor for mortality in critically ill patients: results from a cross-sectional study. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):504-7. doi: 10.1016/j.ejim.2015.05.013.
27. *Osorio JM, Bravo J, Pérez A, Ferreyra C, Osuna A.* Magnesium in renal transplant recipients: relation with immunosuppression and posttransplant diabetes. *Transplant Proc.* 2010;42(8):2910-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.08.016.
28. *Popović L, Bulum T.* New Onset Diabetes After Organ Transplantation: Risk Factors, Treatment, and Consequences. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(3):284. doi: 10.3390/diagnostics15030284.
29. *Carlsen RK, Åsberg A, Svensson M, Birkeland KI, Jørgensen HS, Bressendorff I, et al.* Hypomagnesemia, insulin secretion and action in patients without diabetes, 1 year after kidney transplantation. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1492871. doi: 10.3389/fmed.2025.1492871.
30. *Stepanova N.* Oxalate Homeostasis in Non-Stone-Forming Chronic Kidney Disease: A Review of Key Findings and Perspectives. *Biomedicines.* 2023;11(6):1654. doi: 10.3390/biomedicines11061654.
31. *Ter Braake AD, Vervloet MG, de Baaij JHF, Hoenderop JGJ.* Magnesium to prevent kidney disease-associated vascular calcification: crystal clear? *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(3):421-429. doi: 10.1093/ndt/gfaa222.
32. *Wang J, Xiao Y, Yang Y, Yin S, Cui J, Huang K, et al.* Association between magnesium depletion score and the prevalence of kidney stones in the low primary income ratio: a cross-sectional study of NHANES 2007-2018. *Int J Surg.* 2024;110(12):7636-7646. doi: 10.1097/JS9.0000000000001822.



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**Yelizaveta Stroi**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.05

Sex-specific association of the rs4759314 polymorphism in the HOTAIR gene with urinary system cancer development

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Citation:

Stroi Ye. Sex-specific association of the rs4759314 polymorphism in the HOTAIR gene with urinary system cancer development. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):45-52. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.05.

Abstract. *The search for genetic markers of cancer remains one of the priority areas in oncology. Sex-specific genetic features of tumor development, particularly in urinary system tumors, are well documented.*

The aim of this study was to investigate the possible association between the rs4759314 polymorphism of the long non-coding RNA HOTAIR gene and the development of urinary system cancers (USCs) in patients of different sexes.

Methods. Whole venous blood samples were obtained from 242 patients with USCs (101 patients with clear cell renal cell carcinoma [CCRCC] and 141 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder [TCCUB]). Genotyping of the rs4759314 site of the HOTAIR gene was performed using real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) with the TaqMan assay C__27930754_10. Statistical analyses were conducted using Prism (version 10.4.1) and R (version 4.4.2) software.

Results. No significant differences were observed in the distribution of genotypes (AA, AG, GG) or alleles (A, G) for the rs4759314 polymorphism of the HOTAIR gene between patients with USCs and individuals in the control group ($P = 0.88871$, $\chi^2 = 0.02016$ for alleles; $P = 0.9788$, $\chi^2 = 0.0007095$ for genotypes). However, sex-specific differences in the distribution of HOTAIR gene allelic variants were identified. No overall association was found between the rs4759314 polymorphism and the development of USCs.

Conclusions. The distribution of rs4759314 polymorphic variants of the HOTAIR gene differs between male and female patients with USCs, with carriers of the minor allele being more common among women than among men ($P = 0.0105$).

Keywords: gene polymorphism; long non-coding RNA HOTAIR; clear cell renal cell carcinoma; transitional cell carcinoma of the urinary bladder.

Article history:

Received June 27, 2025

Received in revised form

August 03, 2025

Accepted August 04, 2025

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

© Ye. Stroi, 2025.

Correspondence should be addressed to Yelizaveta Stroi: yelizavetastroi@gmail.com



© Строй Є., 2025

УДК: 616.61/.62-006:577.213/.216]-055

Єлізавета Строй

Статеві особливості зв'язку *rs4759314*-поліморфізму гена *HOTAIR* з розвитком раку сечовидільної системи

Сумський державний університет, Суми, Україна

Резюме. Пошук генетичних маркерів онкологічних захворювань є одним із пріоритетних напрямів сучасної онкології. Відомі залежні від статі генетичні особливості розвитку пухлинного процесу, особливо пухлин сечовидільної системи.

Метою нашої роботи стало дослідження можливого зв'язку *rs4759314*-поліморфізму гена довгої некодуючої РНК *HOTAIR* з розвитком онкологічних захворювань сечовидільної системи у пацієнтів різної статі.

Методи. Для дослідження використано цілну венозну кров 242 осіб із раком сечовидільної системи (101 пацієнт зі світлоклітинним раком нирки та 141 хворий на перехідноклітинний рак сечового міхура). Генотипування за *rs4759314*-сайтом гена *HOTAIR* здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (Real-time PCR) за наявності TaqMan assay C__27930754_10. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм Prism (версія 10.4.1) та R (версія 4.4.2).

Результати. Встановлено, що не існує різниці у розподілі генотипів (AA, AG, GG) та алелів (A, G) за *rs4759314*-поліморфізмом гена *HOTAIR* між хворими з онкологічними захворюваннями сечовидільної системи та особами контрольної групи ($P = 0,88871$, $\chi^2 = 0,02016$ для алелів, $P = 0,9788$, $\chi^2 = 0,0007095$ для генотипів). Показані статеві особливості розподілу алельних варіантів гена *HOTAIR*. Відсутній зв'язок між *rs4759314*-поліморфізмом гена *HOTAIR* і розвитком онкологічних захворювань сечовидільної системи.

Висновки. Розподіл *rs4759314*-поліморфних варіантів гена *HOTAIR* відрізняється у осіб чоловічої і жіночої статей, хворих на онкологічні захворювання сечовидільної системи: серед жінок носії мінорного алеля зустрічаються частіше, ніж серед чоловіків ($P = 0,0105$).

Ключові слова: поліморфізм генів, довга некодуюча РНК *HOTAIR*, світлоклітинний рак нирки, перехідноклітинний рак сечового міхура.

Introduction. Oncological diseases are a serious public health problem worldwide due to their high mortality rates, significant reduction in patients' quality of life, frequent disability of the working-age population, and the need for expensive and long-term treatment [1]. The renal cancer and the urinary bladder cancer are the most commonly diagnosed types of cancer in the urinary system. It is known that the development and prognosis of these cancers have significant sex-specific features. For instance, in the overall structure of human malignant diseases, renal cancer ranks 7th among men and 9th among women. Urinary bladder cancer is the eleventh most common cancer in the general population and ranks fourth in prevalence among men. Three-quarters of all urinary bladder cancer cases occur in men [2].

Many factors contribute to the onset and progression of cancer. However, in recent times, genetic predictors have been attracting increasing attention among scientists and doctors as influential risk factors for cancer development [3]. An undeniable and crucial role in

carcinogenesis has been proven for long non-coding RNAs, including *HOTAIR*, which acts as a regulator of gene activity at the epigenetic and transcriptional levels [4 - 7]. The overexpression of *HOTAIR* in various types of cancer has led to its consideration as a candidate molecule for the diagnosis and treatment of oncological diseases [6].

Studies in this field are proceeding in two directions. The first direction is focused on studying the role of the long non-coding RNA *HOTAIR* in cancer development and metastasis. It has been shown that the overexpression of *HOTAIR* promotes the proliferation, migration, and invasion of CCRCC [8, 9]. It has been found that *HOTAIR* facilitates the metastasis of CCRCC by increasing the activity of histone H3K27 demethylase JMJD3 [10]. It has also been proven that patients with CCRCC who have a high level of *HOTAIR* expression have a significantly lower survival rate than patients with a low level of this RNA [11, 12].

The second direction is devoted to studying the role of polymorphic variants of the *HOTAIR* gene in the development of various types of cancer in different populations worldwide [13, 14]. It is known that the G allele of the *HOTAIR* *rs4759314* polymorphism increases susceptibility to gastric cancer in the Chinese population [15, 16], while the *rs1899663* polymorphism is a risk factor for the development of lung cancer [17]. A meta-analysis by Liu H. et al. investigated the association between the *HOTAIR* *rs4759314* polymorphism

Yelizaveta Stroi:**yelizavetastroi@gmail.com**

and ovarian cancer [18]. Liu Y et al. demonstrated associations of the rs4759314, rs920778, and rs217717 polymorphisms with the development of cervical cancer in Chinese women [19]. Deng ZH et al. reported that the rs4759314 polymorphism influences the prognosis of prostate cancer in Chinese men [20]. In the study by Anber N. et al., no association was found between rs920778 polymorphic variants of HOTAIR and breast cancer in Egyptian women, whereas rs4759314 showed a statistically significant association with increased disease risk. Based on these findings, the authors suggested using this genetic marker in risk groups for prevention and early diagnosis [21]. In the population of Northeast China, the rs920778 and rs4759314 polymorphisms of the HOTAIR gene were significantly associated with susceptibility to breast cancer [22]. Similarly, associations of the rs12826786, rs920778, and rs4759314 variants of HOTAIR with breast cancer were reported in Mexican women [23]. The rs920778 polymorphism showed a significant positive association with breast cancer in Iranian women, while the rs12826786 and rs1899663 polymorphisms demonstrated negative associations in this population, and rs4759314 was not associated with disease risk [24].

Regarding kidney and bladder cancers, studies remain limited. It has been reported that the rs920778, rs4759314, and rs12427129 polymorphic variants of HOTAIR are associated with susceptibility to urothelial carcinoma in Taiwanese patients [25]. In contrast, the

rs1899663 polymorphism of the HOTAIR gene was not associated with either the development of CCRCC [26] or patient survival in the Ukrainian population [27]. Sex-specific differences have been identified for the rs1899663 polymorphism: in heterozygous women, the risk of CCRCC development was higher than in homozygotes for either the dominant or minor allele [28]. No association was found between the rs1899663 polymorphism of the HOTAIR gene and either the occurrence or metastasis of TCCUB [29].

With respect to the rs4759314 polymorphism, data on its association with the development of urinary system cancers (USCs), as well as on sex-specific effects, are currently lacking. Therefore, the aim of our study was to investigate the potential association between rs4759314 polymorphic variants of the HOTAIR gene and the development of USCs in individuals of different sexes.

Materials and methods. *Study population.* The study included a cohort of 242 patients diagnosed with urinary system cancer (USC), comprising 101 individuals with clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) and 141 with transitional cell carcinoma of the urinary bladder (TCCUB). A control group of 100 subjects without a history of oncological diseases of the urinary system was also enrolled. General clinical characteristics of the patients and control group individuals are presented in Table 1, while the characteristics of individuals of different sexes are shown in Table 2.

Table 1

General clinical characteristics of patients with urinary system cancers

Indicator	Main group	Control group	P
Age, years	65.1±11.8	77.38±8.499	<0.0001
Sex, f/m	69/173	34/66	0.3143
Smokers (%)	119 (49.2)	27 (27.0)	0.0002
Obesity (%)	61 (25.2)	18 (18.0)	0.15
Body weight, kg	78.8±11.9	74.31±11.38	0.0015
Height, cm	171±7.6	165.8±10.26	<0.0001
BMI	26.97±4.31	27.13±4.3	0.766
Blood glucose, mmol/L	55.1±15.8	52.68±7.905	0.14

Note: n – number of patients; f – female; m – male; P – statistical significance of differences. Categorical variables were compared using the χ^2 -test, and quantitative variables were compared using the t-test.

Table 2

General clinical characteristics of patients with urinary system cancers by sex

Indicator	Female (%)	Male (%)	P
Age, years	65.1±11.8	65.1±11.8	0.97
Smokers (%)	8 (11.6)	111 (64.2)	<0.0001
Alcohol consumption (%)	26 (37.7)	138 (79.8)	<0.0001
Obesity (%)	26 (37.7)	35 (20.28)	0.0048
Body weight, kg	76.4±14.2	79.8±10.8	0.05

Продовження таблиці 1

Indicator	Female (%)	Male (%)	P
Height, cm	165±5.78	174±6.72	<0.0001
BMI	28.14±5.19	26.51±3.82	0.008
Blood glucose, mmol/L	55.3±16.7	55.1±15.5	0.89
Diabetes (%)	13 (18.8)	40 (23.1)	0.47
Arterial hypertension (%)	43 (62.3)	98 (56.6)	0.42

Note: n – number of patients; f – female; m – male; P – statistical significance of differences. Categorical variables were compared using the χ^2 -test, and quantitative variables were compared using the t-test.

All cancer patients were managed and diagnosed at the Sumy Regional Clinical Oncology Center between March 2011 and May 2020. Following radical tumor excision, histological analysis confirmed the diagnosis for each patient. All cases were clinically staged as II according to the TNM Classification of Malignant Tumors. The final morphological diagnosis adhered to the guidelines provided by the European Association of Urology [30]. Subjects with concurrent tumors at other sites, known hereditary disorders, or conditions of unestablished etiology were not included in the study.

Genotyping. To investigate the rs475931 polymorphism of the HOTAIR gene, venous blood samples were aseptically collected. Each sample was placed in a 2.7 ml monovette containing potassium ethylenediaminetetraacetic acid (11.7 mM) as an anticoagulant (Sarstedt, Germany). The blood specimens were subsequently frozen and stored at -20°C. DNA was isolated from whole blood leukocytes using a GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, USA). Genotyping of the rs475931 polymorphic site was carried out at the Scientific Laboratory of Molecular Genetic Research at Sumy State University via real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR), utilizing a QuantStudio 5 DX Real-Time instrument (Applied Biosystems, USA). The analysis employed TaqMan assays (TaqMan® SNP Assay C__27930754_10; Catalog number: 4351379) and a

PCR Real-Time reagent kit (Thermo Fisher Scientific, USA). The amplification process involved an initial denaturation phase at 95°C for 10 minutes, followed by 45 cycles, each consisting of a 15-second step at 95°C and a 30-second step at 60°C. Data curves were analyzed using the software provided with the QuantStudio 5 DX Real-Time system.

Statistical analysis. The statistical evaluation of the results was conducted using Prism software (version 10.4.1) and R (version 4.4.2). The genotype distribution was assessed for conformity with Hardy-Weinberg equilibrium using the online tool Equilibrium WpCalc (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>). The distribution of rs475931 genotypes across the groups was analyzed with Pearson's χ^2 test, and mean values were compared using a two-tailed Student's t-test. The risk of developing urinary tract cancer in relation to the rs475931 polymorphism of the HOTAIR gene was determined via logistic regression, employing a dominant inheritance model (AA vs. AG+GG). To account for potential confounders, including patient sex, age, body mass index (BMI), and smoking habits, a multivariable logistic regression analysis was performed. Statistical significance was defined as a P-value < 0.05, with all tests being two-tailed.

Results. In the conducted studies, the distribution of rs475931 genotypes and alleles of the HOTAIR gene was analyzed in patients with USC (main group) and control group individuals (Table 3).

Table 3

Frequency of alleles and genotypes for the rs475931 polymorphism of the HOTAIR gene in the compared groups

Indicator	Main group		Control group		P (χ²)
	N	%	N	%	
Genotypes					
AA	220	90,9	91	91	0.978 (0.0007)
AG + GG	22	9.1	9	9	
Alleles					
A	461	95.2	191	95.5	0.888 (0.021)
G	23	4.8	9	4.5	

Note: n – number of patients; χ^2 and P reflect the differences in distribution between the compared groups.

It was found that there were no differences in the distribution of the major and minor alleles between the compared groups: A = 461 (95.2%), G = 23 (4.8%) in the main group and A = 191 (95.5%), G = 9 (4.5%) in the control group ($P = 0.88871$; $\chi^2 = 0.02016$). The genotype distribution for the studied polymorphism in the main group was as follows: AA – 220 (90.9%), AG + GG – 22 (9.1%); in the control group, it was 91 (91%) and 9 (9%), respectively. The P-value, calculated using Pearson's χ^2 -test, was 0.9788, indicating no difference

in genotype distribution between patients with USC and the control group individuals.

The next step of the analysis was to study the sex-specific features of the association between the rs4759314 polymorphism of the HOTAIR gene and the development of USC. Table 4 presents data on the frequency of genotypes for the rs4759314 locus of the HOTAIR gene in male and female patients of the main and control groups (Table 4).

Table 4

Frequency of alleles and genotypes for the rs4759314 polymorphism of the HOTAIR gene in the compared groups by sex

Group	Genotypes				P ₁ (χ ²)
	AA		AG+GG		
	n	%	N	%	
Men					
Main group	166	95,9	7	4,1	0,5064 (0,4415)
Control group	62	93,9	4	6,1	
Women					
Main group	54	78,3	15	21,7	0,3961 (0,7201)
Control group	29	85,3	5	14,7	
P2 (χ ²)=0,0105 (18,68); P3 (χ ²) = 0,152 (2,048)					

Note: n – number of patients; P_1 – indicator of the significance of differences between patients with genitourinary system cancers and controls; P_2 – indicator of the significance of differences between patients of different sexes; P_3 – indicator of the significance of differences between individuals of the control group of different sexes (Pearson's χ^2 -test).

Thus, among male patients with USC, the genotype distribution was as follows: AA – 166 (95.9%), AG + GG – 7 (4.1%), while in men of the control group, it was AA – 62 (93.9%) and AG + GG – 4 (6.1%), respectively ($P = 0.5064$).

In the female group, the ratio of homozygotes for the major allele (AA) to carriers of the minor allele (AG + GG) was 54 (78.3%) to 15 (21.7%) among patients

with USC, and 29 (85.3%) to 5 (14.7%) among female individuals in the control group. No significant differences in genotype distribution were found between control group individuals of different sexes ($P = 0.3961$).

The association between the rs4759314 polymorphism of the HOTAIR gene and USC was analyzed using binary and multivariable logistic regression (Table 5).

Table 5

Analysis of the association between the rs4759314 polymorphism of the HOTAIR gene and the development of urinary system cancers in individuals of different sexes according to the dominant inheritance model

Group	P_c	ORc (97,5% CI)	P_a	ORa (97,5% CI)
Men + women	0,98	1,01 (0,45 – 2,28)	0,94	1,04 (0,39 – 2,77)
Men	0,51	0,65 (0,18 – 2,31)	0,32	0,45 (0,095 – 2,15)
Women	0,40	1,61 (0,53 – 4,88)	0,30	1,98 (0,53 – 7,33)

Note: 97,5% CI – confidence interval; P_c – crude P value (without adjusting for covariates); ORc – crude odds ratio; P_a – P value adjusted for age, smoking status and body mass index; ORa – adjusted odds ratio.

According to the dominant inheritance model, no such association was found, either for the overall main group ($P = 0.98$) or separately for men ($P = 0.51$) and women ($P = 0.40$). After adjusting for age, sex, smoking habits, and BMI, the association did not appear ($P = 0.94$ for the main group, $P = 0.32$ for men, $P = 0.30$ for women).

Discussion. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of RNA transcripts longer than 200 nucleotides that typically do not code for proteins or peptides [13]. Recent studies have shown that the dysregulation of lncRNA expression profiles is widely involved in the pathogenesis of tumors, including cell proliferation, migration, invasion, epithelial-mesenchymal transition,

apoptosis, and resistance to anti-tumor drugs [31]. One of the first lncRNAs whose role in cancer pathogenesis was demonstrated was HOTAIR [32]. Numerous studies have provided evidence that HOTAIR can promote the development of CCRCC through various mechanisms [33]. Increased HOTAIR expression stimulates the growth and invasion of CCRCC cell lines. HOTAIR is also a key factor in renal cancer metastasis. According to Katayama et al., HOTAIR regulates insulin-like growth factor-binding protein 2, which enhances the migration of renal cancer cells and is closely associated with metastasis to the lungs and lymph nodes, as well as influencing the nuclear grade in renal cancer [34]. The research by Gholami N. et al. revealed that HOTAIR stimulates tumor angiogenesis through an interaction with the androgen receptor [35].

The HOTAIR gene is located within the Homeobox C (HOXC) gene cluster on chromosome 12 and is co-expressed with the HOXC genes. It functions through an RNA product, which binds lysine-specific demethylase 1 (LSD1) and Polycomb repressive complex 2 (PRC2), and serves as a scaffold to assemble these regulators at the HOXD gene cluster, thereby promoting epigenetic repression of HOXD [13].

The HOTAIR gene consists of 6 exons and 5 introns. As of June 2025, this gene contains 6,794 single nucleotide polymorphisms (SNPs) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=HOTAIR+homo+sapiens>). The rs4759314 polymorphism is located at position 53,968,051 and is a highly variable marker, as all four types of nucleotides (G, A, C, T) can occur at this locus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4759314>). The rs4759314 polymorphism is located in an intron and may confer different promoter activity depending on the present nucleotide, which leads to varying expression levels of the HOTAIR gene [13].

The available data on the influence of polymorphic variants of the rs4759314 HOTAIR gene on USC are limited and contradictory. In our study, we analyzed the association of rs4759314 polymorphic variants with the development of USC (CCRCC and TCCUB). We showed that in the Ukrainian population there was no significant difference in the distribution of genotypes (AA, AG, GG) and alleles (A, G) between patients with USC and individuals in the control group. Furthermore, no association was found between the rs4759314 polymorphism of the HOTAIR gene and the risk of developing USC.

Krishna BM et al. demonstrated a correlation between HOTAIR rs4759314 and the development of cancer (without localization-based subdivision). Scientists have proven that the relationship was observed in the Asian population but absent in the Iranian one [4]. Akkoç Y did not find a link between the rs4759314 polymorphism of the HOTAIR gene and the development of bladder cancer in a European population. The authors explain this result by the insufficient number of patients (98 people) and plan to expand their research [36]. As our studies show, there is no association between the

rs4759314 polymorphic variants and the development of USC in the Ukrainian population. Regarding other types of cancer, such studies concerning this genetic marker are currently absent in Ukraine.

Additionally, our work examined the features of genotype distribution in USC patients of different sexes. We have shown that the ratio of rs4759314 allelic variants of the HOTAIR gene differs in female and male patients: carriers of the minor C allele are found more frequently in women than in men. The study by Tung et al. found that in women with urothelial carcinoma, the rs4759314 polymorphism of the HOTAIR gene is associated with a higher probability of tumor development and a worse prognosis [25]. Other studies on sex-specific features of genetic distribution for the rs4759314 polymorphism of HOTAIR in patients with USC are lacking both in the Ukrainian population and other populations. Regarding other polymorphisms, a sex-dependent association of the rs1899663 polymorphism of the HOTAIR gene with the development of CCRCC has been demonstrated: in heterozygous women, the risk of developing the disease is higher than in homozygotes for the dominant or minor allele [28].

Study limitations. A limitation of our study was the lack of analysis of the dependence of HOTAIR gene expression on the rs4759314 polymorphic site. The relatively small sample size for analysis can also be considered a limitation. Perhaps an increase in the number of patients with USC, together with a functional analysis of the rs4759314 polymorphism, will allow a final conclusion to be drawn about the possibility of using this genetic factor as a diagnostic marker for the development of USC. Alongside this, it should be noted that this study is the first to search for sex-specific features of the association of HOTAIR genetic polymorphism with the development of USC both in Ukraine and worldwide.

Conclusions:

1. There is no difference in the distribution of genotypes (AA, AG, GG) and alleles (A, G) between patients with USC and individuals in the control group for the rs4759314 polymorphism of the HOTAIR gene.
2. No association was found between the rs4759314 polymorphism of the HOTAIR gene and the development of USC.
3. The ratio of rs4759314 allelic variants of the HOTAIR gene differs in groups of men and women with urinary system cancer: in female subjects, carriers of the minor allele are found more frequently than among men ($P = 0.0105$).

Ethical declaration. The research protocol received approval from the Ethics Committee of the Educational and Scientific Medical Institute at Sumy State University (protocol no. 5/07.2022) and was conducted in line with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. All participants provided informed written consent before their personal data was processed and blood samples were collected for genetic analysis.

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

Funding sources. This research has been performed with the financial support provided by the Ministry of Education and Science of Ukraine: Grant 0123U101850.

Author contributions. Yelizaveta Stroy was solely responsible for the conception and design of the study, genetic testing, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript, and approval of the final version for publication.

Data availability statement. The original contributions presented in the study are included in the article; further inquiries can be directed to the corresponding author.

Acknowledgments. The author expresses sincere gratitude to the team of the Scientific Laboratory of Molecular Genetic Research at Sumy State University, especially to Olha Obukhova, for their help in developing the methodology for patient genotyping, and to urologist Andriy Volkogon for patient selection.

References:

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551.
- Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol.* 2017;71(1):96-108. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
- Kourie HR, Zouein J, Succar B, Mardirossian A, Ahmadieh N, Chouery E, et al. Genetic polymorphisms involved in bladder cancer: a global review. *Oncol Rev.* 2023;17:10603. doi: 10.3389/or.2023.10603.
- Krishna BM, Garg P, Ramisetty S, Subbalakshmi AR, Kulkarni P, Salgia R, et al. Comprehensive investigation of long non-coding RNA HOTAIR polymorphisms and cancer risk: a current meta-analysis encompassing 96,458 participants. *Sci Rep.* 2024;14:22670. doi: 10.1038/s41598-024-72586-7.
- Nazari M, Babakhanzadeh E, Mollazadeh A, Ahmadzade M, Mohammadi Soleimani E, Hajimaqsoudi E. HOTAIR in cancer: diagnostic, prognostic, and therapeutic perspectives. *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):415. doi: 10.1186/s12935-024-03612-x.
- Qi Q, Wang J, Huang B, Chen A, Li G, Li X, et al. Association of HOTAIR polymorphisms rs4759314 and rs920778 with cancer susceptibility on the basis of ethnicity and cancer type. *Oncotarget.* 2016;7:38775-84. doi: 10.18632/oncotarget.9608.
- Liu X, Zhao Y, Li Y, Lin F, Zhang J. Association between HOTAIR genetic polymorphisms and cancer susceptibility: a meta-analysis involving 122,832 subjects. *Genomics.* 2020;112:3036-55. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.05.018.
- Pan Y, Wu Y, Hu J, Shan Y, Ma J, Ma H, et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes renal cell carcinoma malignancy through alpha-2, 8-sialyltransferase 4 by sponging microRNA-124. *Cell Prolif.* 2018;51(6):e12507. doi: 10.1111/cpr.12507.
- Dasgupta P, Kulkarni P, Majid S, Shahryari V, Hashimoto Y, Bhat N, et al. MicroRNA-203 inhibits its long noncoding RNA HOTAIR and regulates tumorigenesis through epithelial-to-mesenchymal transition pathway in renal cell carcinoma. *Mol Cancer Ther.* 2018;17:1061-69. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0925.
- Xia M, Yao L, Zhang Q, Wang F, Mei H, Guo X, et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes metastasis of renal cell carcinoma by up-regulating histone H3K27 demethylase JMJD3. *Oncotarget.* 2017;8:19795-802. doi: 10.18632/oncotarget.15047.
- Hu G, Dong B, Zhang J, Zhai W, Xie T, Huang B, et al. The long noncoding RNA HOTAIR activates the Hippo pathway by directly binding to SAV1 in renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8:58654-67. doi: 10.18632/oncotarget.17414.
- Wang C, Li Y, Li YW, Zhang HB, Gong H, Yuan Y, et al. HOTAIR lncRNA SNPs rs920778 and rs1899663 are associated with smoking, male gender, and squamous cell carcinoma in a Chinese lung cancer population. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39:1797-803. doi: 10.1038/s41401-018-0083-x.
- Hajjari M, Rahnama S. Association between SNPs of long non-coding RNA HOTAIR and risk of different cancers. *Front Genet.* 2019;10:113. doi: 10.3389/fgene.2019.00113.
- Li HN, Deng N, Zhao X, Liu J, He T, Ding XW. Contributions of HOTAIR polymorphisms to the susceptibility of cancer. *Int J Clin Oncol.* 2021;26:1022-38. doi: 10.1007/s10147-021-01884-1.
- Xu HW, Chen YR, Ouyang SS, Li P, Wang MQ, Zhu SL. HOTAIR plays an oncogenic role in gastric cancer through microRNA and SNP. *Neoplasma.* 2021;68(3):465-71. doi: 10.4149/neo_2021_210127N138.
- Abdi E, Latifi-Navid S, Zahri S, Kholghi-Oskoei V, Mostafaiy B, Yazdanbod A, et al. SNP-SNP interactions of oncogenic long non-coding RNAs HOTAIR and HOTTIP on gastric cancer susceptibility. *Sci Rep.* 2020;10:16763. doi: 10.1038/s41598-020-73682-0.

20. Ke C, Feng X, Li J, Chen S, Hu X. Association between long non-coding RNA HOTAIR polymorphism and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.*2022;24(2):540. doi: 10.3892/etm.2022.11477.
21. Liu H, Sun L, Liu X, Wang R, Luo Q. Associations between non-coding RNAs genetic polymorphisms with ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis update with trial sequential analysis. *Medicine.*2023;102(39):e35257. doi: 10.1097/MD.00000000000035257.
22. Liu Y, Zhang Q, Ni R. Association between genetic variants (rs920778, rs4759314, and rs217727) in LncRNAs and cervical cancer susceptibility in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Front Genet.*2022;13:988207. doi: 10.3389/fgene.2022.988207.
23. Deng ZH, Yu GS, Pan B, Feng ZH, Huang Q, Deng JZ, et al. Rs145204276 and rs4759314 affect the prognosis of prostate cancer by modulating the GAS5/miR-1284/HMGB1 and HOTAIR/miR-22/HMGB1 signalling pathways. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.*2020;48:435-42. doi: 10.1080/21691401.2019.1709859.
24. Anber N, Tarabay MM, Elmougy R, Abdel-Dayem MA, Elbendary EY. Association of HOTAIR gene rs920778 (C>T) and rs4759314 (A>G) polymorphism with breast cancer in Egyptian women. *Mol Biol Rep.*2023;50:9153-63. doi: 10.1007/s11033-023-08725-6.
25. Lv Z, Kou C, Chen N, Jia L, Sun X, Gao Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in HOTAIR are related to breast cancer risk and prognosis in the northeastern chinese population. *Front Oncol.*2021;11:706428. doi: 10.3389/fonc.2021.706428.
26. Rosales-Reynoso MA, Juárez-Vázquez CI, García-Sánchez IN, Palacios-Ramírez A, Godínez-Rodríguez MY, Tovar-Jácome CJ, et al. Investigation of HOTAIR rs12826786, rs920778 and rs4759314 variants with breast cancer susceptibility and clinicopathological characteristics in a Mexican population. *Clin Breast Cancer.* 2025;25(4):325-34. doi: 10.1016/j.clbc.2024.11.021.
27. Hassanzareei S, Hashemi M, Sattarifard H, Hashemi SM, Bahari G, Ghavami S. Genetic polymorphisms of HOTAIR gene are associated with the risk of breast cancer in a sample of southeast Iranian population. *Tumor Biology.*2017;39(10):1010428317727539. doi: 10.1177/1010428317727539.
28. Tung MC, Wen YC, Wang SS, Lin YW, Chow JM, Yang SF, et al. Impact of Long non-coding RNA HOTAIR genetic variants on the susceptibility and clinicopathologic characteristics of patients with urothelial cell carcinoma. *J Clin Med.*2019;8(3):282. doi: 10.3390/jcm8030282.
29. Volkohon AD, Kolnoguz AV, Chumachenko YD, Harbuzova VY, Tsyndrenko NL. Association analysis between HOTAIR rs1899663 single nucleotide polymorphism and clear cell renal cell carcinoma development in Ukrainian population. *Wiadomosci Lek.*2020;73(1):12-16. doi: 10.36740/wlek202001102.
30. Volkogon A, Harbuzova V, Ataman A, Harbuzova Y, Kolnoguz A. Analysis of association between long non-coding RNA HOTAIR gene rs1899663 polymorphism and disease-free survival in kidney cancer patients. *Ukr J Nephrol Dial.*2020;2(66):17-23. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.03. [In Ukrainian].
31. Volkogon AD, Obukhova OA, Harbuzova VY, Ataman AV. Gender differences in the association between rs1899663 long non-coding RNA HOTAIR gene polymorphism and kidney cancer development. *Bull Probl Biol Med.*2019;1(2):221-4. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-221-224.
32. Volkohon AD, Chumachenko YD, Harbuzova VY, Ataman OV. Association analysis between rs1899663 HOTAIR gene polymorphism and bladder cancer development in Ukrainian population. *Zaporozhye Med J.*2019;21(6):751-8. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186498. [In Ukrainian].
33. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology guidelines: recommendations for the treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol.*2018;73 doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.016.
34. Chi Y, Wang D, Wang J, Yu W, Yang J. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers. *Cells.*2019;8(9):1015. doi: 10.3390/cells8091015.
35. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Bruggmann SA, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell.*2007;129(7):1311-23. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.022.
36. Feng T, Zhao J, Wei D, Guo P, Yang X, Li Q, et al. Immunogenomic analyses of the prognostic predictive model for patients with renal cancer. *Front Immunol.*2021;12:762120. doi: 10.3389/fimmu.2021.762120.
37. Katayama H, Tamai K, Shibuya R, Nakamura M, Mochizuki M, Yamaguchi K, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cell migration by upregulating insulin growth factor-binding protein 2 in renal cell carcinoma. *Sci Rep.*2017;7:12016. doi: 10.1038/s41598-017-12191-z.
38. Gholami N, Haghparsat A, Alipourfard I, Nazari M. Prostate cancer in omics era. *Cancer Cell Int.*2022;22:274. doi: 10.1186/s12935-022-02691-y.
39. Akkoç Y, Sulhan H, Akgöllü E, Çift A. The effect of HOTAIR gene variants on the development of bladder cancer and its clinicopathological characteristics in a Caucasian population. *Cancer Genet.*2025;296-297:145-9. doi: 10.1016/j.cancergen.2025.07.007.



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****Sanaa Ghali Jabur****doi:** 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.06**Molecular surveillance of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus saprophyticus* isolates from pregnant women with asymptomatic bacteriuria in Thi-Qar province****College of Science, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq****Citation:**

Jabur SG. Molecular surveillance of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus saprophyticus* isolates from pregnant women with asymptomatic bacteriuria in Thi-Qar province. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):53-61. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.06.

Abstract. Asymptomatic bacteriuria (ASB) is a common condition during pregnancy, increasing the risk of maternal complications and adverse fetal outcomes. The number of pregnant women infected with *Staphylococcus aureus* has risen in recent years, while *Staphylococcus saprophyticus* is detected in up to 40% of sexually active young women as part of the normal genitourinary flora. Maternal infections during pregnancy require particular attention, as they may be vertically transmitted to the fetus, leading to unfavorable outcomes. This study aimed to investigate the prevalence and frequency of *S. aureus* and *S. saprophyticus* in pregnant women with ASB in Thi-Qar Province, considering gestational stage, maternal age, and molecular identification.

Methods. Midstream urine samples were collected from pregnant women between January 2023 and December 2024. A total of 235 samples were analyzed: 116 from pregnant women with ASB and 119 from non-pregnant women who served as controls. Diagnosis was performed using standard biochemical phenotypic tests, and molecular confirmation of *S. aureus* and *S. saprophyticus* was carried out by PCR targeting the 16S rRNA gene.

Results. Among pregnant women, the prevalence of *S. aureus* and *S. saprophyticus* was 25.0% and 60.3%, respectively, significantly higher than in the control group (5.8% and 10.0%; $\chi^2=13.4$ and 41.0; $p<0.05$). The frequency of isolation was 30.6% for *S. aureus* and 43.6% for *S. saprophyticus* in pregnant women, compared with 3.4% and 22.5% in controls ($\chi^2=10.6$ and 157.3; $p<0.05$). Gestational age influenced bacterial detection: *S. aureus* peaked in months II–IV (40–46.6%) but declined to 0% after the seventh month ($p<0.05$), while *S. saprophyticus* gradually increased, reaching 64.2–100% in months II–IX ($\chi^2=120$, $p<0.05$). Maternal age also correlated with infection rates: *S. aureus* was highest in women <20 years (45.3%), whereas *S. saprophyticus* dominated in women aged 30–39 years (68.0%) ($\chi^2=453.7$ and 1249.7; $p<0.05$).

Conclusions. *S. aureus* and *S. saprophyticus* are prevalent etiological agents of asymptomatic bacteriuria in pregnant women, with clear associations to gestational stage and maternal age. *S. saprophyticus* predominates in later months of pregnancy and among women of middle age, whereas *S. aureus* is more frequent in early pregnancy and younger women.

Keywords: asymptomatic bacteriuria, pregnancy, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, molecular identification, prevalence.

Article history:

Received April 4, 2025

Received in revised form
June 25, 2025

Accepted June 26, 2025

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

© Sanaa Ghali Jabur, 2025.

Correspondence should be addressed to Sanaa Ghali Jabur: sanaaghali@sci.utq.edu.iq

© Джабур С. Г., 2025

УДК 618.3-06:616.61/63-022.7]-036-039.1

Санаа Галі Джабур

Молекулярний моніторинг ізолятів *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus saprophyticus* у вагітних жінок з безсимптомною бактеріурією в провінції Ті-Кар

Коледж наук, Університет Ті-Кар, Ті-Кар, Ірак

Резюме. Безсимптомна бактеріурія (ББ) є частим явищем під час вагітності, підвищуючи ризик материнських ускладнень та несприятливих наслідків для плода. Кількість вагітних жінок, інфікованих *Staphylococcus aureus*, останніми роками також зросла, тоді як *Staphylococcus saprophyticus* виявляється майже у 40% сексуально активних молодих жінок, як складова нормальної мікрофлори сечостатевого тракту. Інфекції у матері під час вагітності потребують особливої уваги, оскільки можуть передаватися плоду, спричиняючи несприятливі наслідки.

Метою цього дослідження було вивчити поширеність та частоту ізоляції *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus saprophyticus* у вагітних жінок з ББ в провінції Ті-Кар з урахуванням терміну вагітності, віку матері та результатів молекулярної ідентифікації.

Методи. Зразки середньої порції сечі були зібрані у вагітних жінок з січня 2023 року по грудень 2024 року. Проаналізовано 235 зразків: 116 від вагітних жінок та 119 від невагітних жінок, які слугували контрольною групою. Діагностику здійснювали із застосуванням стандартних біохімічних фенотипових тестів, а молекулярне підтвердження *S. aureus* та *S. saprophyticus* проводили методом ПЛР з таргетуванням гену 16S rRNA.

Результати. Серед вагітних жінок поширеність *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus saprophyticus* становила 25,0% і 60,3% відповідно, що було достовірно вище, ніж у контрольній групі (5,8% і 10,0%; $\chi^2=13,4$ і 41,0; $p<0,05$). Частота ізоляції серед вагітних жінок дорівнювала 30,6% для *S. aureus* та 43,6% для *S. saprophyticus*, тоді як у контрольній групі — лише 3,4% та 22,5% ($\chi^2=10,6$ і 157,3; $p<0,05$). Гестаційний вік впливав на виявлення ізолятів: *S. aureus* найчастіше зустрічався у II–IV місяцях (40–46,6%), але знижувався до 0% після VII місяця ($p<0,05$), тоді як *S. saprophyticus* поступово зростав і стабілізувався на рівні 64,2–100% у II–IX місяцях вагітності ($\chi^2=120$, $p<0,05$). Вік матері також асоціювався з частотою інфекцій: для *S. aureus* найвищий рівень був у жінок <20 років (45,3%), тоді як для *S. saprophyticus* — у віковій групі 30–39 років (68,0%) ($\chi^2=453,7$ і 1249,7; $p<0,05$).

Висновки. *S. aureus* і *S. saprophyticus* є поширеними етіологічними агентами безсимптомної бактеріурії у вагітних жінок, з чіткими залежностями від терміну вагітності та віку матері. *S. saprophyticus* переважає у пізніх гестаційних місяцях та серед жінок середнього віку, тоді як *S. aureus* частіше ізолюється на ранніх термінах та у молодших жінок.

Ключові слова: безсимптомна бактеріурія, вагітність, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, молекулярна ідентифікація, поширеність.

Introduction. Pregnancy alters the function, structure, and physiology of the urinary tract, predisposing women to urinary tract infections (UTIs). UTIs are among the most common medical complications of pregnancy and represent a significant challenge for treatment because of the risks they pose to both mother and fetus. A frequent manifestation of UTI in pregnancy is asymptomatic bacteriuria (ASB), defined as the presence of one or more bacterial species in urine at counts $\geq 10^5$ to $\geq 10^8$ CFU/l, regardless of pyuria and in the absence of symptoms related to UTI [1, 2].

The microorganisms that cause infections during pregnancy are generally similar to those in the general population. Most cases are due to *Enterobacteriaceae*, primarily *Escherichia coli*, followed by coagulase-negative staphylococci, with *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) accounting for many cases, and group B streptococci as additional pathogens [3].

In recent years, the incidence of infections caused by *S. aureus* among pregnant women, postpartum women, and neonates has increased. *S. aureus* has become a major source of healthcare-associated infections over the past decade [4, 5]. *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*), on the other hand, is detected in up to 40% of sexually active young women as part of the normal genitourinary flora and is considered the second most common cause of community-acquired UTIs after *E. coli*. It can cause complications such as acute pyelonephritis, epididymitis, prostatitis, and urethritis. Overall, about 50% of women will experi-

Sanaa Ghali Jabur:
sanaaghali@sci.utq.edu.iq

ence a UTI during their lifetime, and 5–20% of hospitalized patients may develop infections associated with *S. saprophyticus* [6].

Several host factors influence susceptibility to UTI during pregnancy. Hormonal changes across gestation affect microbial colonization and may increase UTI-related complications [7, 8]. Maternal age also plays an important role: older pregnant women face higher risks of adverse outcomes, including gestational diabetes and hypertensive disorders, partly due to reduced immunity and increased susceptibility to microbial infections [2, 8].

Maternal infections during pregnancy are of particular concern because they can be vertically transmitted to the fetus, resulting in serious complications. Molecular diagnostic methods, especially PCR-based identification of *S. aureus*, have been shown to improve diagnostic accuracy [9]. Microbial prevalence (appearance rate) reflects the distribution of specific organisms in a population, whereas frequency (microbial profile) provides insight into the intensity of colonization or infection [10].

S. saprophyticus has recently attracted more attention due to the lack of studies in Iraq, particularly in Thi-Qar Governorate, concerning its role in pregnant women and its potential plasmid-mediated virulence. The evolution of bacterial strains from commensal to pathogenic forms often occurs through the horizontal transfer of virulence genes, including those from *S. aureus*, via plasmids or other mobile genetic elements. This poses a clinical risk, as virulence determinants may be disseminated in clinical environments where multiple bacterial species coexist.

Based on these considerations, **this study aimed** to investigate the prevalence and frequency of *S. aureus* and *S. saprophyticus* in pregnant women with ASB in Thi-Qar Province, considering gestational stage, maternal age, and molecular identification.

Materials and methods. Sample collection. A total of 235 midstream urine specimens (5 mL each) were collected according to the protocol of Abbas and Al-Mathkhury [11]. The study group consisted of 116 pregnant women diagnosed with ASB, while 119 samples were obtained from married, non-pregnant, healthy women who served as the control group. Pregnant women with symptomatic urinary tract infections

were excluded. Age distribution was randomized across both groups.

Samples were collected between January 2023 and December 2024 at Al-Habboby Hospital and Al-Hussein Teaching Hospital in Thi-Qar Governorate, Iraq. Within two hours of collection, specimens were transported in Cary Blair transport medium to the Department of Pathological Analysis, College of Science, University of Thi-Qar. Each specimen (1 mL) was inoculated into tryptic soy broth and incubated overnight at 37°C, followed by sub-culturing on selective media, including mannitol salt agar. Bacterial quantification was expressed as colony-forming units per milliliter (CFU/mL), following WHO standards [11].

Clinical and demographic data collected from participants included gestational month, maternal age, antibiotic use, and medical history. Supplementary information was obtained from attending physicians and nurses.

Isolation and phenotypic identification. Urine specimens (1 mL) were plated on brain–heart infusion agar, blood agar, and MacConkey agar, and incubated at 37°C for 24–48 h. Positive growth was initially characterized based on colony morphology and Gram staining. Suspected *Staphylococcus* isolates were further subcultured on mannitol salt agar and tested with the coagulase assay. Species-level identification of Gram-positive isolates was performed using the Vitek automated system (bioMérieux, France) according to the manufacturer's instructions. Confirmed isolates were preserved at –80°C in 25% glycerol [12].

Molecular analysis. DNA extraction and quantification. Genomic DNA was extracted from *Staphylococcus* isolates using the Genomic DNA Mini Kit (Favorgen, China) according to the manufacturer's instructions. DNA samples were stored at –80°C until further analysis. Concentration and purity were measured with a NanoDrop spectrophotometer (Thermo Scientific, USA), and DNA quality was assessed using the 260/280 nm absorbance ratio.

PCR amplification. Species-specific PCR assays targeting the 16S rRNA gene were used for molecular confirmation of *S. aureus* and *S. saprophyticus*. Primer sequences and expected product sizes are shown in Table 1.

Table 1

Primers used for PCR amplification of *S. aureus* and *S. saprophyticus*

Gene target	Primer sequence	Product size (bp)	Reference
<i>S. aureus</i> 16S rRNA	F: 5'-TCA ACC GTG GAG GGT CAT TG-3' R: 5'-GTT TGT CAC CGG CAG TCA AC-3'	556	[4]
<i>S. saprophyticus</i> 16S rRNA	27F: 5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3' 1492R: 5'-GGTTACCTTGTTACGACTT-3'	1500	[16, 17]

PCR cycling conditions for each species are summarized in Tables 2 and 3.

Table 2

PCR conditions for 16S rRNA amplification of *S. aureus*

Step	Temperature (°C)	Time	Cycles
Initial denaturation	94	30 s	1
Denaturation	94	30 s	30
Annealing	59	30 s	30
Extension	68	45 s	30
Final extension	68	5 min	1
Hold	4	∞	

Table 3

PCR conditions for 16S rRNA amplification of *S. saprophyticus*

Step	Temperature (°C)	Time	Cycles
Initial denaturation	95	5 min	1
Denaturation	94	30 s	30
Annealing	52	30 s	30
Extension	72	1 min 25 s	30
Final extension	72	10 min	1
Hold	4	∞	

Gel electrophoresis. PCR products were resolved by agarose gel electrophoresis using TBE buffer and visualized under UV light, following the protocol of [13].

Definitions. The appearance rate (prevalence) was defined as the proportion of urine samples positive for a given bacterial species. The frequency (microbial profile) was defined as the proportion of colonies of each species among all *Staphylococcus* isolates obtained.

Statistical analysis. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics v.20 and Microsoft

Excel 2010. The Chi-square test was applied to compare categorical variables between groups, with $p < 0.05$ considered statistically significant. Appearance rates and frequencies were calculated according to standard epidemiological formulas [14].

Results. Distribution of samples. A total of 235 urine specimens were collected, comprising 116 from pregnant women with asymptomatic bacteriuria (ASB) and 119 from non-pregnant married women without urinary symptoms (control group) (Table 4).

Table 4

Distribution of study samples

Group	n	%
Pregnant women with ASB	116	49.3
Non-pregnant women (control)	119	50.6
Total	235	100

Phenotypic and molecular identification. Phenotypic and molecular (PCR) identification results were fully concordant. Of the 2,337 colonies analyzed, 712 (30.4%) were identified as *Staphylococcus aureus* and 1,019 (43.6%) as *Staphylococcus saprophyticus* (Table 5).

Table 5

Phenotypic and molecular identification of isolates

Method	Total colonies (n=2337)	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. saprophyticus</i> n (%)
Phenotypic identification	2337	712 (30.4)	1019 (43.6)
Molecular identification	2337	712 (30.4)	1019 (43.6)

Representative PCR results are shown in Figures 1 and 2.

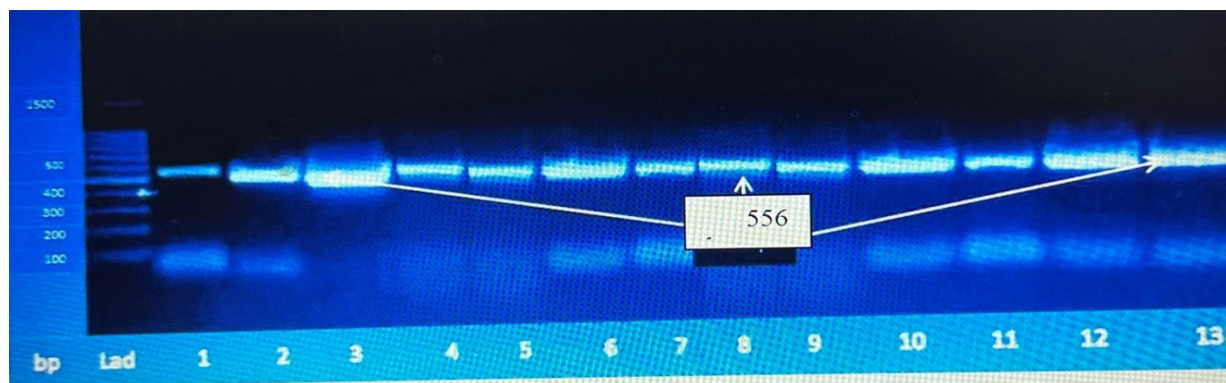


Fig. 1. Agarose gel electrophoresis showing amplification of the 16S rRNA gene (556 bp) specific to *Staphylococcus aureus* from urine samples of pregnant women. Lane M: 1500 bp DNA ladder; lanes 1–13: positive PCR products. Electrophoresis was performed on 1% agarose gel in 1× TBE buffer at 100 V for 30 min, followed by 50 V for 45 min, stained with RedSafe, and visualized under a UV transilluminator.

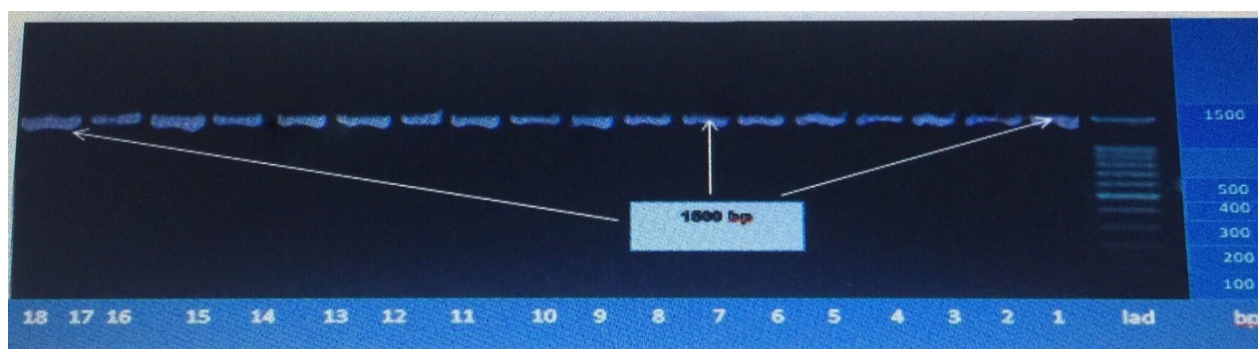


Fig. 2. Agarose gel electrophoresis showing amplification of the 16S rRNA gene (1500 bp) specific to *Staphylococcus saprophyticus* from urine samples of pregnant women using universal primers (27F/1492R). Lane M: 1500 bp DNA ladder; lanes 1–18: positive PCR products. Electrophoresis was performed on 1% agarose gel in 1× TBE buffer at 100 V for 30 min, followed by 50 V for 45 min, stained with RedSafe, and visualized under a UV transilluminator.

Prevalence. Among pregnant women, the prevalence of *S. aureus* and *S. saprophyticus* was 25.0% and 60.3%, respectively, compared with 5.8% and 10.0% in the control group ($\chi^2=13.4$ and 41.0 , $p<0.05$) (Table 6).

Table 6

Prevalence of *S. aureus* and *S. saprophyticus* in pregnant and non-pregnant women

Group	n	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. saprophyticus</i> n (%)	χ^2	p-value
Pregnant women	116	29 (25.0)	70 (60.3)	13.4 / 41.0	<0.05
Control	119	7 (5.8)	12 (10.0)	—	—
Total	235	36 (30.8)	82 (70.3)	—	—

Frequency. The frequency of isolates among all *Staphylococcus* colonies was 30.6% for *S. aureus* and 43.6% for *S. saprophyticus* in pregnant women, compared with 3.4% and 22.5% in the control group ($\chi^2=10.6$ and 157.3 , $p<0.05$) (Table 7).

Table 7

Frequency of *S. aureus* and *S. saprophyticus* among total isolates

Group	Total colonies	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. saprophyticus</i> n (%)	χ^2	p-value
Pregnant women	1731	712 (30.6)	1019 (43.6)	10.6 / 157.3	<0.05
Control	606	80 (3.4)	526 (22.5)	—	—
Total	2337	792 (34.0)	1545 (66.1)	—	—

Effect of Gestational Month. The gestational stage significantly affected bacterial prevalence. *S. aureus* was most common in months II–IV (40–46.6%) but decreased progressively to 0% from month VII onward.

In contrast, *S. saprophyticus* increased from 53.3% in month II to a stable 64.2–100% from months VI–IX ($\chi^2=120.0$, $p<0.05$) (Table 8).

Table 8

Prevalence of *S. aureus* and *S. saprophyticus* by gestational month

Month	n	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. saprophyticus</i> n (%)	χ^2	p-value
II	15	6 (40.0)	8 (53.3)	1.4	ns
III	15	7 (46.6)	8 (53.3)	1.8	ns
IV	15	7 (46.6)	9 (60.0)	1.8	ns
V	15	5 (33.3)	9 (60.0)	3.2	ns
VI	14	4 (28.5)	9 (64.2)	1.9	ns
VII	14	0 (0.0)	9 (64.2)	11.0	<0.05
VIII	14	0 (0.0)	9 (64.2)	11.0	<0.05
IX	14	0 (0.0)	9 (64.2)	11.0	<0.05
Total	116	29 (25.0)	70 (60.3)	120.0	<0.05

Similarly, gestational month influenced microbial frequency. *S. aureus* peaked at 44.4% in month II and declined to 0% after month VII, whereas *S. saprophyti-*

cus progressively increased, reaching 100% from month VII onward ($\chi^2=349$, $p<0.05$) (Table 9).

Table 9

Frequency of *S. aureus* and *S. saprophyticus* by gestational month.

Month	Total colonies	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. saprophyticus</i> n (%)	χ^2	p-value
II	430	191 (44.4)	239 (75.0)	5.3	<0.05
III	362	193 (53.3)	169 (49.2)	1.5	ns
IV	266	135 (50.7)	131 (75.0)	0.0	ns
V	219	99 (45.2)	120 (80.4)	2.0	ns
VI	203	94 (46.3)	109 (83.4)	1.1	ns
VII	92	0 (0.0)	92 (100)	92.0	<0.05
VIII	81	0 (0.0)	81 (100)	81.0	<0.05
IX	78	0 (0.0)	78 (100)	78.0	<0.05
Total	1731	712 (33.8)	1019 (43.5)	349.0	<0.05

Effect of maternal age. The prevalence of infection varied with age group. Among women <20 years, *S. aureus* prevalence was 51.7% compared to 86.2% for

S. saprophyticus. In contrast, in women aged 30–39 years, *S. aureus* prevalence was only 10.3%, whereas *S. saprophyticus* remained high at 51.7% (Table 10).

Table 10

Prevalence of *S. aureus* and *S. saprophyticus* by maternal age

Age group (years)	n	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. saprophyticus</i> n (%)	χ^2	p-value
<20	29	15 (51.7)	25 (86.2)	2.5	ns
20–29	29	10 (34.4)	20 (68.9)	3.2	ns
30–39	29	3 (10.3)	15 (51.7)	8.0	<0.05
40–49	29	1 (3.4)	10 (34.4)	7.2	<0.05
Total	116	29 (25.0)	70 (60.3)	16.8	<0.05

Frequency analysis confirmed significant age-related variation. *S. aureus* was most frequent in women <20 years (45.3%), while *S. saprophyticus* was most fre-

quent in women aged 30–39 years (68.0%) ($\chi^2=453.7$ and 1249.7, $p<0.05$) (Table 11).

Table 11

Frequency of *S. aureus* and *S. saprophyticus* by maternal age

Age group (years)	Total colonies	<i>S. aureus</i> n (%)	<i>S. saprophyticus</i> n (%)	χ^2	p-value
<20	300	136 (45.3)	164 (54.7)	2.6	ns
20–29	338	121 (35.8)	217 (64.2)	27.2	<0.05
30–39	495	158 (31.9)	337 (68.0)	64.6	<0.05
40–49	598	214 (36.1)	384 (64.2)	48.2	<0.05
Total	1731	712 (24.4)	1019 (67.7)	453.7 / 1249.7	<0.05

Discussion. Molecular analysis confirmed that PCR targeting 16S rRNA is a highly sensitive and specific method for the identification of *Staphylococcus* spp., supporting previous studies that recognized PCR as the most reliable approach for species-level differentiation of staphylococci [15, 16].

The relatively high proportions of *S. aureus* and *S. saprophyticus* observed in pregnant women with asymptomatic bacteriuria in Thi-Qar are consistent with their role as important uropathogens. Their presence in the control group of non-pregnant women may be explained by their role as components of the normal gastrointestinal and genitourinary flora, which under certain conditions may migrate to inappropriate sites and cause infection [1, 4, 16]. The association between coagulase-negative staphylococci, including *S. saprophyticus*, and urinary tract infections has been reported previously [16].

The higher prevalence among pregnant women compared with controls may reflect both the increased susceptibility to infection during pregnancy and potential healthcare-associated exposures. Pregnancy is accompanied by profound hormonal, metabolic, and immunological changes that predispose women to urinary tract infections [17]. Pregnant women are often considered relatively immunocompromised, and the physiological changes of gestation increase the risk of infection and colonization.

Our findings regarding *S. aureus* are in line with previous reports showing that rectovaginal colonization is associated with a measurable risk of maternal infection, with colonization rates ranging from 4–22% in pregnant women and MRSA carriage reported at 0.5–10% [15]. For *S. saprophyticus*, its persistence and clonal expansion, as shown in previous pulsed-field gel electrophoresis studies [18], suggest that this species may be particularly well adapted to colonization in women of reproductive age.

Gestational age strongly influenced bacterial distribution. The decline of *S. aureus* after the seventh month of pregnancy and its complete absence in late gestation may be linked to changes in the vaginal microbiome. During pregnancy, microbial diversity and richness decline compared with non-pregnant women, with a predominance of *Lactobacillus* spp. [7, 19]. These organisms produce lactic acid, lowering vaginal pH, which likely inhibits *S. aureus*, a species relatively sensitive to weak organic acids [19–21]. In contrast, *S. saprophyti-*

cus may thrive under these conditions due to its ability to produce siderophores, conferring resistance to acidic environments [20].

Age-related effects were also observed. In women aged 30–39 and 40–49 years, *S. saprophyticus* predominated, whereas *S. aureus* prevalence decreased. This may again be explained by microbiome shifts, where *Lactobacillus*-dominated communities create an acidic milieu unfavorable for *S. aureus* but tolerated by *S. saprophyticus* through siderophore-mediated adaptations [19, 21]. In younger women (<20 years), however, *S. aureus* prevalence and frequency were higher, which may reflect increased biological susceptibility as well as possible interactions with group B *Streptococcus* (GBS). GBS colonization is a known risk factor for *S. aureus* carriage, as competitive inhibition between streptococci and staphylococci is less pronounced than between streptococci and other species [22]. Moreover, up to 40% of sexually active young women may harbor *S. saprophyticus* as part of their normal genitourinary microbiota, and this species contributes to more than 40% of uncomplicated urinary infections in women aged 16–25 years [2].

Taken together, these results indicate that both gestational age and maternal age strongly influence the prevalence and frequency of *Staphylococcus* spp. in pregnant women with asymptomatic bacteriuria. The increase of *S. saprophyticus* in late pregnancy, contrasted with the decline of *S. aureus*, suggests important ecological interactions between the host, microbiota, and pathogen.

This study has some limitations. Patient selection in both the pregnant and control groups was based on hospital attendance, which may introduce bias, and the sample size, although adequate, may not capture the full diversity of the population. Clinical outcomes of infected patients were not evaluated, as the focus was limited to prevalence, frequency, gestational month, and age. These aspects should be addressed in future studies.

Conclusions. The present study demonstrates that *S. aureus* and *S. saprophyticus* are important etiological agents of asymptomatic bacteriuria among pregnant women in Thi-Qar Province. Their prevalence and frequency were significantly higher in pregnant women compared with non-pregnant controls and showed distinct associations with gestational stage and maternal age. *S. aureus* was more common in early pregnancy and among younger women, whereas *S. saprophyticus*

predominated in later gestational months and in women of middle age. These results suggest that changes during pregnancy, including hormonal and immune shifts, play a role in which bacteria are most likely to cause infection. Regular monitoring of urinary infections in pregnant women is important, and molecular methods such as PCR can provide fast and reliable identification of the bacteria involved.

Ethical compliance. This study was conducted in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committees and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. The study protocol was reviewed by the Ethics Committee of the Department of Pathological Analysis, Science College, University of Thi-Qar approved this study (no.015 on 12/2/2022), confirming that formal written approval and protocol registration were not re-

quired for this type of research. Oral informed consent was obtained from all participants during their hospital visits prior to urine sample collection. Participants were assured of confidentiality, and their participation was entirely voluntary.

Author's contributions. The author was solely responsible for the conception and design of the study, data collection, laboratory analysis, data interpretation, and manuscript preparation.

Funding. This research received no external funding.

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

Data availability. The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References:

1. *Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al.* Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):e83-110. doi: 10.1093/cid/ciy1121.
2. *Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al.* EAU guidelines on urological infections. European association of urology. [Internet]. 2017;18:22-6. Available from: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/EAU-Guidelines-Urological-infections-2017.pdf>.
3. *Matuszkiewicz-Rowińska J, Malyszko J, Wieliczko M.* State of the art paper Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Archives of Medical Science.* 2015;11(1):67-77. doi: 10.5114/aoms.2013.39202.
4. *Khudher KK, Jabur SG.* The prevalence of some virulence plasmid genes in *Staphylococcus aureus* infection. *Plant Archives.* [Internet]. 2020;20(2):8851-62. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Khudher-Khudher-2/publication/347011330_THE_PREVALENCE_OF_SOME_VIRULENCE_PLASMID_GENES_IN_STAPHYLOCOCCUS_AUREUS_INFECTION/links/5fd788de92851c13fe862731/THE-Prevalence-of-some-virulence-plasmid-genes-in-Staphylococcus-aureus-infection.pdf.
5. *Natsis NE, Cohen PR.* Coagulase-negative *Staphylococcus* skin and soft tissue infections. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(5):671-677. doi: 10.1007/s40257-018-0362-9.
6. *Zhang K, Potter RF, Marino J, Muenks CE, Lammers MG, Dien Bard J, et al.* Comparative genomics reveals the correlations of stress response genes and bacteriophages in developing antibiotic resistance of *Staphylococcus saprophyticus*. *mSystems.* 2023;8(6):e00697-23. doi: 10.1128/mSystems.00697-23.
7. *Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM, Tarr PI, Macones GA, Tuuli MG.* Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):356.e1-356.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.030.
8. *Zhou Y, Yin S, Sheng Q, Yang J, Liu J, Li H, et al.* Association of maternal age with adverse pregnancy outcomes: a prospective multicenter cohort study in China. *J Glob Health.* 2023;13:04161. doi: 10.7189/jogh.13.04161.
9. *Fadhil H, Mohammed BJ.* Molecular and Classical identification of *Staphylococcus aureus*, isolated from Iraqi Patients with recurrent tonsillitis. *Medico-legal Update.* 2022;22(1):23. doi: 10.37506/mlu.v22i1.3176.
10. *Abdelwahab MA, Amer WH, Elsharawy D, Elkolaly RM, Helal RA, El Malla DA, et al.* Phenotypic and genotypic characterization of methicillin resistance in *Staphylococci* isolated from an Egyptian University Hospital. *Pathogens.* 2023;12(4):556. doi: 10.3390/pathogens12040556.
11. *Abbas HM, Al-Mathkhury HJ.* Isolation and identification of bacteria from Iraqi women with recurrent urinary tract infection. *Plant Archives.* 2020;20(2):1838-42. doi: 10.1007/s00192-014-.
12. *Pugazhendhi A, Michael D, Prakash D, Krishnamurthy PP, Shanmuganathan R, Al-Dhabi NA, et al.* AntibioGram and plasmid profiling of beta-lactamase producing multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* isolated from poultry litter. *J King Saud University-Science.* 2020;32(6):2723-7. doi: 10.1016/j.jksus.2020.06.007.
13. *Alao FO, Smith SI, Omonigbehin EA, Adeleye IA.* Genetic Diversity of *Staphylococcus Saprophyticus* Strains Causing Urinary Tract Infections in Lagos

- Metropolis. 2020:1-14, PREPRINT (Version 1). doi: 10.21203/rs.3.rs-117287/v1.
14. *Jabur SG*. Studying Virulence Plasmids and Endotoxin of Salmonella enteric Serovar Typhimurium Isolated from Chickens in Al-Najaf Al-Ashraf Dissertation. 2014. Jul. Dissertation submitted to the council of College of Science/ University of Kufa in Partial fulfillment of the requirements for the (PhD) degree of philosophy in microbiology/molecular biology. doi: 10.13140/RG.2.2.33615.25768.
 15. *Lee TF, Lee H, Chen CM, Du SH, Cheng YC, Hsu CC, et al*. Comparison of the accuracy of matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry with that of other commercial identification systems for identifying Staphylococcus saprophyticus in urine. J Clin Microbiol.2013;51(5):1563-6. doi: 10.1128/JCM.00261-13.
 16. *Paiva-Santos W, Barros EM, de Sousa VS, Laport MS, Giambiagi-deMarval M*. Identification of coagulase-negative Staphylococcus saprophyticus by polymerase chain reaction based on the heat-shock repressor encoding hrcA gene. Diagn Microbiol Infect Dis.2016;86(3):253-256. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.006.
 17. *Yeruva T, Rajkumar H, Donugama V*. Vaginal lactobacilli profile in pregnant women with normal and abnormal vaginal flora. Indian J Med Res. 2017;146(4):534-540. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_774_16.
 18. *Phillip S, Mushi MF, Decano AG, Seni J, Mmbaga BT, Kumburu H, et al*. Molecular characterizations of the coagulase-negative Staphylococci species causing urinary tract infection in Tanzania: a Laboratory-Based Cross-Sectional Study. Pathogens. 2023;12(2):180. doi: 10.3390/pathogens12020180.
 19. *Amir M, Brown JA, Rager SL, Sanidad KZ, Ananthanarayanan A, Zeng MY*. Maternal microbiome and infections in pregnancy. Microorganisms. 2020;8(12):1996. doi: 10.3390/microorganisms8121996.
 20. *Sivalingarajaha R, Balasinghamb B, Camilas JC*. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynaecology.2023;45(1):21-26. doi: 10.4038/sljog.v45i1.8091.
 21. *Zhou C, Fey PD*. The acid response network of Staphylococcus aureus. Curr Opin Microbiol.2020;55:67-73. doi: 10.1016/j.mib.2020.03.006.
 22. *Top KA, Buet A, Whittier S, Ratner AJ, Saiman L*. Predictors of Staphylococcus aureus rectovaginal colonization in pregnant women and risk for maternal and neonatal infections. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2012;1(1):7-15. doi: 10.1093/jpids/pis001.



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

Anastasiia Hovornyan, Tetiana Ilashchuk

doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.07

Kidney involvement in acute COVID-19 and long-term cardiovascular outcomes: The role of inflammation and endothelial dysfunction

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Citation:

Hovornyan A, Ilashchuk T. Kidney involvement in acute COVID-19 and long-term cardiovascular outcomes: The role of inflammation and endothelial dysfunction. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):62-70. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.07.

Abstract. COVID-19 is associated with long-term cardiovascular (CV) complications, potentially driven by persistent inflammation, coagulopathy, and endothelial dysfunction. The contribution of kidney dysfunction to this risk remains insufficiently characterized. The aim of this study was to evaluate the association between kidney involvement during acute COVID-19 and the development of CV events within one year after hospital discharge.

Methods. This prospective cohort study included 328 patients hospitalized with moderate to severe COVID-19, without known kidney or cardiovascular disease, followed for 12 months after discharge. Kidney involvement was defined as newly detected proteinuria >150 mg/L, an increase in serum creatinine ≥ 26 $\mu\text{mol/L}$, or a decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) to <60 mL/min/1.73 m² during hospitalization. Additional assessments included C-reactive protein (CRP), D-dimer, and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). The primary endpoint was a composite of new-onset heart failure, therapy-requiring hypertension, arrhythmias, ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA), and myocardial infarction within one year.

Results. CV complications occurred in 105 of 328 patients (32.0%) during follow-up. The most frequent were major adverse cardiovascular events (40.8%), arrhythmias (20.0%), and new-onset hypertension (16.8%); heart failure developed in 13.6%, myocardial infarction in 5.6%, and stroke/TIA in 3.2%. Patients with complications had higher serum creatinine (92.0 ± 50.8 vs. 81.8 ± 40.1 $\mu\text{mol/L}$; $p=0.042$), lower eGFR (83.2 ± 27.2 vs. 87.3 ± 25.5 mL/min/1.73 m²; $p=0.092$), and more frequent proteinuria. In multivariable logistic regression, each 10 mL/min/1.73 m² decrease in eGFR was associated with an 8% increase in CV risk (OR 1.08; 95% CI 1.01–1.16; $p=0.044$), while each 10 $\mu\text{mol/L}$ rise in creatinine increased risk by 6% (OR 1.06; 95% CI 1.01–1.12; $p=0.037$). Patients with adverse outcomes had significantly higher D-dimer (2.90 ± 0.11 vs. 1.89 ± 0.07 mg/L; $p<0.001$), whereas CRP showed only a trend (38.3 ± 2.0 vs. 35.1 ± 1.1 mg/L; $p=0.066$). ICAM-1 concentrations remained threefold higher one year later in patients with CV events (522.7 ± 113.1 pg/mL) compared with controls (193.6 ± 93.7 pg/mL).

Conclusions. Kidney dysfunction during acute COVID-19 is an independent predictor of long-term CV complications. Persistent inflammation, hypercoagulability, and endothelial activation may represent the underlying mechanisms. These findings emphasize the need for integrated cardiorenal monitoring in COVID-19 survivors.

Keywords: COVID-19; estimated glomerular filtration rate; proteinuria; cardiovascular outcomes; inflammation; endothelial dysfunction.

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

© A. Hovornyan, T. Ilashchuk, 2025.

Correspondence should be addressed to Anastasiia Hovornyan: anastasiia.hv@bsmu.edu.ua

Article history:

Received July 17, 2025

Received in revised form
August 30, 2025

Accepted September 02, 2025



© Говорнян А., Ілащук Т., 2025

УДК: 616.61-036.1:[616.98:578.834]:616.1-06

Анастасія Говорнян, Тетяна Ілащук

Ураження нирок під час гострого COVID-19 та віддалені серцево-судинні наслідки: роль запалення та ендотеліальної дисфункції

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Резюме. COVID-19 асоціюється з віддаленими серцево-судинними (СС) ускладненнями, механізм яких асоційований з персистуючим запаленням, коагулопатією та ендотеліальною дисфункцією. Роль ниркової дисфункції у формуванні цього ризику залишається недостатньо вивченою. Метою дослідження було визначити зв'язок між ураженням нирок під час гострого періоду COVID-19 та розвитком СС подій протягом року після виписки.

Методи. У проспективне когортне дослідження було включено 328 пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом COVID-19 (без попередньо відомих захворювань нирок та СС системи), яких спостерігали протягом 12 місяців після виписки. Ураження нирок визначали за вперше виявленої протеїнурії понад 150 мг/л, підвищення креатиніну ≥ 26 мкмоль/л або зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² під час госпіталізації. Оцінювали також концентрації С-реактивного білку (СРБ), D-димеру та молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1). Первинною кінцевою точкою була поява нової серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, що потребує терапії, аритмій, ішемічного інсульту чи транзиторної ішемічної атаки (ТІА), а також інфаркту міокарда протягом року після виписки.

Результати. СС-ускладнення протягом року після виписки відзначались у 105 із 328 пацієнтів (32,0%). Найчастіше реєструвались великі несприятливі серцево-судинні події (40,8%), аритмії (20,0%) та вперше виявлена артеріальна гіпертензія (16,8%); серцева недостатність виникла у 13,6%, інфаркт міокарда — у 5,6%, інсульт/ТІА — у 3,2%. Пацієнти з ускладненнями мали вищі рівні креатиніну ($92,0 \pm 50,8$ vs $81,8 \pm 40,1$ мкмоль/л; $p=0,042$), нижчу рШКФ ($83,2 \pm 27,2$ vs $87,3 \pm 25,5$ мл/хв/1,73 м²; $p=0,092$) та частішу протеїнурію. У багатфакторному логістичному аналізі кожне зниження рШКФ на 10 мл/хв/1,73 м² асоціювалося з 8% підвищенням ризику СС-подій (OR 1,08; 95% CI 1,01–1,16; $p=0,044$), а підвищення креатиніну на 10 мкмоль/л — з 6% зростанням ризику (OR 1,06; 95% CI 1,01–1,12; $p=0,037$). Пацієнти з ускладненнями мали достовірно вищий рівень D-димеру ($2,90 \pm 0,11$ vs $1,89 \pm 0,07$ мг/л; $p<0,001$), тоді як СРБ показав лише тенденцію ($38,3 \pm 2,0$ vs $35,1 \pm 1,1$ мг/л; $p=0,066$). Концентрація ICAM-1 залишалась утричі вищою через рік у пацієнтів з СС подіями ($522,7 \pm 113,1$ pg/мл) порівняно з контрольною групою ($193,6 \pm 93,7$ pg/мл).

Висновки. Ураження нирок під час гострого періоду COVID-19 є незалежним предиктором віддалених СС-ускладнень. Персистуюче запалення, гіперкоагуляція та ендотеліальна активація можуть бути ключовими патогенетичними механізмами. Отримані результати підкреслюють необхідність інтегрованого кардіоренального моніторингу пацієнтів після COVID-19.

Ключові слова: COVID-19; швидкість клубочкової фільтрації, протеїнурія, серцево-судинні наслідки, запалення, ендотеліальна дисфункція.

Introduction. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is increasingly recognized as a multisystem illness with a substantial post-acute cardiovascular (CV) burden. Large population cohorts have shown that, beyond the acute phase, survivors carry elevated 1-year risks of incident heart failure, arrhythmias, thromboembolism, stroke, and myocardial infarction — even after non-severe infection — implicating persistent vascular injury as a unifying mechanism [1].

Among candidate pathways, injury to the kidney during acute COVID-19 may be pivotal. Acute kidney injury (AKI) is frequent in hospitalized patients and is

a well-established amplifier of future CV risk in non-COVID settings; COVID-19 appears to accelerate this cardiorenal vulnerability by promoting chronic kidney function loss. In a contemporary comparative cohort, post-COVID trajectories showed faster annual eGFR decline than post-pneumonia, particularly among those hospitalized with COVID-19, underscoring the plausibility that a renal “hit” could prime later CV events [2].

Long-term CV sequelae after COVID-19 span multiple phenotypes. Incident heart failure following recovery has been documented in national datasets after adjustment for conventional risk factors [3], while several nationwide analyses highlight an excess of atrial arrhythmias beyond the acute illness [4]. Additionally, quantitative syntheses suggest an increased risk of new-onset hypertension after infection [5], with signals also seen after non-severe disease [6] — findings that collectively support a persistent hemodynamic and electrophysiologic imprint.

Anastasiia Hovornyan:
anastasiia.hv@bsmu.edu.ua

Endotheliopathy links these observations across organs. Reviews and syntheses converge on sustained endothelial activation and microvascular dysfunction in acute and post-acute COVID-19, with elevations in adhesion molecules, inflammatory markers and coagulation abnormalities. Persistence of these abnormalities months after infection supports a pathobiologic bridge between kidney injury, vascular dysfunction and downstream CV events [7–9]. Critically, there is emerging (but still limited) evidence that the nature and recovery of kidney injury during the index COVID-19 hospitalization stratify post-discharge CV risk. In a health-system cohort, COVID-19 survivors with in-hospital AKI experienced higher rates of major adverse cardiovascular events (MACE), with longer AKI recovery times conferring the greatest hazard within the first 90 days – suggesting that kidney injury dynamics carry prognostic information for subsequent CV outcomes [10]. However, effects beyond the early post-discharge period and in populations without advanced pre-existing chronic kidney disease (CKD) or cardiovascular disease (CVD) remain under-characterized.

Although a growing body of evidence highlights the long-term cardiovascular burden of COVID-19, the role of kidney involvement during the acute phase remains insufficiently characterized. It is unclear whether renal abnormalities observed in hospitalized patients represent only transient consequences of acute illness or whether they signal a sustained vulnerability to future complications. At the same time, the contribution of systemic inflammation, coagulation disturbances, and persistent endothelial dysfunction to this cardiorenal continuum has not been fully established. Thus, our study sought to explore the relationship between kidney dysfunction in hospitalized COVID-19 patients and the risk of cCV events during 1-year follow-up. We further investigated whether biomarkers reflecting inflammation, thrombosis, and endothelial activation could provide additional insights into the mechanisms that link acute infection with long-term outcomes. By addressing these gaps, we aim to contribute to a better understanding of post-COVID risk stratification and the potential need for integrated cardiorenal monitoring.

Materials and methods. This prospective cohort study included 328 patients who were hospitalized with moderate to severe COVID-19 between March 2021 and December 2022 at Central City Clinical Hospital of Chernivtsi and at the Department of Propedeutics of Internal Medicine of Bukovinian State Medical University. All participants had a positive PCR test for SARS-CoV-2 and radiological signs of pneumonia. Patients with chronic kidney disease, previous dialysis or kidney transplantation, as well as those with a known history of myocardial infarction, stroke, or symptomatic heart failure, were excluded in order to minimize the influence of pre-existing cardiorenal pathology. Patients with active malignant disease, systemic autoimmune conditions, or missing follow-up data were also excluded.

After applying these criteria, 328 patients were followed for twelve months after discharge. Cardiovascular outcomes were identified through review of electronic medical records, outpatient visits, and cardiology consultations. Based on these results, the study population was divided into two groups: 105 patients who developed cardiovascular complications during follow-up and 223 patients without cardiovascular outcomes.

During hospitalization, blood samples were taken for standard laboratory testing. Inflammatory and endothelial markers were also assessed, including C-reactive protein (CRP), D-dimer, neutrophil and lymphocyte counts with calculation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, together with routine hematological indices such as hemoglobin, white blood cells, and platelets.

Kidney function was evaluated using serum creatinine, urea, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated by the CKD-EPI equation. For the purposes of this study, COVID-19-associated kidney dysfunction was defined as either (i) an increase in serum creatinine $\geq 26 \mu\text{mol/L}$ compared with the value at admission during the index hospitalization, or (ii) a reduction in eGFR to $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ at any point during hospitalization. These thresholds were chosen to differentiate kidney involvement from expected age-related decline in kidney function.

The main endpoint was the occurrence of major adverse cardiovascular events within one year of discharge, defined as a composite of new-onset heart failure, arterial hypertension requiring therapy, clinically significant arrhythmias, ischemic stroke or transient ischemic attack, and myocardial infarction. Each of these outcomes was also analyzed separately.

In addition, a smaller substudy was conducted to evaluate intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) as a biomarker of endothelial activation. This included three groups of 20 participants each: healthy controls with no history of COVID-19, patients during the acute phase of infection, and patients one year after hospitalization who had developed cardiovascular complications.

All data were entered into Google Sheets and analyzed using Python. Descriptive statistics summarized the study population; normality was tested with the Shapiro–Wilk. Group comparisons used the t-test or Mann–Whitney U for continuous variables and χ^2 or Fisher's exact test for categorical variables. Two multivariable logistic regression models were constructed: one with kidney dysfunction ($\text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) as the outcome and predictors of diabetes, age, sex, and BMI; the other with 12-month cardiovascular outcomes as the dependent variable and kidney function indicators (creatinine, eGFR) as predictors. Results are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI); $p < 0.05$ was considered significant.

The study was approved by the Bukovinian State University Ethics Committee (protocol №1, 22.09.2022). All procedures were conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki

(2013 revision) and national ethical regulations. Written informed consent was obtained from all participants where applicable. In the ICAM-1 substudy, all patients and healthy controls provided written informed consent before blood sampling.

Results. Patients with cardiovascular outcomes ($n = 105$) had a mean age of 57,7 years (IQR 50–65), while those without outcomes ($n = 223$) had a mean age of 56,6 years (IQR 48–66). Thus, the two groups were similar in age distribution. However, the sex structure differed: among patients with outcomes, 60 (57,1%) were men and 45 (42,9%) women, whereas in the group without outcomes, men accounted for 105 (47,1%) and women for 118 (52,9%). This difference was not strongly, but statistically significant ($p < 0,1$), suggesting that male sex was more common among patients who later developed cardiovascular complications.

Kidney abnormalities were already common during hospitalization for COVID-19. According to our predefined criteria, COVID-19-associated kidney dysfunction (a rise in serum creatinine $\geq 26 \mu\text{mol/L}$ during hospitalization or an $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) was observed in a notable proportion of patients. Mean serum creatinine and urea levels were $92,0 \pm 50,8 \mu\text{mol/L}$ and $9,3 \pm 4,8 \text{ mmol/L}$, respectively. Nearly half of the cohort (45,7%) had eGFR values below $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, and more than one-fifth met the threshold of $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Proteinuria was also widespread: only 42,1% of patients had negative results, while 22,0% showed trace amounts, 22,3% mild proteinuria (+), and about 14% had moderate to severe

proteinuria (++/+++). These findings indicate that kidney involvement was present in a large proportion of patients already during the acute phase of infection, before cardiovascular outcomes became evident.

After discharge, patients were followed for 12 months. Among the 105 patients who experienced cardiovascular complications, the most common events were major adverse cardiovascular events (40,8%), arrhythmias (20,0%), and new-onset arterial hypertension (16,8%). Heart failure occurred in 13,6% of cases, while myocarditis (5,6%) and cardiomyopathy (3,2%) were less frequent. Totally 32,0% of all patients had any type of cardiovascular disorders during 12 months after acute COVID-19.

Our analysis showed that patients who later developed cardiovascular complications already tended to have more pronounced kidney impairment during hospitalization. Their creatinine and urea values were higher, while eGFR was lower ($83,2 \pm 27,2$ vs $87,3 \pm 25,5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) compared with patients who remained event-free. Although these differences did not always reach statistical significance, the reduction in eGFR showed at least a tendency toward significance (p between 0.05 and 0.1 in adjusted analyses) (Table 1). Proteinuria was also more frequent among those who subsequently developed cardiovascular outcomes, reinforcing the link between early kidney involvement during COVID-19 and long-term cardiorenal vulnerability. Group comparisons were performed using the Mann-Whitney U-test for continuous variables and the χ^2 test for categorical variables.

Table 1

Comparative analysis of kidney function between groups

Variable	With outcomes (mean $\pm$ SD)	Without outcomes (mean $\pm$ SD)	p-value
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	$92,0 \pm 50,8$	$81,8 \pm 40,1$	0.0423
Urea, mmol/L	$9,3 \pm 4,8$	$8,5 \pm 3,2$	0.1689
eGFR , mL/min/1,73m^2	$83,2 \pm 27,2$	$87,3 \pm 25,5$	0.0923

Diabetes was a common comorbidity in this cohort. Overall, 26,8% of the patients had either known diabetes mellitus or were first diagnosed during hospitalization, while two-thirds had no history of the disease. Specifically, 16,7% had previously diagnosed diabetes and 10,1% were identified with first-time hyperglycemia meeting diagnostic criteria during admission.

When kidney function was analyzed in relation to diabetes (DM) status, the prevalence of reduced eGFR ($< 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) was high in both groups, affecting almost half of the patients regardless of diabetes. Similarly, the occurrence of moderate dysfunction ($\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) did not differ significantly between diabetics and non-diabetics. The only tendency was found in proteinuria levels among these groups of patients with $p=0,073$ – proteinuria was more often in patients with DM. This may prove that

kidney dysfunction found in studied population was related to acute infection and was not a result of chronic kidney disease in people with DM.

To further explore the potential interaction between diabetes and kidney injury, a multivariable logistic regression model was performed with kidney dysfunction ($\text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) as the dependent variable, and diabetes, age, sex, and body mass index as predictors. In this model, diabetes was not independently associated with kidney dysfunction (OR 1,04, 95% CI 0,64–1,67, $p = 0,88$). By contrast, age emerged as the dominant predictor: each additional year of age was associated with a 5% increase in the odds of reduced eGFR (OR 1,05 per year, 95% CI 1,02–1,07, $p < 0,001$). Neither sex nor body mass index showed significant associations with kidney impairment (Fig.1).

In multivariable regression, indicators of kidney function during hospitalization showed an association with cardiovascular outcomes at one year. Each 10 mL/min/1.73 m² decrease in eGFR was linked to an 8% higher risk of subsequent complications (aOR 1.08, 95% CI 1.01–1.16, $p = 0.044$), suggesting that even mild reductions in filtration capacity may carry prognostic weight. Similarly, elevated serum creatinine was

independently associated with later events: for every 10 $\mu\text{mol/L}$ increase, the odds of cardiovascular outcomes rose by approximately 6% (aOR 1.06, 95% CI 1.01–1.12, $p = 0.037$). These findings support the concept that impaired kidney function during the acute phase of COVID-19 is not only a marker of illness severity but also a predictor of long-term cardiovascular vulnerability (Fig. 1).

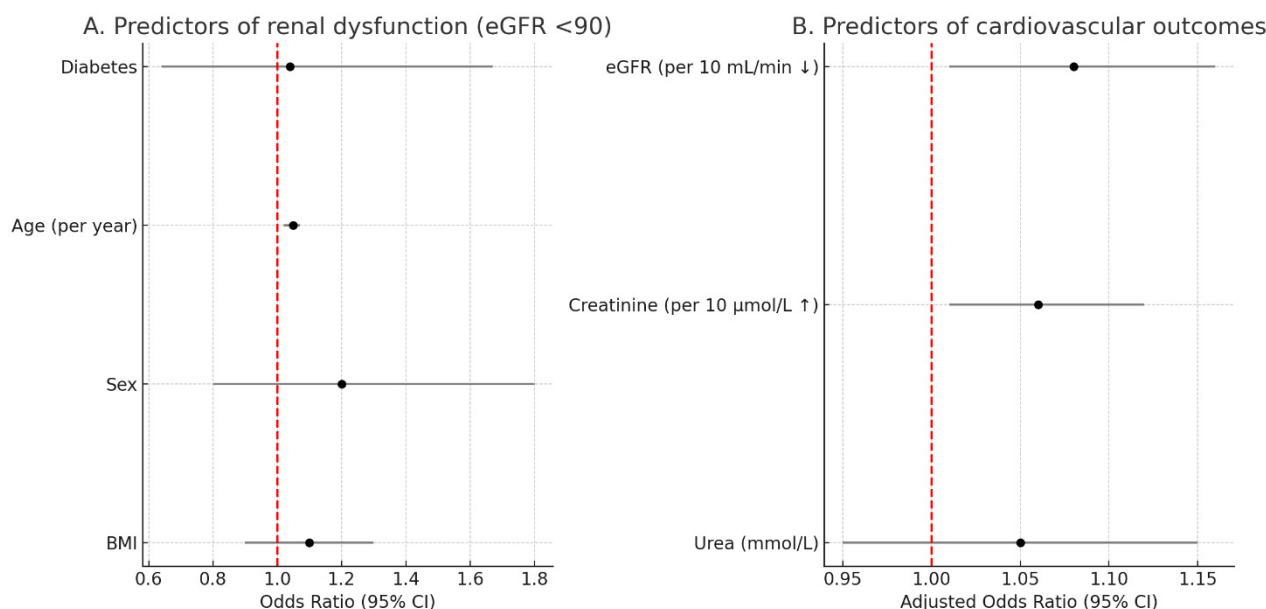


Fig. 1. Multivariable logistic regression results. (A) Predictors of kidney dysfunction during COVID-19 hospitalization: age showed a significant association with reduced eGFR, whereas diabetes, sex, and BMI demonstrated non-significant trends. (B) Predictors of 12-month cardiovascular outcomes: a 10 mL/min/1.73 m² decrease in eGFR and a 10 $\mu\text{mol/L}$ increase in creatinine were associated with higher odds of events; urea showed a non-significant trend. Points indicate odds ratios; horizontal bars show 95% CIs; dashed vertical line marks OR=1.

C-reactive protein (CRP) levels during hospitalization were higher in participants who later developed cardiovascular outcomes ($38,28 \pm 1,99$ mg/L) compared to those without events ($35,11 \pm 1,12$ mg/L). Although this difference did not reach conventional statistical significance, the p value was $<0,1$ ($p = 0,0661$), indicating a tendency toward elevated CRP in patients at risk of cardiovascular complications, reflecting the

systemic inflammation processes during COVID-19 and afterwards (Table 2). In contrast, D-dimer levels were significantly different between groups, being almost 1 mg/L higher in participants with cardiovascular outcomes ($2,90 \pm 0,11$ mg/L) compared with those without complications ($1,89 \pm 0,07$ mg/L, $p < 0,001$), confirming the role of coagulation and thrombosis (Table 2).

Table 2

Laboratory markers in patients with and without CV outcomes during 1 year after COVID-19

Marker	With CV outcomes	Without CV outcomes	p
CRP, mg/L	$38,28 \pm 1,99$ [5,60; 70,70]	$35,11 \pm 1,12$ [5,00; 70,36]	0.0661
D-Dimer, mg/L	$2,90 \pm 0,11$ [0,52; 4,84]	$1,89 \pm 0,07$ [0,03; 4,08]	<0.01

In the ICAM-1 substudy, healthy controls ($n = 20$) had low baseline levels (mean $193,6 \pm 93,7$ pg/mL). Patients in the acute phase of COVID-19 ($n = 20$) demonstrated markedly elevated concentrations (mean $569,1 \pm 105,6$ pg/mL). Importantly, patients one year after hospitalization who developed cardiovascular complications ($n = 20$) continued to

show persistently high ICAM-1 values (mean $522,7 \pm 113,1$ pg/mL) (Fig. 2). Although slightly lower than in the acute phase, these levels remained nearly three times higher than in healthy individuals, highlighting long-lasting endothelial dysfunction in those prone to post-COVID cardiovascular disease.

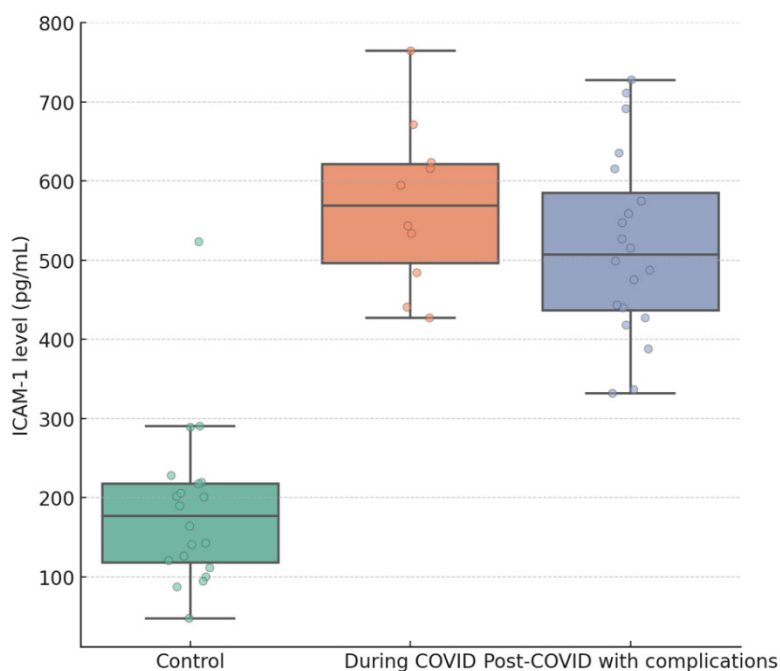


Fig. 2. ICAM-1 levels in healthy individuals, patients during acute COVID-19, and 1 year after COVID-19 with cardiovascular outcomes. Levels were significantly higher in acute COVID and in post-COVID patients with CV events compared to healthy controls (both $p < 0.001$), while a trend was observed between acute and post-COVID groups ($p = 0.086$).

Discussion. This prospective cohort study provides new evidence that kidney dysfunction during acute COVID-19 hospitalization is closely linked to the subsequent development of CV complications over one year of follow-up. Three principal findings emerge. First, a substantial proportion of hospitalized patients exhibited biochemical or urinary evidence of kidney involvement at the time of admission, including elevated creatinine, reduced eGFR, and proteinuria. Second, these abnormalities were not explained by underlying CKD or DM, supporting the concept of COVID-related acute kidney injury. Third, patients who developed CV complications more frequently demonstrated early kidney impairment and higher levels of inflammation, thrombosis, and endothelial activation, as reflected by CRP, D-dimer, and ICAM-1. Together, these findings suggest that kidney injury in COVID-19 is not merely an epiphenomenon but a mechanistic contributor to post-acute cardiorenal vulnerability.

Consistent with prior studies, kidney abnormalities were widespread in our cohort. Nearly half of the patients had reduced eGFR ($< 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$), and proteinuria was observed in more than half. Importantly, regression analyses showed that diabetes was not independently associated with reduced eGFR, while age was the strongest predictor. Moreover, proteinuria was only weakly related to diabetes status ($p = 0.073$). This argues against chronic diabetic nephropathy as the major driver and instead indicates that kidney dysfunction in our study reflected acute COVID-associated kidney injury. This is in line with recent reports documenting that COVID-19 survivors, even without pre-existing CKD, experience accelerated kidney function decline compared to matched post-pneumonia controls [2, 6,

11]. Literature reviews also indicate that SARS-CoV-2 itself can provoke acute kidney injury, supporting our observation of frequent kidney involvement during COVID-19 [12].

Long-term CV complications were frequent, affecting almost one-third of the cohort. Arrhythmias, hypertension, and major adverse cardiovascular events predominated. These outcomes were more common among patients with kidney impairment during hospitalization, consistent with the established cardiorenal link whereby acute kidney injury (AKI) accelerates vascular vulnerability [2, 10]. Our findings reinforce the notion that COVID-19 acts as a “second hit”, precipitating persistent renal and vascular sequelae that manifest clinically as CV events. Previous national cohorts have similarly shown elevated 1-year risks of heart failure, arrhythmias, and stroke after COVID-19, even in non-severe cases [1, 3–5]. The stronger association of CV events with kidney dysfunction at baseline suggests that the kidney is not only a marker of disease severity but also a mediator of future risk.

Our biomarker findings provide important mechanistic insight into the long-term sequelae of COVID-19. Although the predefined clinical endpoints of this study were cardiovascular outcomes, the observed pattern of biomarker alterations suggests that nephrological pathology should also be considered a relevant and potentially preventable consequence of COVID-19. Elevated CRP, higher D-dimer concentrations, and persistently increased ICAM-1 levels collectively point to a triad of systemic inflammation, thrombo-inflammation, and endothelial activation, all of which may represent the biological substrate for both cardiovascular and kidney complications in survivors of COVID-19.

CRP is a sensitive marker of systemic inflammation and reflects IL-6–driven acute phase response. In our cohort, patients who subsequently developed cardiovascular outcomes already had higher CRP levels during hospitalization, and the difference, though modest, reached borderline statistical significance. These findings are consistent with previous studies demonstrating that even low-grade elevations in CRP can persist after acute infection and may contribute to sustained endothelial activation and vascular dysfunction [7, 11, 13]. Persistent inflammatory activation has been implicated in platelet hyperreactivity, vascular permeability, and maladaptive tissue repair, mechanisms that provide a plausible explanation for both cardiovascular and renal sequelae of COVID-19.

The role of coagulation and thrombosis is underscored by our observation of significantly elevated D-dimer in patients who later developed cardiovascular complications. Elevated D-dimer reflects ongoing fibrin formation and degradation and has been repeatedly shown to remain abnormally high in convalescent COVID-19 patients, often independent of the acute phase response [11, 13]. This prolonged hypercoagulability suggests that a persistent immunothrombotic state, rather than residual acute illness, underlies the observed laboratory abnormalities. Clinically, elevated D-dimer is strongly associated with venous thromboembolic events, but it also signals widespread endothelial and microvascular injury, which can compromise kidney as well as cardiovascular health [14, 15].

Perhaps the most interesting finding in our study was the persistence of elevated ICAM-1 one year after hospitalization in patients who developed cardiovascular events. ICAM-1 is a leukocyte adhesion molecule expressed by activated endothelial cells and is a central mediator of leukocyte-endothelium interactions, promoting transendothelial migration and vascular inflammation. Our results align with prior research showing that endothelial biomarkers (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, von Willebrand factor) remain elevated months after infection and correlate with impaired functional recovery and thrombotic risk [7–9, 16, 17]. Importantly, large-scale cohort studies outside of the COVID context demonstrate that higher levels of these adhesion molecules independently predict incident CKD and accelerated eGFR decline [14]. Taken together, these findings suggest that ICAM-1 is not merely a biomarker but also a mechanistic bridge between systemic endotheliopathy, cardiovascular pathology, and kidney disease progression.

The kidney is particularly susceptible to the downstream effects of this persistent endotheliopathy. Autopsy and biopsy series have demonstrated complement deposition in renal microvasculature, endothelial swelling, and peritubular capillary thrombosis in severe COVID-19, supporting the concept of “endothelialitis” as a driver of kidney injury [18, 19]. Experimental work also highlights endothelial-to-mesenchymal transition, glycocalyx shedding, and oxidative stress

as processes that contribute to capillary rarefaction and interstitial fibrosis [17]. These pathophysiological mechanisms may explain why COVID-19 survivors, even without pre-existing CKD, demonstrate accelerated kidney function decline and higher risk of CKD progression compared to matched controls [6, 11–14]. Other recent studies also emphasize the contribution of pro- and anti-inflammatory cytokines to the development of kidney dysfunction, highlighting the complex immunological background of possible COVID-19-related kidney injury. In this context, our findings acquire additional significance. Patients in our cohort who experienced cardiovascular outcomes not only had higher CRP and D-dimer during hospitalization but also showed more pronounced kidney involvement, including lower eGFR and higher prevalence of proteinuria. The persistence of elevated ICAM-1 one year later provides evidence of ongoing endothelial activation in this high-risk subgroup. These converging abnormalities suggest that kidney injury in COVID-19 is both a marker and a mediator of systemic endotheliopathy, linking acute infection to chronic cardiovascular and kidney disease.

Therefore, we suggest that kidney outcomes should be integrated into post-COVID surveillance strategies. Beyond cardiovascular follow-up, systematic kidney screening – including serum creatinine, eGFR, and albuminuria – should be performed in patients hospitalized for COVID-19, particularly those who experienced AKI or presented with abnormal biomarkers. Monitoring kidney trajectories in such patients could allow earlier detection of CKD progression and provide opportunities for targeted interventions.

Conclusions. This prospective cohort study shows that kidney dysfunction is highly prevalent during hospitalization for COVID-19 and represents an acute consequence of infection. Patients with impaired kidney function at baseline were more likely to develop long-term cardiovascular complications over 12 months of follow-up, underscoring the kidney as both a marker and mediator of systemic vulnerability.

Biomarker analysis revealed a persistent pattern of systemic inflammation (CRP), coagulation activation (D-dimer), and endothelial dysfunction (ICAM-1) in patients with adverse outcomes. These findings provide a mechanistic link between kidney involvement in acute COVID-19 and long-term CVD.

Taken together, our results highlight the importance of integrated cardiorenal monitoring after COVID-19. We propose that patients with kidney involvement during hospitalization should undergo structured follow-up, including kidney function tests and CV evaluation. ICAM-1 and related endothelial markers may serve as promising tools for identifying individuals at the highest risk, although further research is warranted.

Ethics statement. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, approval number №1, 22.09.2022. All participants pro-

vided written informed consent prior to enrollment in the study and for the collection and analysis of their clinical and laboratory data.

Conflict of interest statement. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding sources. This study was not supported by any sponsor or funder. The funder had no role in the design, data collection, data analysis, and reporting of this study.

Authors' contributions.

Anastasiia Hovornyan: conception and study design, data collection, statistical analysis, drafting of the

manuscript.

Tetiana Ilashchuk: supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content, guidance in study design and interpretation.

Both authors read and approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work.

Data availability statement. The datasets analyzed during the current study are not publicly available due to institutional privacy regulations but are available from the corresponding author on reasonable request.

References:

1. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Commun.* 2022;28(3):583-90. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3.
2. Salah HM, Fudim M, O'Neil ST, Manna A, Chute CG, Caughey MC. Post-recovery COVID-19 and incident heart failure in the National COVID Cohort Collaborative (N3C) study. *Nat Commun.* 2022;13(1):4117. doi: 10.1038/s41467-022-31834-y.
3. Katsoularis I, Jerndal H, Kalucza S, Lindmark K, Fonseca-Rodriguez O, Connolly AM. Risk of arrhythmias following COVID-19: nationwide self-controlled case series and matched cohort study. *Eur Heart J Open.* 2023;3(6):oead120. doi: 10.1093/ehjopen/oead120.
4. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Pasquetto G, Mazza A. Risk of incident new-onset arterial hypertension after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2023;30(3):227-33. doi: 10.1007/s40292-023-00574-5.
5. Schmidt-Lauber C, Schmidt EA, Hänzelmann S, Petersen EL, Behrendt CA, Twerenbold R, et al. Increased blood pressure after nonsevere COVID-19. *J Hypertens.* 2023;41(11):1721-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000003522.
6. Mahalingasivam V, Faucon AL, Sjölander A, Bosi A, González-Ortiz A, Lando S, et al. Kidney function decline after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2024;7(12):e2450014. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.50014.
7. Lu JY, Boparai MS, Shi C, Henninger EM, Rangareddy M, Veeraraghavan S, et al. Long-term outcomes of COVID-19 survivors with hospital AKI: association with time to recovery from AKI. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(10):2160-9. doi: 10.1093/ndt/gfad020.
8. Vassiliou AG, Vrettou CS, Keskinidou C, Dimopoulou I, Kotanidou A, Orfanos SE. Endotheliopathy in acute COVID-19 and long COVID. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8237. doi: 10.3390/ijms24098237.
9. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2023;44(4):695-709. doi: 10.1038/s41401-022-00998-0.
10. Lechuga GC, Morel CM, De-Simone SG. Hematological alterations associated with long COVID-19. *Front Physiol.* 2023;14:1203472. doi: 10.3389/fphys.2023.1203472.
11. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, Ahmad A, Comerford C, Karampini E, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2546-53. doi: 10.1111/jth.15490.
12. Chernatska O, Grek A. COVID-19 and chronic kidney disease: peculiarities of treatment. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2022;2:83-89. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.11.
13. Fan BE, Wong SW, Sum CL, Lim GH, Leung BP, Tan CW, et al. Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients. *Am J Hematol.* 2022;97(7):915-23. doi: 10.1002/ajh.26575.
14. Short SA, Wilkinson K, Long DL, Crews DC, Gutierrez OM, Irvin MR, et al. Endothelial dysfunction biomarkers and CKD incidence in the REGARDS cohort. *Kidney Int Rep.* 2024;9(7):2016-27. doi: 10.1016/j.ekir.2024.04.056.
15. Cervia-Hasler C, Brüningk SC, Hoch T, Fan B, Muzio G, Thompson RC, et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science.* 2024;383(66

- 80):eadg7942. doi: 10.1126/science.adg7942.
16. Patel MA, Knauer MJ, Nicholson M, Daley M, Van Nynatten LR, Martin C, et al. Elevated vascular transformation blood biomarkers in Long-COVID indicate angiogenesis as a key pathophysiological mechanism. *Mol Med*.2022;28(1):122. doi: 10.1186/s10020-022-00548-8.
17. Afzali B, Noris M, Lambrecht BN, Kemper C. The state of complement in COVID-19. *Nat Rev Immunol*.2022;22(2):77-84. doi: 10.1038/s41577-021-00665-1.
18. Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, Jäck HM, Überla K, Lochnit G, et al. Complement activation in kidneys of patients with COVID-19. *Front Immunol*.2021;11:594849. doi: 10.3389/fimmu.2020.594849.
19. Wu X, Xiang M, Jing H, Wang C, Novakovic VA, Shi J. Damage to endothelial barriers and its contribution to long COVID. *Angiogenesis*. 2024;27(1):5-22. doi: 10.1007/s10456-023-09878-5.



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 article

S. Vozianov, O. Shulyak, V. Driianska, V. Grygorenko,
O. Romaschenko, L. Startseva, G. Kononova

doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.08

Epidemiological trends in prostate cancer across regions of Ukraine, 2018–2023

State Institution “Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Vozianov S, Shulyak O, Driianska V, Grygorenko V, Romaschenko O, Startseva L, et al. Epidemiological trends in prostate cancer across regions of Ukraine, 2018–2023. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):71–84. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.08.

Abstract. Modern monitoring of the epidemiological situation is essential for timely detection, effective treatment, and rehabilitation of patients, especially in cancer care. Prostate cancer remains a significant concern in Ukraine, not only because of its prevalence but also due to the decline in the male population of reproductive age.

The present study aimed to analyze the dynamics of prostate cancer incidence and mortality, the number of patients registered annually (newly diagnosed and total), the role of preventive examinations, stage distribution, and the accumulation index across different regions of Ukraine during 2018–2023.

Methods. Data were obtained from national statistical collections. Absolute and relative epidemiological indicators of incidence, prevalence, and mortality were analyzed for Ukraine as a whole, for five macro-regions (West, Central, North-East, South-East, South), their constituent oblasts, and Kyiv. Statistical analysis was performed with SPSS and MedStat using chi-square and Fisher's exact tests; $p < 0.05$ was considered significant.

Results. The highest incidence in 2018–2021 was observed in the South-East, shifting in 2022–2023 to the West and Central regions; the lowest rates were consistently in the South and Kyiv. Since 2022, the share of patients in the West, Central, and North-East has significantly increased ($p < 0.001$). Kyiv reached its highest proportion in 2023 (10.6%, $p < 0.05$). At the oblast level, incidence was highest in Kirovohrad and Kherson (2018–2021), and in Sumy and Cherkasy (2022–2023); consistently lowest in Zakarpattia. Despite temporary declines in 2020 and 2022, the overall number of registered patients rose steadily, with significant differences in 2022–2023 compared to 2018 ($p < 0.001$). The accumulation index increased in all regions since 2020, peaking in 2022, especially in Kharkiv, Kherson, and Zaporizhzhia. Since 2020, the proportion of newly registered cases has declined, with early-stage detection decreasing from 47% (2018) to 35% (2023) and stage IV diagnoses rising from 23% (2019) to 31% (2023). Detection during preventive examinations fell from 21.2% to 8.6% overall, and in Kyiv from 55.2% to 43% ($p < 0.001$). Mortality per 100,000 was highest in the North-East and Kyiv; in 2022, significant decreases were seen in all regions except the West. One-year mortality after diagnosis remained lowest in the South throughout the study period.

Conclusions. Between 2021 and 2023, incidence, new registrations, early-stage detection, and mortality declined, likely reflecting disruptions from COVID-19 and wartime conditions. At the same time, the total number of registered patients and the accumulation index increased, suggesting both rising morbidity and improved survival due to modern onco-urological care. These findings highlight the need for strengthened epidemiological monitoring and administrative measures to support cancer care and rehabilitation in Ukraine.

Keywords: epidemiology, prostate cancer, malignant neoplasms, regional features, Ukraine.

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

© S. Vozianov, O. Shulyak, V. Driianska, V. Grygorenko, O. Romaschenko, L. Startseva, G. Kononova, 2025.

Correspondence should be addressed to Victoria Driianska: victoriadriianska@gmail.com



Article history:

Received July 09, 2025

Received in revised form
August 25, 2025

Accepted August 28, 2025

© Возіанов С. О., Шуляк О. В., Дріянська В. Є., Григоренко В. М., Ромащенко О. В., Кононова Г. Є., Старцева Л. М., 2025

УДК: 616.65-006.04-036.17-036.22(477)

С.О. Возіанов, О.В. Шуляк, В.Є. Дріянська, В.М. Григоренко, О.В. Ромащенко,
Л.М. Старцева, Г.Є. Кононова

Епідеміологічні тенденції злоякісних новоутворень передміхурової залози в регіонах України, 2018–2023

ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова НАМН України»

Резюме. Сучасний моніторинг епідеміологічної ситуації є необхідним для своєчасного виявлення, ефективного лікування та реабілітації пацієнтів, особливо в онкології. Проблема злоякісних новоутворень передміхурової залози (ЗНПЗ) актуальна не лише через їх поширеність, а й через скорочення чисельності чоловіків репродуктивного віку в Україні.

Мета дослідження: визначити динаміку захворюваності та смертності від ЗНПЗ, кількості всіх пацієнтів, що перебували на обліку на кінець року, та вперше виявлених (у тому числі під час профоглядів), із аналізом стадій патології та індексу накопичення контингенту в регіонах України у 2018–2023 рр.

Методи. Використано статистичні збірники щодо абсолютних і відносних показників поширеності, захворюваності та смертності від ЗНПЗ. Аналіз охопив Україну в цілому, п'ять регіонів (Захід, Центр, Північний Схід, Південний Схід, Південь), окремі області та м. Київ. Статистична обробка проведена у програмах SPSS і MedStat із застосуванням критерію χ^2 та кутового перетворення Фішера; достовірними вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Результати. Найвищу захворюваність у 2018–2021 рр. зафіксовано в Південно-Східному регіоні, а у 2022–2023 рр. — у Західному та Центральному; найнижчі показники були в Південному регіоні та Києві. З 2022 р. суттєво зросла частка пацієнтів у Західному, Центральному та Північно-Східному регіонах ($p < 0,001$), у Києві — максимум у 2023 р. (10,6%, $p < 0,05$). Найвища захворюваність/100 тис. чоловіків у 2018–2021 рр. була у Кіровоградській та Херсонській, у 2022–2023 рр. — у Сумській та Черкаській областях; стабільно найнижча — у Закарпатській. Незважаючи на зниження у 2020 та 2022 рр., загальна кількість хворих на обліку щороку зростала і у 2022–2023 рр. достовірно перевищила рівень 2018 р. ($p < 0,001$). Індекс накопичення зростав з 2020 р., піку досяг у 2022 р., особливо у Харківській, Херсонській та Запорізькій областях. З 2020 р. зменшилася частка вперше взятих на облік, рання діагностика знизилася з 47% (2018) до 35% (2023), тоді як виявлення на IV стадії зросло з 23% (2019) до 31% (2023). Частка випадків, виявлених під час профоглядів, зменшилася з 21,2% до 8,6% (у Києві з 55,2% до 43%; $p < 0,001$). Найвищу смертність/100 тис. зафіксовано у Північно-Східному регіоні та Києві, проте у 2022 р. у більшості регіонів (крім Західного) спостерігалось її зниження ($p < 0,001$). Найнижча однорічна смертність після встановлення діагнозу протягом усього періоду була в Південному регіоні.

Висновки. У 2021–2023 рр. показники захворюваності, частки нових випадків, ранньої діагностики та смертності поступово знижувалися, що частково пов'язано з пандемією COVID-19 та воєнними подіями. Водночас кількість пацієнтів на обліку та індекс накопичення зростали, що може відображати як підвищення захворюваності й старіння населення, так і подовження тривалості життя завдяки сучасній онкоурологічній допомозі. Отримані результати свідчать про необхідність управлінських рішень, зокрема з боку МОЗ України, для посилення медичної та реабілітаційної складових цієї допомоги.

Ключові слова: епідеміологія, злоякісні новоутворення, передміхурова залоза, регіональні особливості, Україна.

Вступ. Незважаючи на те, що увага всього світу останніми роками прикута до питань інфекційних вірусних хвороб, зокрема, COVID-19, актуальною медико-соціальною проблемою є удосконалення організації допомоги хворим на хронічні неінфекційні захворювання (ХНІЗ) з негативними тенден-

ціями у їх поширеності та зростанням факторів ризику виникнення.

Найбільш загрозливою ситуацією є зростання захворюваності на онкологічні патології. В Україні, яка не відрізняється від загальносвітових тенденцій, серед чоловіків перше місце займають немеланомні злоякісні новоутворення шкіри (20,4%), друге — колоректальний рак (12,8%), третє — рак передміхурової залози (РПЗ) (12,3%) [1]. Важливість онкологічної настороженості обумовлена можливістю набагато частіше діагностувати рак на ранніх стадіях, особливо візуальних локалізацій (шкіра, шийка матки, передміхурова залоза та ін.).

Вікторія Дріянська
victoriadriyanskaya@gmail.com

Розвиток сучасного моніторингу епідемічної ситуації є необхідним для удосконалення системи своєчасного виявлення, ефективного лікування та реабілітації пацієнтів [2], і особливо це стосується онкологічної патології та її впливу на інші органи і системи. Ризики, пов'язані з онкопроцесом сечостатевої системи — компресія нирок, обструкція сечовивідних шляхів, інфільтрація нирок пухлинними клітинами та ін. [2].

Увага до проблем злоякісних новоутворень передміхурової залози (ЗНПЗ) зумовлена не тільки поширеністю онкологічних захворювань взагалі, як в нашій країні, так і усьому світі. Проблема ускладнюється тим, що останнім часом спостерігаються не тільки зміни чисельності населення, але й гендерні особливості — зменшення чоловічого населення репродуктивного віку [3], особливо виражене в Україні. Україна мала дефіцит чоловіків ще до 2014 р. (на 100 жінок - 85 чоловіків); війна з високим рівнем смертності чоловіків поглиблює цю кризу і посилює проблеми репродуктивного потенціалу нації (в 1,5 рази скоротилася народжуваність в 2024 р. у порівнянні з періодом до повномасштабного вторгнення; за дослідженнями ЄС, населення України скоротиться на 24-33%, залежно від тривалості війни).

Дослідження стану здоров'я чоловіків, в тому числі аналіз захворювань простати, особливо найбільш тяжких, має медичне та соціально-економічне значення на національному рівні в умовах міграційних процесів та війни, а також на світовому рівні зі зниженням народжуваності у багатьох розвинених країнах.

Рак передміхурової залози має питому вагу від усіх онкозахворювань — 14,3%, в 2023 році захворюваність та поширеність його зросла — 39,6 та 299,2 на 100 тис. проти 31,0 та 274,4 в 2022 р.; на обліку наприкінці 2023 р. — 46 144 хворих. Відмічається підвищення смертності хворих на РПЗ, що померли впродовж року з часу встановлення діагнозу на 6,6% (11,3 проти 10,6%), що корелює із соціально-економічними проблемами і незадовільним станом раннього виявлення патології.

Ключова роль у здійсненні первинної профілактики, своєчасного виявлення, диспансерного спостереження осіб із ЗНПЗ належить амбулаторно-поліклінічній ланці системи охорони здоров'я з обов'язковим моніторингом, в тому числі регіональним [4], за поширеністю та плануванням ліку-

вально-профілактичних заходів, розробкою нових організаційних форм та методів роботи амбулаторно-поліклінічних закладів та урологічних стаціонарів [2, 5].

Актуальним є аналіз регіональних особливостей надання відповідної допомоги, зважаючи на її різницю в областях України. За даними Зуб В.О. [6], найвищий рівень онкозахворюваності спостерігається у п'яти областях України: Запорізькій, Кіровоградській, Миколаївській, Сумській та Черкаській. Якщо у більшості областей України в 2020 році рівень охоплення онкохворих спеціальним лікуванням становив 67,8%, то у Запорізькій, Рівненській, Сумській та Харківській областях знаходився на рівні 54,9-59,7% [7].

Мета дослідження: визначення динаміки захворюваності на ЗНПЗ та смертності, кількості всіх осіб, що перебували на обліку на кінець кожного року та вперше виявлених, в тому числі завдяки профоглядам, з аналізом стадій патології і індексу накопичення контингентів, в різних регіонах України в період 2018-2023 рр.

Матеріали та методи. Джерелом даних були статистичні збірники [8-11] для аналізу абсолютних та відносних епідеміологічних показників поширеності і захворюваності на ЗНПЗ, смертності пацієнтів та інших з метою визначення тенденцій формування патології, прогнозування та вдосконалення розвитку онко-урологічної допомоги. Отримані дані розглядалися як в цілому по Україні, так і в кожному з 5 регіонів — Західний (Захід.), Центральний (Центр.), Північно-Східний (Півн-Схід.), Південно-Східний (Півд-Схід.), Південний (Півден.) — і за областями, що входять до їх складу, а також в м. Києві.

Для статистичної обробки за допомогою пакета програм "SPSS for Windows. Версія 11" та "MedStat" використовували параметричні критерії статистики (тест Ст'юдента) або непараметричні (критерій Уїлкоксона), критерій хі-квадрат, порівняння долі для двох груп з використанням кутового перетворення Фішера (з поправкою Йейтса); достовірною вважали різницю $p < 0,05$.

Результати. Аналіз показав найбільшу захворюваність на ЗНПЗ протягом 2018-2021 рр. в Півд-Схід. регіоні, найменшу — в Півн-Схід.; в 2022-2023 рр., першість за Захід. та Центр. регіонами з найбільш низькими показниками в Півден.; так само як в Києві протягом всіх 6 років (рис. 1).

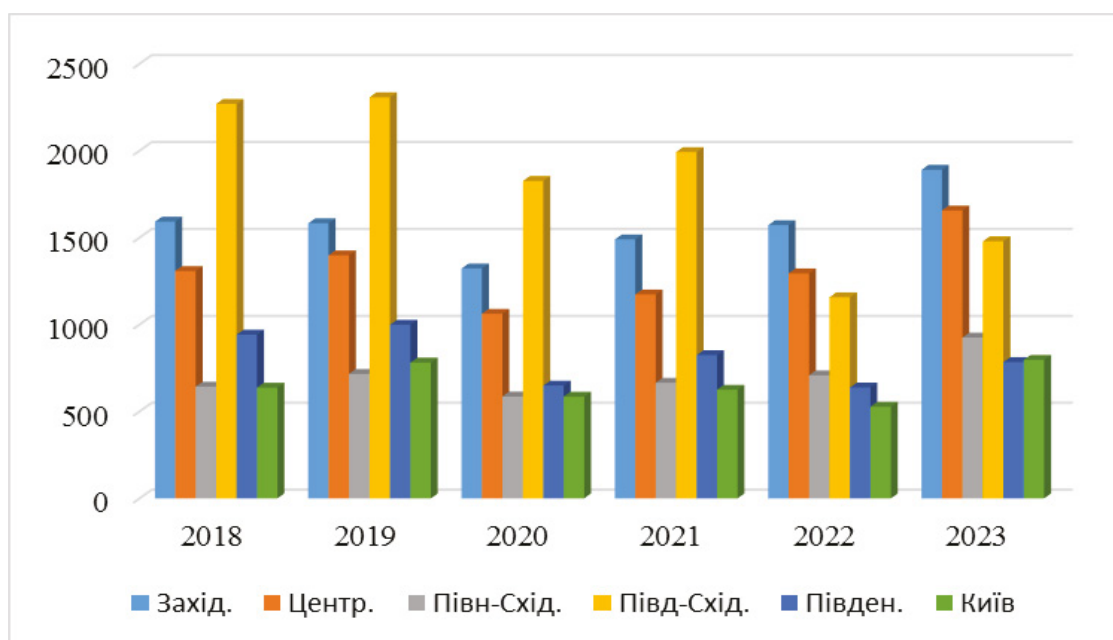


Рис. 1. Захворюваність на злоякісні новоутворення передміхурової залози в різних регіонах України по роках.

Протягом 2018-2021 рр. питома вага хворих на ЗНПЗ (% від усіх по Україні) в кожному з регіонів України достовірно не змінювалась ($p \geq 0,05$). Вже з 2022 р. відбувається достовірне підвищення відносної кількості хворих в Захід., Центр., Півн-Схід. регіонах та зниження в Півд-Схід., Півден. порівняно з попередніми 2018-2020 рр., і різниця достовірна

для всіх регіонів ($p < 0,001$), за винятком Києва — 8,9 проти 8,6% в 2018 р ($p = 0,355$). В 2023 р. ця різниця з попередніми роками (2018-2021) зберігається на фоні відсутності змін з даними 2022 р., лише в Києві констатовано достовірний зріст показника до 10,6% ($p < 0,001$), динаміка показників в регіонах від 2018 до 2023 рр. продемонстрована на рис. 2.

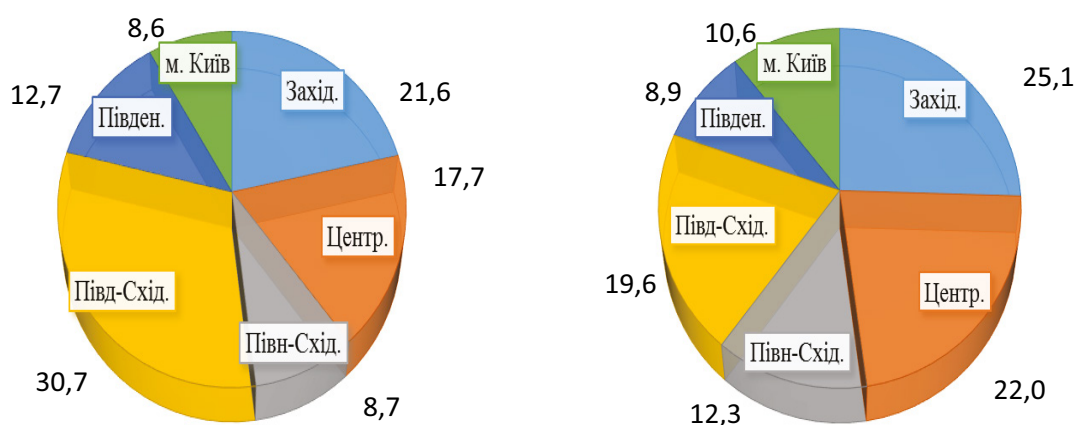


Рис. 2. Питома вага захворюваності на злоякісні новоутворення передміхурової залози (%) кожного регіону України в 2018 та 2023 роках.

Захворюваність на 100 тис. чоловіків в країні була найбільш високою в 2018-2019 рр., так само як і в усіх регіонах, за винятком Півд-Схід. в 2019 р., але в цей рік відбувся сплеск показника в м. Києві (рис. 3); взагалі, в столиці захворюваність/100 тис. чоловічого населення найбільш висока протягом

всіх років цього аналізу. Найбільш низькими ці показники були в 2022 р. в Півд-Схід. та Півден. регіонах ($p < 0,001$) (рис. 3), але звертає увагу і достовірне зниження в усіх регіонах в 2020 р. (рік епідемії коронавірусної інфекції) порівняно з попередніми двома роками ($p < 0,001$).

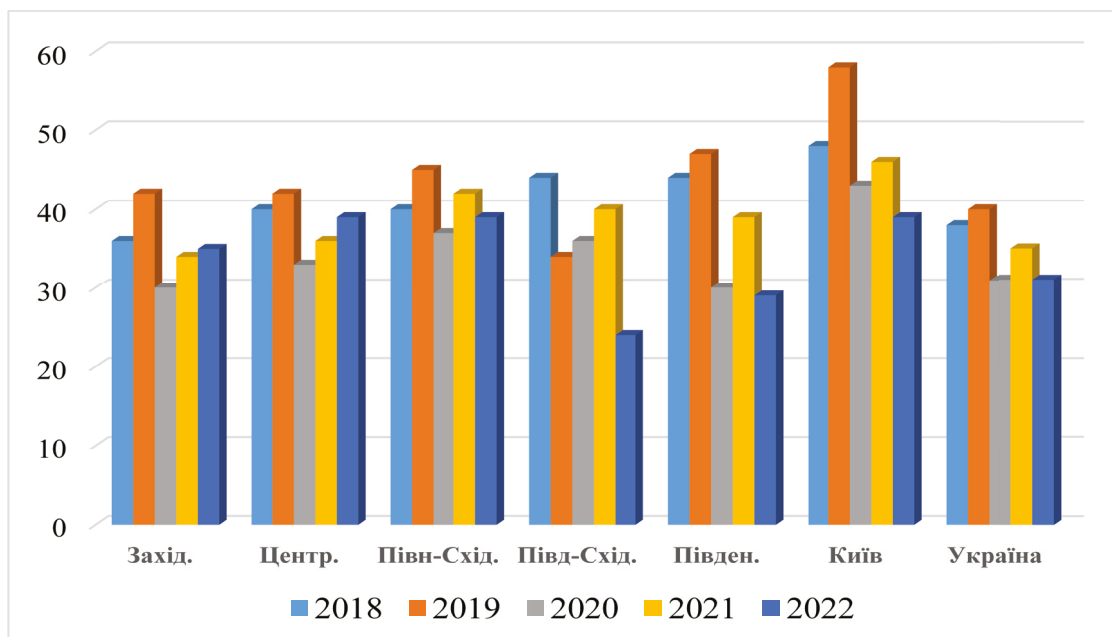


Рис. 3. Захворюваність/100 тис. чоловічого населення на злоякісні новоутворення передміхурової залози в різних регіонах України по роках. (за 2023 р. немає даних щодо кількості чоловіків в країні).

Аналіз областей виявив найбільшу захворюваність/100 тис. чоловіків в 2018-2021 рр. в Кировоградській (78,5-57,3-51,1-58,8) та Херсонській (73,0-66,3-44,7-60,5); в 2022-2023 рр. першість за Сумською (57,3-68,3) та Черкаською (55,9-68,9) областями, найменші її рівні протягом 6 років в Закарпатській (27,4-22,9-19,1-31,3-24,1-30,1) області.

Незважаючи на достовірне зниження захворюваності на цю патологію в перерахунку на 100 тис. чоловічого населення в двох регіонах та Києві в 2022 р., число хворих на ЗНПЗ на обліку на кінець кожного року в період 2018-2023 рр в країні поступово зростає і достовірно відрізняється останні два роки від рівнів 2018 р. ($p < 0,001$) (рис. 4).

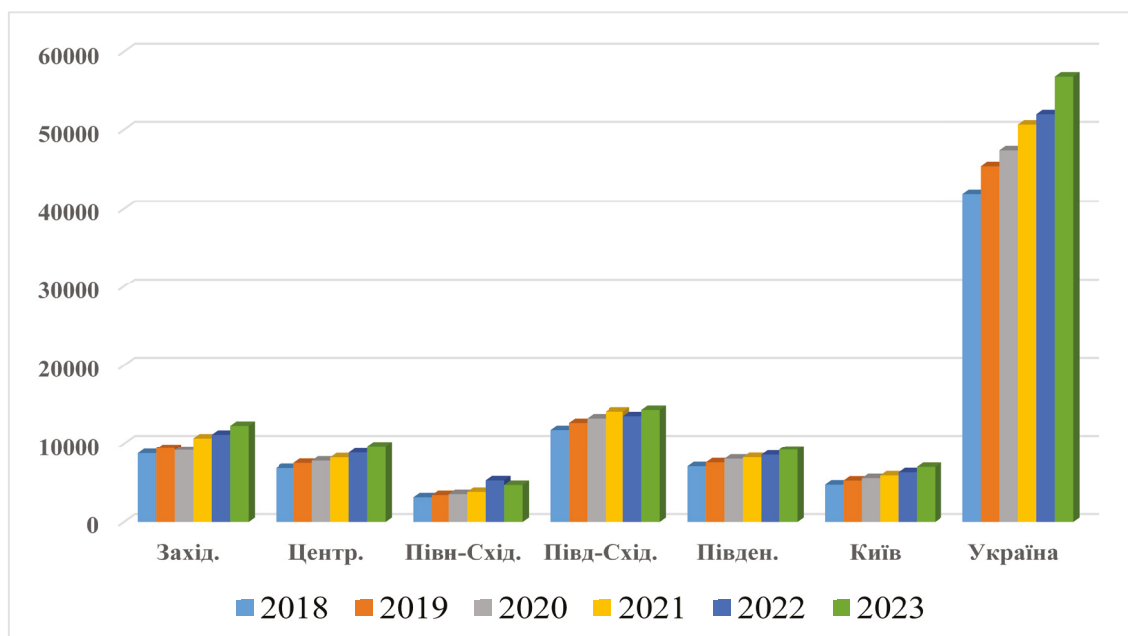


Рис. 4. Кількість хворих на злоякісні новоутворення передміхурової залози, які перебували на обліку на кінець кожного року в період 2018-2023 рр. в різних регіонах України.

Відповідно, відбувається поступовий зріст хворих на ЗНПЗ/100 тис. чоловічого населення, що перебувають на обліку на кінець 2018-2022 рр. (за 2023 р. немає даних щодо кількості чоловіків в

країні) в кожному з регіонів, а тому й в Україні в цілому, і найбільш виражена ця різниця в 2022 р. ($p < 0,001$), особливо в Півн-Схід. регіоні та Києві (рис. 5).

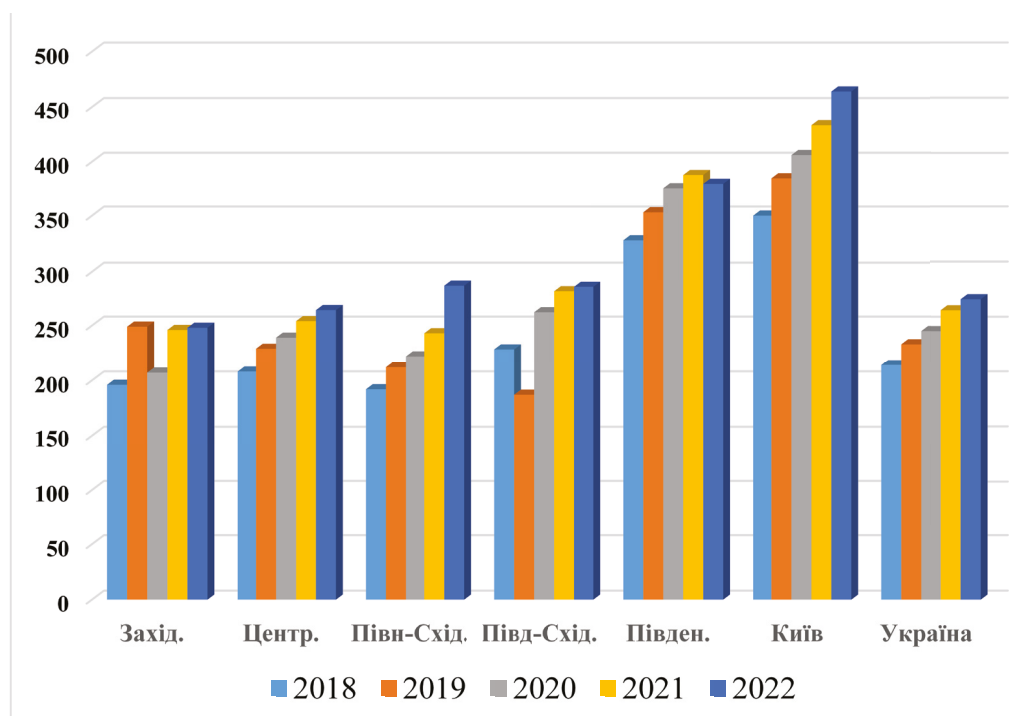


Рис. 5. Кількість хворих/100 тис. населення на злоякісні новоутворення передміхурової залози, які перебували на обліку на кінець кожного року в період 2018-2023 рр. в різних регіонах України.

Найбільша кількість хворих на ЗНПЗ в пере-рахунку на 100 тис чоловічого населення на кінець 2018-2023 рр. в Херсонській (419,7-442,4-446,3-456,2-468,9-481,4), Миколаївській (318,6-347,7-351,1-362,1-387,6-417,6), Одеській (293,7-317,3-331,6-371,8-390,7-430,9) областях та м. Києві (349,9-385,6-406,2-433,8-464,5-515,0); найменша — в Закарпатській (122,8-128,0-135,5-146,9-

157,3-171,2) та Рівненській (124,2-135,1-146,2-157,6-173,8-195,2) областях.

Виявлено достовірний зріст індекса накопичення в усіх регіонах України в 2020 р. в порівнянні з 2018 р. ($p < 0,001$), найбільш високим він був в 2022 р. за рахунок Півд-Схід., Півден. регіонів та м. Києва, в 2023 р. відбувається зниження показника, але не до рівнів 2018-2019 рр. (за винятком Півн-Схід.) (рис. 6).

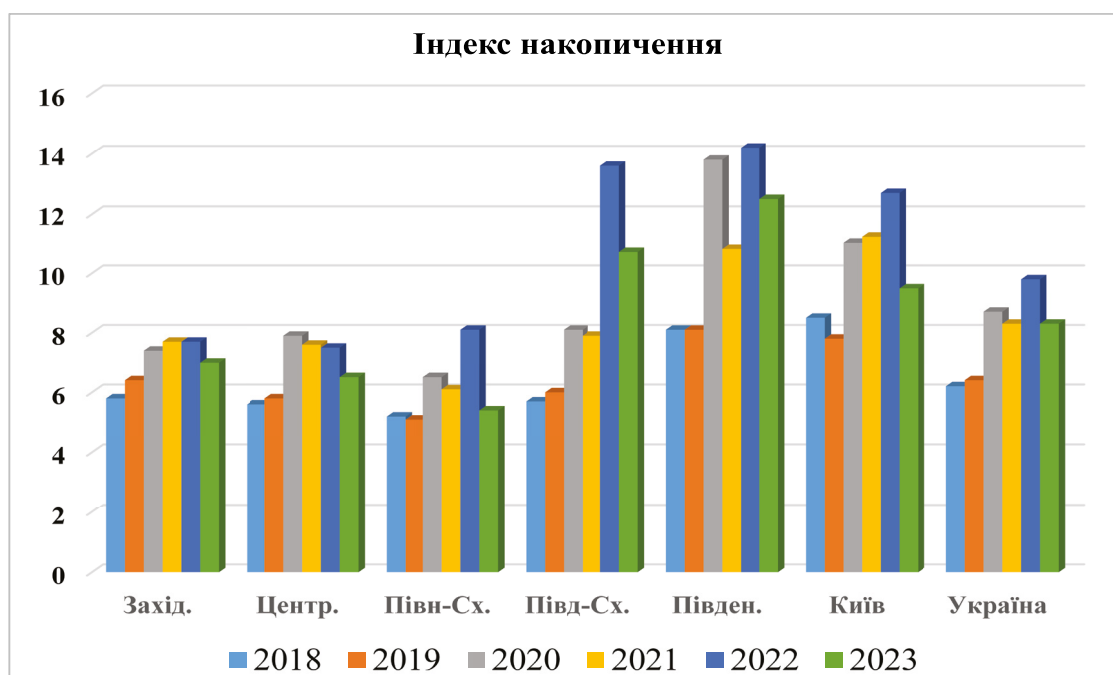


Рис. 6. Індекс накопичення контингентів хворих на злоякісні новоутворення передміхурової залози з 2018 р. по 2023 р. в різних регіонах України.

Найбільш високими показники були в 2018 – 2021 рр. в Одеській (8,1-9,0-18,0-11,2), Миколаївській (8,3-7,8-10,8-10,2) областях та м. Києві (8,5-7,8-11-11,2). В 2022-2023 рр. це інші області – першість за Харківською (44,2-18,9), Херсонською (24,2-23,2), а також в 2022 р. – Запорізькою (16,7), в 2023 р. – Чернівецькою (15,2). Найбільш низькі індекси зареєстровані в Рівненській протягом 2018-2020 рр. та в 2022 р. (4,6-5,3-6,0-5,3), Чернігівській в 2021 та 2023 рр (5,6-5,3), а в Сумській області протягом всіх 6 років (4,3-4,4-5,8-6,2-5,7-5,4).

В 2018-2019 рр. відсоток хворих, вперше взятих на облік з виявленим діагнозом ЗНПЗ, майже не відрізнявся і складав 12% для Півден. регіону та м. Києва, 17-19% для інших регіонів. З 2020 р. показники знижуються з найменшими рівнями в 2022 р. (а в Захід. та Центр. – і в 2021 р.); в Півден. та Півд-Схід. – достовірне зниження в 2022-2023 рр. майже в 2 рази (рис. 7), не виключаємо, що через зміни в цих областях рівня медичної допомоги та статистичного обліку в умовах воєнного стану.

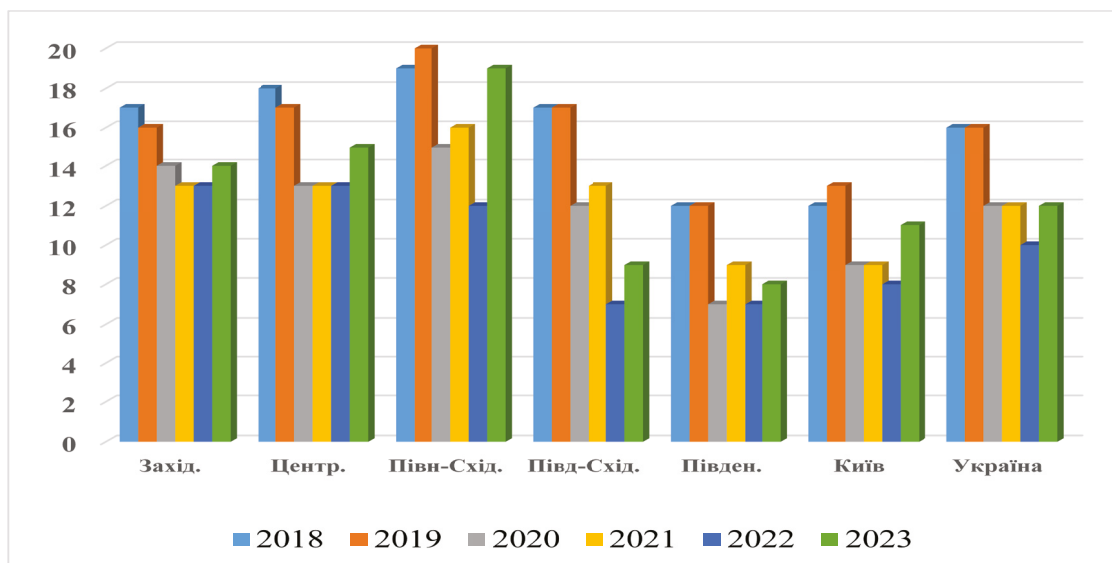


Рис. 7. Частка хворих (%) на злоякісні новоутворення передміхурової залози з вперше встановленим діагнозом та взятих на облік відносно всіх, що перебували на обліку на кінець кожного року в період 2018-2023 рр. в різних регіонах України.

Така сама тенденція простежується при аналізі відносної кількості пацієнтів з вперше виявленим діагнозом на ранніх стадіях (I-II ст.) – майже 40% по всіх регіонах в 2018-2019 рр. (в м. Києві 50%) з коливаннями в бік зниження в подальшому і з до-

стовірним зменшеннями в 2-х південних регіонах та м. Києві в 2022-2023 рр.; це забезпечило поступове зниження % виявлення ЗНПЗ на перших стадіях в цілому в Україні з 47% в 2018 р. до 35% в 2023 р. (рис. 8).

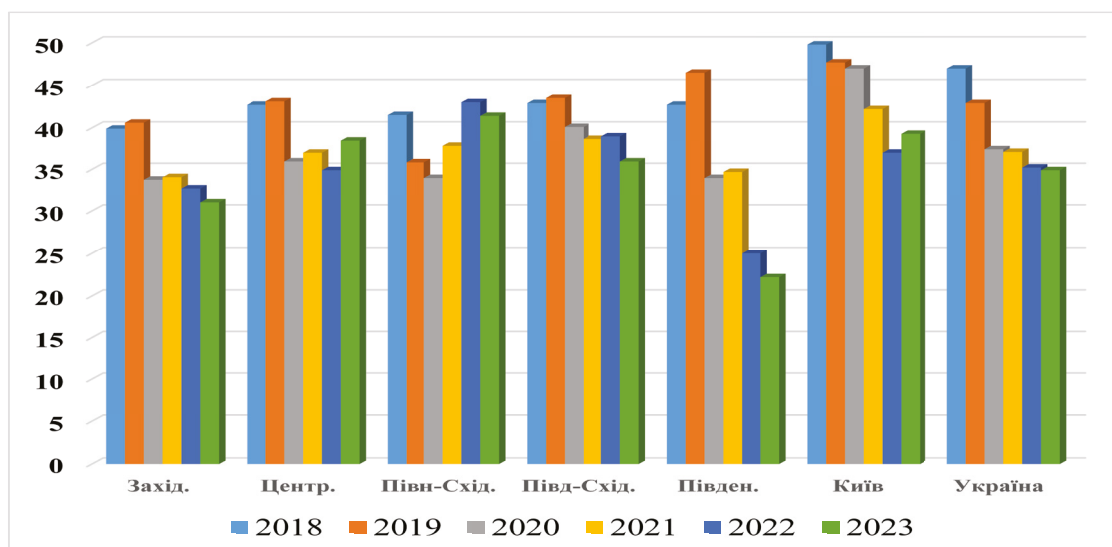


Рис. 8. Частка хворих (%) на злоякісні новоутворення передміхурової залози із числа вперше виявлених, які мали I-II стадії захворювання, в період 2018-2023 рр. в різних регіонах України.

Відповідно, за цей період зростає рівень вперше виявленої хвороби на інших її стадіях за рахунок останньої, IV стадії (рис. 9). Найбільший відсоток вперше виявлених випадків ЗНПЗ в 2023 р. не тіль-

ки в областях, де є бойові дії - Харківській (43,6%), Херсонській (46,6%) та Луганській (44,4%), але й Закарпатській (46,7%); в Миколаївській (9%) та Рівненській (4,5%) показники найбільш низькі.

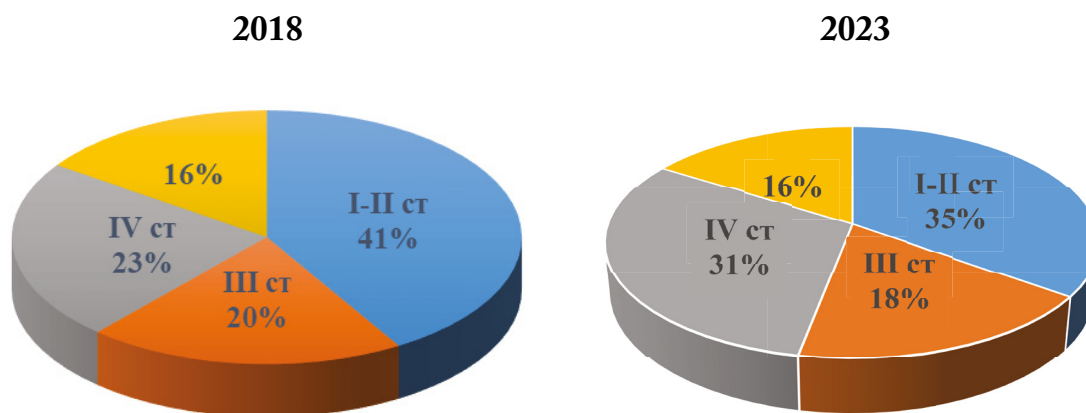


Рис. 9. Питома вага різних стадій злоякісних новоутворень передміхурової залози (%) в Україні в 2018 та 2023 роках.

Так само в країні катастрофічно знижується частка хворих з виявленою патологією завдяки профоглядам в цілому з 21,2% до 8,6% – майже в 2,5-3 рази в 2022-2023 рр. в порівнянні з 2018-2019 рр., а в Південних регіонах майже в 6 разів; в Києві

негативна динаміка до 40-43% від 55-50% на початку спостереження. Це зниження достовірне вже з 2020 р. ($p < 0,001$) за винятком м. Києва ($p = 0,237$) та надалі поступово знижується в усіх регіонах та Києві (рис. 10).

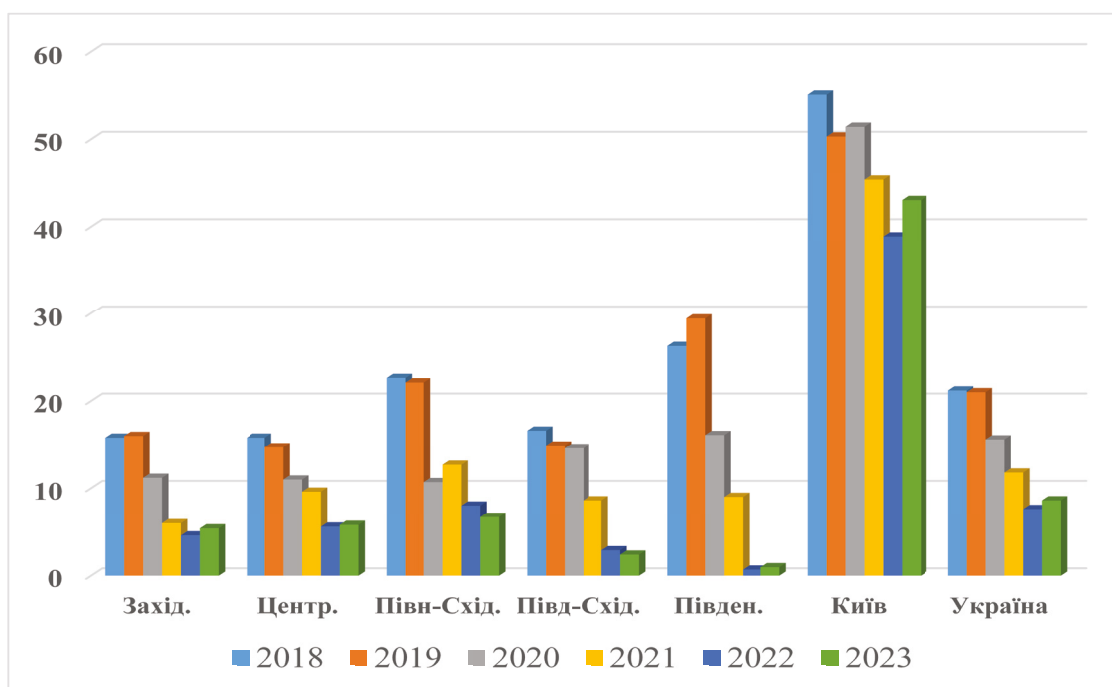


Рис. 10. Частка хворих (%) на злоякісні новоутворення передміхурової залози з вперше встановленим діагнозом, виявленим на профогляді, взятих на облік в кожному році в період 2018-2023 рр. в різних регіонах України.

Констатовано, що найвища смертність від ЗНПЗ на 100 тис. чоловічого населення протягом 2019-2022 рр. в Півн-Схід. регіоні та м. Києві з високими рівнями в Центральному в 2019-2020 рр. В 2022 р. в усіх регіонах (за винятком Західного) від-

булося достовірне зниження показників в порівнянні з попередніми роками ($p < 0,001$), а в м. Києві та Півден. регіоні – навіть в 2 рази, можливо, через погіршення статистичного обліку саме в цьому році (рис. 11).

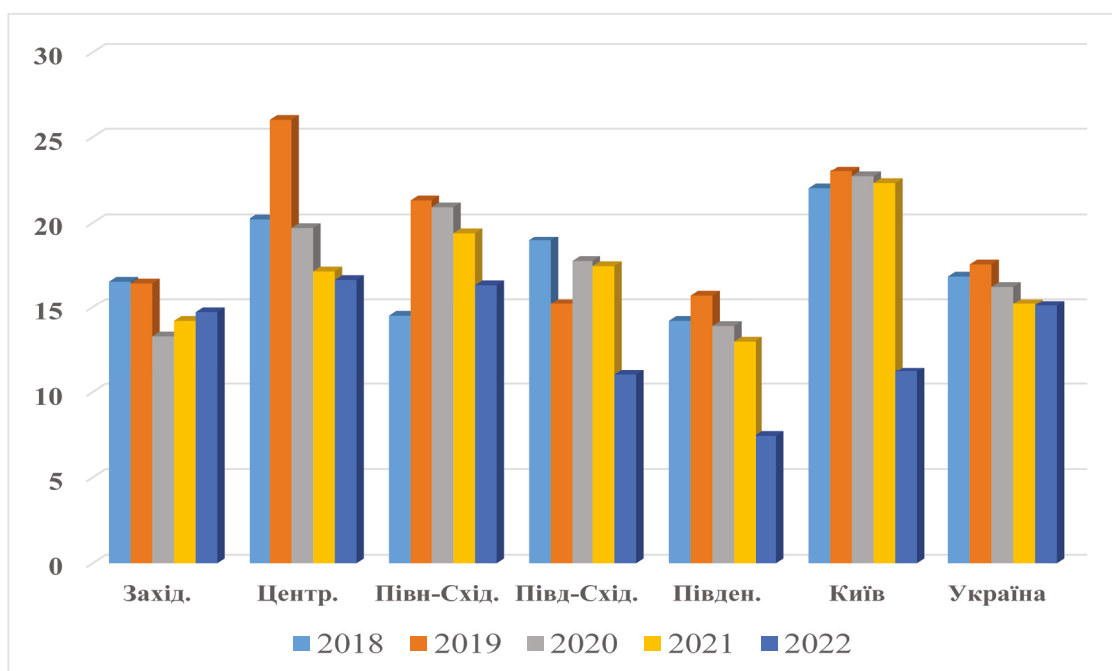


Рис. 11. Смертність хворих на злоякісні новоутворення передміхурової залози на 100 тис. чоловічого населення з 2018 р. по 2022 рр. в різних регіонах України.

В цілому по Україні різниця рівнів смертності від ЗНПЗ на 100 тис. чоловічого населення в 2020 р. була недостовірною в порівнянні з 2018 р. ($p=0,164$), тоді як в 2021-2022 рр. показники достовірно нижче ($p<0,001$).

Найбільша кількість померлих, тривалість життя яких не перевищувала рік з часу встановлення діагнозу ЗНПЗ, – % із числа вперше взятих на облік у попередньому році – в 2018 р. виявлена в Захід. та двох Схід. регіонах, в наступних роках показники коливаються і майже не відрізняють-

ся, за винятком достовірного зниження показника по Україні в 2022 р. ($p<0,001$) за рахунок низького % померлих в Західному та обох Південних регіонах, ця різниця з 2018 р. зберігається і в 2023 р. ($p<0,001$) (рис. 12). Найбільше зниження від 2018 р. зареєстровано в 2023 р. в Півн-Схід. та Півден. відповідно, від 16,1 до 10,5% та 7,5 до 4,7%, так само як і в Києві – від 14,1% до 10%. Взагалі, найбільш низьким в країні цей показник був в 2022 р. за рахунок Півд-Схід. регіону, що пояснюємо недостатньою інформацією через проблеми воєнного часу.

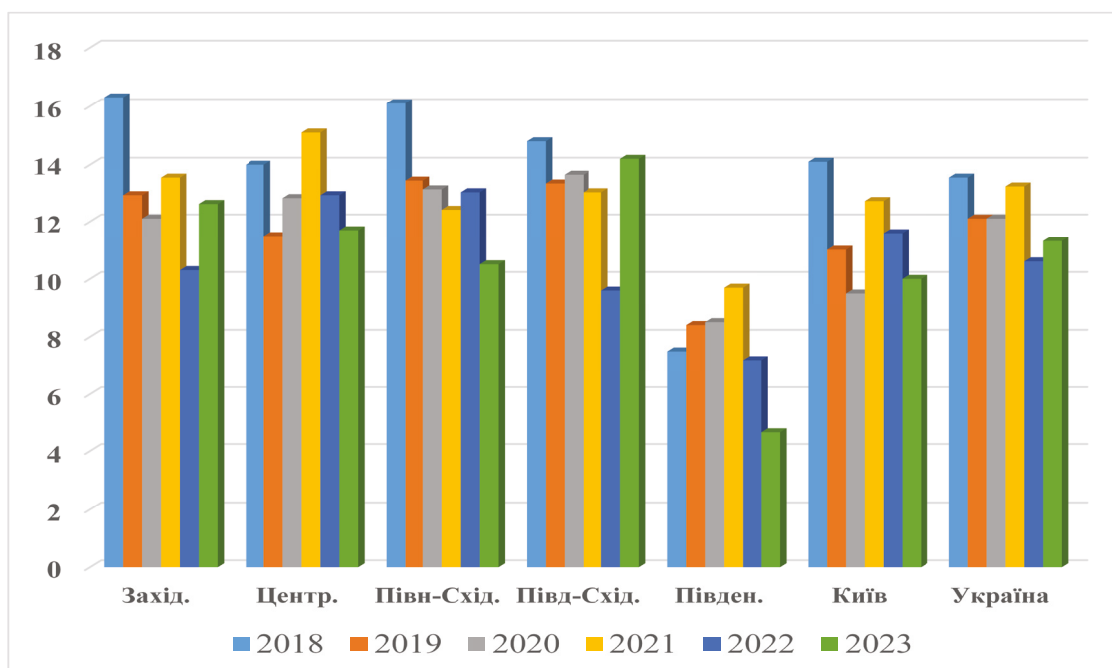


Рис. 12. Відносна кількість (%) померлих до 1 року з часу встановлення діагнозу пацієнтів із числа вперше взятих на облік у попередньому році.

Звертає увагу найбільш низька смертність протягом року з часу виявлення діагнозу серед всіх взятих на облік в минулому році (%) в Півден. регіоні в період 2018-2023 рр. – 7,5-8,4-8,5-9,7-7,2-4,7, що достовірно відрізнялось від інших регіонів та Києва ($p < 0,001$), за винятком різниці з Києвом в 2021 р. ($p = 0,059$).

Обговорення. Аналіз захворюваності на ЗНПЗ показав її невелике коливання по регіонах України в 2018-2021 рр. з найвищими показниками в Півд.-Схід. регіоні (протягом 4 років на рівні 30% від усіх по Україні), що відповідає даним Національного канцер-реєстру, який засвідчує, що частіше хворіють на рак жителі Дніпропетровської області – в 2020 р. зареєстровано 9 тис. 715 випадків [7], за нашими даними, серед них – 481 раку ПЗ (8% від всіх ЗНПЗ по країні).

Отримані нами результати підтверджують заключення Н. Медведовської і І. Стовбан, які в 2023 р. констатували зменшення показників захворюваності як серед усього населення України (– 13,3 % до 62 748 на 100 тис. населення), так і серед чоловічого (– 16,1 % до 41 996,4 на 100 тис.) та поширеності хвороб серед чоловіків (з 160 097,0 в 2010 р. до 145 873,9 в 2017 р., або 8,9 %), але підкреслила, що третина ($31,56 \pm 0,01\%$) звернень до лікувальних закладів в Україні здійснюється чоловіками з найвищими показниками в м. Києві та Дніпропетровській області [12], що обумовило актуальність таких досліджень, в тому числі для запобігання зростанню смертності чоловіків, особливо в умовах воєнних дій та необхідності збереження військового та репродуктивного потенціалу.

Наші дані виявили достовірне зниження числа захворівших на ЗНПЗ в 2020 рр., в тому числі на 100 тис. чоловічого населення, в порівнянні з попередніми двома роками, з подальшим зростанням до показників 2018-2019 рр. та вище. Про таку можливу динаміку попереджала О. Співакова в 2020 р., вважаючи, що «зменшення числа випадків онкозахворювань пояснюється не поліпшенням ситуації у країні, а істотним зменшенням кількості звернень пацієнтів до медичних установ у зв'язку з епідемією Covid-19. В результаті можливе значне збільшення захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень у 2021-2022 роках» [1], що і підтверджено нашими результатами щодо ЗНПЗ.

Ми показали, що в 2018-2021 рр. захворюваність на ЗНПЗ як по країні, так і в кожному з її регіонів достовірно не змінювалась ($p \geq 0,05$), це підтверджує дані Національного канцер-реєстру, що рівень захворюваності населення України на злоякісні новоутворення впродовж десятиліття до 2020 року коливався неістотно [13].

Вже з 2022 р. відбувається достовірне підвищення відносної кількості хворих на ЗНПЗ в Захід., Центр., Півн.-Схід. регіонах та зниження Півд.-Схід., Півден. порівняно з попередніми роками, за винятком Києва. – 8,9 проти 8,6% в 2018 р.

($p = 0,355$). Захворюваність/100 тис. чоловічого населення поступово знижується останні 3 роки, особливо це стосується двох Східних регіонів та Південного, але не можна виключати проблеми з обліком таких пацієнтів та погіршенням роботи медичної та статистичної служби в умовах епідемії Covid-19, а в 2022 р. – воєнного часу.

Найбільший рівень захворюваності на ЗНПЗ в 2018-2021 рр. в Кіровоградській області, виявлений нами, узгоджується з даними Федоренко З.П. та ін. [7], що протягом останніх 10 років цей регіон є лідером за рівнем захворюваності на злоякісні захворювання взагалі, а за рівнем смертності від злоякісних новоутворень крім цієї ще Запорізька та Дніпропетровська області.

Відомо, що показники захворюваності, смертності та ін. значною мірою залежать від доступності медичної допомоги, повноти виявлення та реєстрації випадків онко-захворювань [2]. Підтвердження таких припущень знаходимо в опублікованих даних, що до 2022 р. в Україні фіксували 130-140 тис. випадків раку у рік, помирали від якого 80 тис.; в 2022 р. – 93 тис. нових випадків злоякісних захворювань, що на 22,3% менше, а померлих в 2 рази менше (40 тис.), ніж в попередньому році. Це, скоріше за все, пояснюється тим, що у державних органів просто немає повної інформації про ситуацію із захворюваністю, і в зв'язку з воєнними діями, особливо в певних регіонах, пацієнти не завжди звертаються до фахівців [13].

Незважаючи на це, число хворих на ЗНПЗ на обліку на кінець кожного року в період 2018-2023 рр. в країні поступово зростає і достовірно відрізняється в 2022-2023 рр. від рівнів 2018 р. ($p < 0,001$), що з одного боку, можна пояснити як зростанням захворюваності і постарінням популяції, так і збільшенням тривалості життя пацієнтів завдяки високому рівню сучасної онко-урологічної допомоги, про що свідчить і зростання індексу накопичення контингенту таких хворих з 2018 р., а з іншого, вказує на необхідність відповідних адміністративних (управлінських) рішень, в т.ч. з боку МОЗ України, щодо посилення потужності медичних та реабілітаційних складових цієї ланки допомоги чоловікам.

В той же час, відносна кількість хворих (%) на ЗНПЗ з вперше встановленим діагнозом відносно всіх тих, які перебували на обліку на кінець кожного року в період 2018-2023 рр. в різних регіонах України (так само як і в країні в цілому) знижувалась з 2020 р. і надалі в порівнянні з 2018-2019 рр. Можна сподіватись на підвищення рівня профілактичних заходів, в тому числі у пацієнтів з факторами ризику онко-патології простати, та зниження кількості нових випадків захворювань, додатково спираючись на зниження захворюваності на ЗНПЗ в деяких регіонах та Україні в цілому в 2022 р. в порівнянні з попередніми. Але, скоріше, це можна пояснити тими самими проблемами збору даних

та статистичного аналізу в умовах війни з 2022 р., особливо в окремих регіонах.

За отриманими нами даними, протягом останніх 6 років зростає рівень вперше виявленої ЗНПЗ на останніх її стадіях, частіше – IV ст., що узгоджується з даними інших авторів. Так, оцінка ефективності онкологічної допомоги в 2020 р. показала, що кожен п'ятий випадок (а в 10 областях – кожен четвертий) злоякісних новоутворень був діагностований на четвертій стадії. У Харківській області у 25,8% первинних хворих не була встановлена стадія розвитку неоплазії, через що не було можливості призначити адекватну терапію. Питома вага хворих, які не прожили року з моменту виявлення ракової пухлини, для різних областей коливалася у межах 27–30% [1]. Особливою ця проблема стає з 2022 р., коли рівень занедбаності випадків раку через звертання до онкологів на пізніх стадіях, зареєстрованих в Україні впродовж 2022 року, складав 22,4%, що на 1,4% більше ніж у 2021 році. За нашими результатами, виявлення ЗНПЗ на IV стадії зросло від 23% в 2018 р. до 31% в 2023 р., найвищі показники в областях бойових дій – Харківській і Луганській, а також на Заході України – Закарпатській і Тернопільській ($\geq 43\%$). Це узгоджується з даними аналізу Осадчою О. показників загальної онко-патології щодо найвищих рівнів занедбаності (32,4–34,8%) в Харківській області як зоні активних воєнних дій, а також Закарпатській та Чернівецькій областях [13].

Проблема своєчасного виявлення злоякісних новоутворень останні роки в фокусі уваги спеціалістів – як онкологів, так і організаторів охорони здоров'я. На думку Медведовської Н.В., їх пізня діагностика в наш час значною мірою зумовлена порушенням системи безоплатних профоглядів населення, системи загальної диспансеризації, низькою ефективністю системи профілактичних заходів, недосконалістю освітніх програм, відсутністю відповідної соціальної реклами [3].

Ці висновки підтверджуються нашими даними щодо поступового зниження відносної кількості хворих з виявленими ЗНПЗ завдяки профоглядам в 2,5–3,0 рази протягом останніх 6 років, а в Південних регіонах – майже в 6 разів. В Києві це зниження в 1,5 рази від 2018 р., тоді як за аналізом Кравченко В.В., раніше спостерігалось підвищення відсотку виявлення випадків первинної онкопатології шляхом активних профілактичних оглядів населення із використанням скринінгових обстежень від 40,5% у 2006 р. до 58,8% у 2016 р. [2].

На тлі цих проблем викликає оптимізм достовірне зниження в країні рівнів смертності від ЗНПЗ на 100 тис. чоловічого населення в 2021–2022 рр., що є позитивною тенденцією, яка свідчить про підвищення тривалості життя таких пацієнтів як наслідку покращення стану медичної онкологічної допомоги урологічним хворим. Це узгоджується з даними інших авторів про зниження смертності

від онко-захворювань в Україні на 1–2% на рік [13] завдяки ефективним сучасним лікам та вдосконаленням засобів лікування. На це вказує і зниження відносної кількості померлих з ЗНПЗ до 1 року з часу встановлення діагнозу із числа вперше взятих на облік у попередньому році. Звертає увагу, що якщо в цілому в Україні смертність населення залишається на високому, як для європейської країни, рівні [14], і кожен 4-й онко-хворий (25,1%) з вперше виявлених у 2021 р. не прожив і року з моменту встановлення діагнозу [13], то показник для пацієнтів з ЗНПЗ в цьому році складав 13,2% і не відрізнявся від трьох попередніх ($p \geq 0,05$), а в 2022–2023 рр. достовірно знизився до, відповідно, 10,6% та 11,3% ($p < 0,001$).

Отримані дані необхідні для удосконалення системи своєчасного виявлення, ефективного лікування та реабілітації пацієнтів з онкологічною патологією, яка впливає на інші органи, в тому числі сечостатевою систему – це компресія нирок, обструкція сечовивідних шляхів, інфільтрація нирок пухлинними клітинами та ін., а також через пряму дію протипухлинних лікарських засобів (тубуло-інтерстиціальні ураження нирок хіміотерапевтичними засобами) або опосередкованою (синдром лізису пухлин, тромботична мікроангіопатія) з гострим та хронічним пошкодженням нирок [15].

Проведений аналіз має важливе медичне та соціально-економічне значення та є важливим підґрунтям подальшої співпраці з міжнародними колегами як продовження вже започаткованої нами участі в даному напрямку, що дозволило 86% європейських країн схвалити Рекомендації Європейської Асоціації урологів – EAU [16–17], а також надалі, на тлі перехрестних досліджень з ретроспективним аудитом в багатоцентрових міжнародних умовах, не пропонувати перед операцією у пацієнтів з РПЗ андрогенну деприваційну терапію (АДТ), яка має онкологічні недоліки з серйозними побічними ефектами та і не є клінічно та економічно ефективною [18–19].

Важливим напрямком досліджень фахівців нашого інституту є підтвердження та розвиток теорії існування «жіночої простати» – парауретральних залоз (ПЗ) як аналога простати у чоловіків. Своєчасно не діагностований та не пролікований запальний процес з боку жіночої передміхурової залози є ризиком формування не тільки гнійних абсцесів, та формування дивертикулів уретри, але й злоякісних новоутворень на фоні тривалого запального процесу; впроваджені нами методики виявлення ПЗ та цих загроз мають профілактичне та лікувальне значення [20].

3 червня 2024 року, у співпраці з європейськими партнерами науковцями Інституту спільно з ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» та ДКП «Національний інститут раку», розпочато роботу над колективним проектом «Спільні дії щодо впровадження нової схеми скринінгу раку в ЄС»

(EUCanScreen), який співфінансований Європейським Союзом — РК Проекту №5776 [21].

Метою участі є впровадження нещодавно рекомендованих програм скринінгу раку, зокрема, РПЗ - швидке, адекватне якісне діагностичне спостереження та адекватне лікування людей з позитивним результатом скринінгу [22-24]. Для досягнення цілей PRAISE-U створено міждисциплінарний консорціум, що складається з провідних європейських клініцистів і дослідників раку простати, в якому беруть участь і наші фахівці з представленням досвідом роботи для забезпечення розповсюдження даних для зниження рівня захворюваності та смертності від раку простати в Європі. Робочу групу науковців від ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України» очолює заступник директора з наукової роботи, д.мед.н., професор О.Шуляк, який є членом IMAGINE (IMpact Assessment of Guidelines Implementation and Education) Collaborative group від України.

Робочий план EUCanScreen базується на результатах попередніх і поточних заходів ЄС у сфері скринінгу та включає одинадцять тісно пов'язаних робочих пакетів. У проєкті представлені 29 країн-партнерів, зокрема 25 держав-членів ЄС, а також Україна, Молдова, Норвегія та Ісландія; в його реалізації беруть участь ще 28 компетентних органів, 61 афілійований партнер та 7 асоційованих партнерів; тривалість EUCanScreen становитиме 48 місяців.

Узгодження протоколів і рекомендації щодо діагностики та лікування між Україною та іншими державами-членами ЄС забезпечить обмін знаннями та досвідом для зниження захворюваності та смертності від раку простати, а також нирок і сечового міхура на місцевому, регіональному, національному рівнях, що матиме значний вплив на рішення медичних, наукових та соціально-економічних проблем країни в галузі онкоурології на європейському рівні. Україна є частиною проєкту JA GHI — інтеграції національних стратегій з відповідністю найкращим практикам ЄС і світу, тому продовження нашої роботи в цьому напрямку з вдосконаленням хірургічних і терапевтичних підходів до лікування [25-27] має не тільки національне, але й світове значення.

Висновки. Показники захворюваності/100 тис., частки вперше взятих на облік, рівня виявляємості на ранніх стадіях ЗНПЗ (в тому числі на профілактичних оглядах), а також смертності посту-

пово знижуються протягом 2021-2023 рр., що частково пояснюємо погіршенням роботи медичної та статистичної служби в умовах епідемії COVID-19 та воєнного часу. З іншого боку, за останній 6-річний період зростає кількість таких хворих на обліку на кінець року, що можна пояснити як зростанням захворюваності і постарінням популяції, так і збільшенням тривалості життя пацієнтів завдяки високому рівню сучасної онко-урологічної допомоги, про що свідчить і зростання індексу накопичення контингенту. Отримані дані свідчать про доцільність відповідних адміністративних рішень, в тому числі з боку МОЗ України, щодо вдосконалення медичних та реабілітаційних складових цієї ланки медичної допомоги.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

Сергій Возіанов: концепція досліджень, аналіз результатів оперативних втручань, регіональних особливостей допомоги з приводу ЗНПЗ, висновки.

Олександр Шуляк: клінічний аналіз, лікування хворих, опис результатів захворюваності і смертності чоловіків з ЗНПЗ протягом 2018-2023 рр.

Вікторія Дріанська: статистичний аналіз, аналіз літератури та написання статті.

Вячеслав Григоренко: аналіз результатів лікування та спостереження, показників нефректомій у хворих на ЗНПЗ в Україні.

Оксана Ромащенко: аналіз наявності «жіночої простати» та опис підходів до діагностики.

Лариса Старцева: аналіз даних та підготовка ілюстративних матеріалів.

Галина Кононова: підготовка даних щодо урологічної допомоги хворим на ЗНПЗ за 2018-2023 рр.

Джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках НДР «Вивчити молекулярно-генетичні маркери в ранній діагностиці раку передміхурової залози», № 0119U001013 та «Удосконалити ранню діагностику лікування запальної хвороби парауретральних залоз у жінок репродуктивного віку», № 0121U114619.

Заява про доступність даних. Усі дані, використані в цьому дослідженні, отримані з офіційних статистичних збірників України та доступні у відкритому доступі. Додаткова інформація може бути надана за запитом до відповідального автора.

Література (References):

1. *Снівакова О.* Рак в Україні 2020. Інформація до роздумів — аналіз даних канцер-реєстру. Chemoteka. Режим доступу: <https://chemoteka.com.ua/blog/article/rak-v-ukraine-2020-informaciya-k-razmyshleniyu-analiz-dannyh-kancer-reestra-197> (дата звернення 29 червня, 2025).
2. *Kravchenko VV.* Suchasni tendentsii poshyrenosti khronichnykh neinfektsiinykh zakhvoriuvan sered dorosloho naselennia mista Kyieva. Ukr Med Chasopys. 2018;1(123):86-90. doi:10.32471/umj.1680-3051.123.121974. [In Ukrainian].
3. *Rovito MJ, Leonard B, Llamas R, Leone JE, Talton W, Fadich A, et al.* A call for gen-

- der-inclusive global health strategies. *Am J Mens Health*. 2017;11(6):1804–8. doi: 10.1177/1557988317723424.
4. *Medvedovska NV*. Rehionalni osoblyvosti zakhvoriuvanosti na onkologichnu patolohiiu ta yii profilaktyka v suchasnykh umovakh. Ukraina. *Zdorovia natsii*. 2012;4(24):9–14. [In Ukrainian].
 5. Sered lideriv Kyiv: de v Ukraini chastishe khvoriut na rak. *Ukrainski natsionalni novyny*. [Internet]. 2022. Available from: <https://unn.ua/ru/news/sered-lideriv-kiyiv-de-v-ukrayini-naychastishe-khvoriyut-na-rak>. [In Ukrainian].
 6. *Zub VO*. Medyko-sotsialne obgruntuvannia optymizovanoi systemy nadannia onkologichnoi dopomohy naselenniu Ukrainy: dys. ... d-ra med. nauk: 14.02.03; Natsionalnyi universytet okhorony zdorovia Ukrainy im. PL. Shupyka. Kyiv, 2023. 365 p. [In Ukrainian].
 7. *Fedorenko ZP, Mykhailovych YI, Hulak LO, Horokh YL, Ryzhov AI, Sumkina OV, ta in.* Rak v Ukraini, 2019–2020. *Zakhvoriuvannist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby*. Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy. [Internet]. K., 2021, № 22. 120 p. [In Ukrainian]. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/.
 8. *Saidakova NO, Startseva LM, Kononova GE, Kravchuk NG*. The main indicators of urological care in Ukraine for 2018–2019 years: departmental publication; Ministry of Health of Ukraine; State University “Institute of Urology of the National Academy of Sciences of Ukraine”; DZ Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv: Polium, 2019. 121 p. [In Ukrainian].
 9. *Saidakova NO, Startseva LM, Kononova GE, Kravchuk NG*. The main indicators of urological care in Ukraine for 2020–2021 years: departmental publication; Ministry of Health of Ukraine; State University “Institute of Urology of the National Academy of Sciences of Ukraine”; DZ Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv: Polium, 2022. 121 p. [In Ukrainian].
 10. *Polyanska LO, Nedospasova OP, Steshenko IE, Komisarenko VM, Segin LV, Vyhodil IV, Driianska VE, ta in.* The main indicators of urological care in Ukraine for 2022–2023 years: departmental publication;; SI «Acad. OF. Vozianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; State University «Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine». Kyiv, 2024. 180 p. [In Ukrainian].
 11. Metodologichni polozhennia derzhavnoho statystychnoho sposterezhenntia «Chyselnist ta pryrodnyi rukh naselennia», zatverdzheni nakazom Derzhstatu vid 31 travnia 2022 roku № 126. [Internet]. Kyiv; 2022. 49 p. Available from: https://ukrstat.gov.ua/norm_doc/2022/126/126_2022.pdf. [In Ukrainian].
 12. *Medvedovska N, Stovban I*. Rehionalni aspekty zakhvoriuvanosti ta poshyrenosti khvorob sered cholovikiv v Ukraini. Ukraina. *Zdorovia natsii*. 2023;3:90–94. doi: 10.32782/2077-6594/2023.3/15. [In Ukrainian].
 13. *Osadcha Ya*. Zhyvut v umovakh dvokh voien: yak ukrainski onkopatsiiienty dolaiut podviini vyklyky. [Internet]. 2024. Available from: <https://lifepravda.com.ua/health/2024/02/04/259254/>. [In Ukrainian].
 14. *Chepelevska LA*. Tendentsii medyko-demografichnykh pokaznykiv Ukrainy u KhKhI stolitti. Ukraina. *Zdorovia natsii*. [Internet]. 2018;1:48–52. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2018_1_8. [In Ukrainian].
 15. *Kolesnyk M*. Onconephrology: Acute kidney injury in cancer patients. *Ukr J Nephrol Dial*. 2023;3(79):88–96. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.10.
 16. *Cornford P, Smith E, MacLennan S, Pereira-Azevedo N, Roobol M, et al*. IMAGINE—IMPact Assessment of Guidelines Implementation and Education: The Next Frontier for Harmonising Urological Practice Across Europe by Improving Adherence to Guidelines. *European Urology*. [Internet]. 2021;79:173–176. Available from: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(20\)30788-0/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(20)30788-0/fulltext).
 17. *Beyer K, Leenen RCA, Venderbos LDF, Helleman J, Remmers S, Vasilyeva V, et al*. Understanding the Barriers to Prostate Cancer Population-Based Early Detection Programs: The PRAISE-U BEST Survey. *J Pers Med*. 2024;14:751. doi: 10.3390/jpm14070751.
 18. *MacLennan S, Azevedo N, Duncan E, Dunsmore J, Fullwood L, Lumen N, et al*. Mapping European Association of Urology Guideline Practice Across Europe: An Audit of Androgen Deprivation Therapy Use Before Prostate Cancer Surgery in 6598 Cases in 187 Hospitals Across 31 European Countries. *Eur Urol*. 2023;83(5):393–401. doi: 10.1016/j.eururo.2022.12.031.
 19. *Alidjanov JF, Cai T, Bartoletti R, Bonkat G, Bruyère F, Köves B, et al*. The negative aftermath of prostate biopsy: prophylaxis, complications and antimicrobial stewardship: results of the global prevalence study of infections in urology 2010–2019. *World Journal of Urology*. 2021;39:3423–32. doi: 10.1007/s00345-021-03614-8.
 20. *Grygorenko VM, Romashchenko OV, Biloholovska VV, Kosiukhno MO, Melnykov SM, Klius AL*. Peculiarities of ultrasound diagnostics of paraurethral glands in women of fertile age. *Pathologia*. 2021; 18(2):203–210. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.214397.

21. European Commission. Grant Agreement Projekt 101162959 (EU4H-2023-JA-2-IBA-06), 30 May 2024. Framework Agreement between the Government of Ukraine and the European Communities on Participation in the “EU4Health” Programme, ratified by Law No. 2853-IX of 12 January 2023. Available at: <https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/projects-details/43332642/101162959/EU4H> (accessed June 29, 2025).
22. Singh D, Carvalho AL, Mosquera I, Vilaseca J, Patasius A, Miksiene G, *al. al.* Monitoring of prostate cancer screening in the European Union: development of key performance indicators through the PRAISE-U project. *eClinicalMedicine*. 2025;23;80:103022. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103022/.
23. Mytsyk Y, Borzhiyevs'kyi A, Kobilnyk Y, Shulyak AV, Dutka I, Borzhiyevs'kyi O, Górecki A. Personalized management of prostate cancer: from molecular and imaging markers to radiogenomics. *Pol J Radiol*. 2022;87:58-62. doi: 10.5114/pjr.2022.113204.
24. Grygorenko V, Afanasiev Y, Danylets R, Vikarchuk M, Shulyak O. Serum antibodies against groel as an additional risk biomarker of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Exp Oncol*. 2022;44(2):163-168. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17827.
25. Vozianov SO, Shamrayev SM, Leonenko AM. Implementation of the concept of conditions of the national cancer institute of usa for integral assessment of results of the modified endoscopic radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer in the state institution «institute of urology of NAMS Ukraine» *Urologiya*. 2020;24(3):217-221. doi: 10.26641/2307-5279.24.3.2020.213466.
26. Vozianov SO, Shamraev SM, Kondratenko AP, Shamraeva DM, Ridchenko MA. Analysis results surgical treatment patients with localized and locally distributed prostate cancer. *Urologiya*. 2021; 25(3):199–202. doi: 10.26641/2307-5279.
27. Afanasiev YI, Danylets RO, Grygorenko VM, Shulyak OV. Perioperative effects of neoadjuvant androgen-deprivation therapy prior to radical prostatectomy: comparative study. *Health of man/Здоров'я чоловіка*. 2025;1(92):49-54. doi: 10.30841/2786-7323.1.2025.326350.



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

doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.09

Zainab Sadeq Ali^{1,2}, Raya Ezat Maroof², Issam Jumaa Nasser²

Systematic review of urinary tract infections caused by *Acinetobacter baumannii*: Resistance patterns and clinical outcomes (2020–2025)

¹Ministry of Health, Baghdad Al-Karkh Health Directorate, Baghdad, Iraq

²Middle Technical University, College of Health and Medical Technology, Baghdad, Iraq

Citation:

Ali ZS, Maroof RE, Nasser IJ. Systematic review of urinary tract infections caused by *Acinetobacter baumannii*: Resistance patterns and clinical outcomes (2020–2025). Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):85-94. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.09.

Abstract. Urinary tract infections (UTIs) caused by *Acinetobacter baumannii* have become an important public health concern due to the pathogen's multidrug-resistant (MDR) nature. Its increasing prevalence in clinical and environmental settings underscores the need to better understand resistance mechanisms, epidemiology, and therapeutic challenges.

Objectives. To systematically review studies published between 2020 and 2025 that investigated the prevalence, antimicrobial resistance patterns, genomic characteristics, and therapeutic strategies for *A. baumannii*-associated UTIs, with the aim of identifying regional and global trends, resistance determinants, and emerging interventions.

Eligibility criteria. Studies were included if they focused on *A. baumannii* isolated from UTI cases and reported antimicrobial resistance profiles, genomic analyses, or therapeutic aspects. Only peer-reviewed articles published between January 2020 and May 2025 were considered.

Sources of evidence. Data were retrieved from PubMed, Scopus, and Web of Science using predefined keywords (e.g., "*Acinetobacter baumannii*," "urinary tract infection").

Methods. A standardized data extraction template was used to collect information on study design, geographic location (Iraq [Baghdad, Diyala, Duhok], China, South Korea, and South-East Nigeria), resistance patterns, molecular findings, and potential therapeutic strategies. Study selection and review processes followed PRISMA 2020 guidelines.

Results. The review demonstrates a high prevalence of multidrug-resistant *A. baumannii* in UTIs across diverse regions. Genomic data revealed multiple resistance determinants, while therapeutic options remain limited, with few promising alternatives under evaluation.

Limitations. The number of eligible studies was relatively small, and regional representation was uneven, limiting generalizability.

Conclusions. Multidrug-resistant *A. baumannii* represents a growing challenge in the management of UTIs. Enhanced surveillance, genomic monitoring, and the development of innovative therapies are urgently needed. Multinational collaboration is essential to mitigate the global burden of *A. baumannii* infections.

Systematic review registration: PROSPERO, CRD420251041315.

Keywords: urinary tract infection, multidrug-resistant, *Acinetobacter baumannii*, systematic review.

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

© Zainab Sadeq Ali, Raya Ezat Maroof, Issam Jumaa Nasser, 2025.

Correspondence should be addressed to Zainab Sadeq Ali: edc4011@mtu.edu.iq

Article history:

Received February 24, 2025

Received in revised form
May 20, 2025

Accepted June 03, 2025



© Алі З. С., Маруф Р. Е., Нассер І. Д., 2025

УДК 616.61/63-002.3-022.7-036.8

Зайнаб Садек Алі^{1,2}, Рая Езат Маруф², Іссам Джумаа Нассер²

Систематичний огляд інфекцій сечової системи, спричинених *Acinetobacter baumannii*: патерни резистентності та клінічні наслідки (2020–2025)

¹Міністерство охорони здоров'я, Директорат охорони здоров'я Аль-Карх, Багдад, Ірак

²Середній технічний університет, Коледж здоров'я та медичних технологій, Багдад, Ірак

Резюме. Інфекції сечової системи (ІСС), спричинені *Acinetobacter baumannii*, є серйозною проблемою громадського здоров'я через мультирезистентність цього збудника. Зростання його поширеності у клінічних умовах та довіклі підкреслює необхідність глибшого розуміння механізмів резистентності, епідеміології та терапевтичних викликів.

Мета. Систематично проаналізувати дослідження, опубліковані у 2020–2025 рр., що вивчали поширеність, профілі антимікробної резистентності, геномні характеристики та терапевтичні стратегії ІСС, зумовлених *A. baumannii*, з метою визначення регіональних і глобальних тенденцій, детермінант резистентності та новітніх підходів до лікування.

Критерії включення. У дослідження включали роботи, присвячені *A. baumannii*, виділеному від хворих на ІСС, які містили дані про антимікробну резистентність, геномні аналізи чи терапевтичні аспекти. Розглядали лише рецензовані публікації, опубліковані з січня 2020 по травень 2025 р.

Джерела даних. Інформацію отримували з PubMed, Scopus та Web of Science із використанням заздалегідь визначених ключових слів ("*Acinetobacter baumannii*", "urinary tract infection").

Методи. Використовували стандартизовану форму для збору даних щодо дизайну досліджень, географічної локалізації (Ірак [Багдад, Діяла, Духок], Китай, Південна Корея, Південно-Східна Нігерія), патернів резистентності, молекулярних знахідок та можливих терапевтичних стратегій. Відбір і аналіз публікацій здійснювали відповідно до керівництва PRISMA 2020.

Результати. Огляд засвідчив високий рівень поширеності мультирезистентного *A. baumannii* у хворих на ІСС в різних регіонах. Геномні дані виявили численні детермінанти резистентності, тоді як терапевтичні можливості залишаються обмеженими, і лише окремі нові підходи перебувають на стадії оцінки.

Обмеження. Кількість відповідних досліджень була відносно невеликою, а регіональне представництво нерівномірним, що знижує узагальнюваність висновків.

Висновки. Мультирезистентний *A. baumannii* дедалі частіше ускладнює перебіг ІСС, що вимагає глобальної співпраці та пошуку нових терапевтичних рішень. Ефективна протидія інфекціям, спричиненим *A. baumannii*, можлива лише за умов посиленого епіднадзора та міжнародної координації.

Реєстрація систематичного огляду: PROSPERO, CRD420251041315.

Ключові слова: інфекції сечових шляхів, мультирезистентність, *Acinetobacter baumannii*, систематичний огляд.

Introduction. Urinary tract infections (UTIs), one of the most common infectious disorders, affect around 150 million people worldwide [1]. They represent a major public health problem, particularly among women, the elderly, and immunocompromised individuals. UTIs can cause delirium, leading to cognitive dysfunction, agitation, and memory loss due to disruptions in the frontal cortex and hippocampus [2, 3]. Pyelonephritis involves the upper urinary tract, while cystitis and urethritis affect the lower tract [4]. Pregnancy-related UTIs affect 2–10% of women globally [5]. Untreated bacteriuria can result in premature delivery and neonatal morbidity [6]. Physiological alterations during

pregnancy, including glycosuria and urethral dilatation, promote bacterial growth and infection [7].

Typical UTI symptoms include dysuria, frequent urination, lower abdominal pain, and foul-smelling urine. When bacteria reach the kidneys, fever, nausea, and systemic involvement may occur [5]. Uropathogens employ pili, adhesins, capsular polysaccharides, and biofilm formation to establish infection and evade host defenses [8, 9]. Because clinical symptoms are often nonspecific, laboratory testing is essential for accurate diagnosis [10]. *Escherichia coli* is the most common uropathogen, but antimicrobial resistance (AMR) complicates therapy and increases mortality [11, 12]. Multi-drug-resistant (MDR) pathogens such as *Acinetobacter baumannii* are increasingly associated with both community- and hospital-acquired UTIs [13]. This is particularly concerning in healthcare settings, where catheter-associated UTIs facilitate the entry of MDR bacteria [14–16]. In developing countries, limited access to

Zainab Sadeq Ali:
edc4011@mtu.edu.iq

drugs and healthcare infrastructure amplifies the impact [11]. Due to these challenges, herbal medicines are being explored as potential antibacterial adjuvants [17].

A. baumannii is a leading MDR pathogen in UTI management. Initially isolated in calcium acetate-enriched minimal media [18], it is now recognized as a prominent nosocomial pathogen, especially in intensive care units (ICUs) [23]. It is highly versatile, capable of colonizing soil, water, animals, and humans [19]. Rising antibiotic resistance has made *A. baumannii* a “red alert” pathogen since the early 2000s [20–22]. Its resistance to most commercial antibiotics makes it a major threat to infection management, particularly in ICUs [23]. MDR, extensively drug-resistant (XDR), and pandrug-resistant (PDR) strains resist multiple antibiotics. The structure of the outer membrane limits porin-mediated penetration, contributing to resistance [24]. Genomic resistance islands harbor over 45 resistance-related genes, enabling rapid acquisition of new resistance determinants [25, 26]. Enzymes encoded by resistance genes, such as methyltransferases, increase aminoglycoside resistance, further limiting therapeutic options [27, 28].

The *A. baumannii* complex includes *A. calcoaceticus* and *Acinetobacter* genomic species 13TU, complicating identification but remaining clinically important [29]. Its oxidase-negative reaction distinguishes it from other Moraxellaceae [30]. Biofilm formation shields bacteria from antimicrobials and harsh environments [31]. Biofilms formed via poly-(1,6)-N-acetylglucosamine enhance adhesion and resistance [32]. Biofilm development proceeds through bacterial attachment, monolayer formation, extracellular matrix production, and detachment, facilitating infection spread [33, 34]. Contamination of medical devices by biofilms enables survival and resistance to most antibiotics [35].

New therapeutic approaches are being developed to address biofilm-associated infections. Polyphenol-based therapies appear to disrupt quorum sensing and membrane integrity, reducing biofilm formation and enhancing antibiotic effectiveness [36, 37]. The polysaccharide capsule of *A. baumannii* further promotes immune evasion and antimicrobial resistance [38]. Its densely packed oligosaccharide subunits confer environmental resilience, reduce immunological recognition, and resist disinfectants [39, 40]. Survival on hospital surfaces such as bed rails and medical equipment enhances its spread [41, 42].

The global rise in MDR *A. baumannii* infections is driven by its ability to acquire and disseminate antibiotic resistance genes (ARGs) [43]. These infections are associated with high morbidity and mortality [44]. Resistance to last-line antibiotics such as imipenem and meropenem makes alternative therapies urgently necessary [45, 46]. However, last-resort agents such as polymyxin B and fosfomycin are limited by nephrotoxicity and neurotoxicity [47, 48].

A systematic review approach enables a comprehensive evaluation of current knowledge, identifying key themes and novel advances in UTI management. Given the capacity of MDR *A. baumannii* to evade existing an-

tibiotics, new therapeutic strategies are essential. Future directions include genomic surveillance to monitor resistance, anti-biofilm interventions to improve outcomes, and the exploration of metal-based antimicrobials, phage therapy, and immunotherapeutics.

Methods. *Protocol and registration.* This systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines. The protocol was registered in PROSPERO (CRD420251041315, 2025) and was designed to comprehensively assess *Acinetobacter baumannii* in urinary tract infections, with a particular focus on antimicrobial resistance, genomic characteristics, and therapeutic approaches.

Eligibility Criteria. The inclusion criteria for this review were as follows:

- Study Type: Peer-reviewed original research articles investigating *A. baumannii* in UTIs.
- Population: Studies that included patients with UTIs.
- Publication Period: Studies published between January 2020 and January 2025.
- Language: Articles published in English
- Focus Areas: Research focusing on antimicrobial resistance.
- Rationale: The eligibility criteria were designed to capture recent advancements and trends in the epidemiology and management of *A. baumannii* UTIs. The focus on the last five years aligns with the goal of understanding contemporary challenges and therapeutic innovations.

Information sources. The information for this systematic review includes:

- Search: Database PubMed, google scholar, science direct, MDPI Microorganisms, BMC, Scopus, Web of Science.
- Search terms “*A. baumannii*” AND “urinary tract infection” AND (“multidrug resistance” OR “MDR”) “*A. baumannii*” AND “UTI” *Acinetobacter*” AND “UTI” AND (“antimicrobial susceptibility” OR “resistance patterns”).
- Filters applied (January 2020 to January 2025), English language, Peer-reviewed articles.

Selection of sources of evidence.

- Initial screening:
 - All identified articles from the search were reviewed independently by researchers.
 - Studies were included if they investigated MDR *A. baumannii* and UTIs within the scope of the inclusion criteria, including the years 2020–2025.
- Eligibility assessment:
 - Full text examined MDR *A. baumannii* in UTIs. Relevance to resistance mechanisms, clinical consequences, environmental diffusion, or therapeutic techniques. Studies in Iraq (Baghdad, Diyala, Duhok), Southeast Spain, China, South Korea, and South-East Nigeria. English articles from 2020–2025.
 - Studies missing sufficient data on *A. baumannii* or outside the scope of UTIs were excluded.

- **Data management:** Duplicates were removed.
- **Final selection:** 11 studies.

Data extraction was done methodically. Each study's pertinent data was gathered using a standardized extraction form, which included:

- Features of the study: publication year, study site, and study design
- Microbiological information: techniques for identifying *A. baumannii*, such as molecular, biochemical, or culture-based approaches.
- Patterns of antibiotic susceptibility: *A. baumannii* resistance patterns to widely used antibiotics.
- How well do antibiotics or other therapy approaches work to treat UTIs linked to *A. baumannii*.

Quality assessment. A formal risk of bias assessment was not performed because the included studies were highly heterogeneous in design (ranging from molecular laboratory investigations to clinical observational studies). Instead, methodological aspects such as study design, sample size, laboratory techniques, and completeness of reporting were narratively considered when interpreting findings.

Data items. Data extraction followed PRISMA standards and included study information (country, year, design, and population). Studies were identified,

screened, and selected from Iraq (Baghdad, Diyala, Duhok), Southeast Spain, China, South Korea, and South-East Nigeria.

Synthesis of results. Data were synthesized narratively because of the heterogeneity in study designs, populations, and reported outcomes. Findings were grouped by study location, resistance patterns, genomic characteristics, and therapeutic approaches. Where possible, similarities and differences across regions (Iraq, Southeast Spain, China, South Korea, and South-East Nigeria) were highlighted to identify trends in antimicrobial resistance and potential interventions.

Results. Study selection. The database search yielded 645 records. After removing 145 duplicates and 20 records for ineligible or other reasons, 480 records remained for screening. Of these, 390 were excluded based on title and abstract. A total of 90 full-text articles were assessed for eligibility; 79 reports were excluded. Following full-text review, 32 articles were excluded for reason 1, 24 for reason 2, 13 for reason 3, and 10 for reason 4. Ultimately, 11 studies met the inclusion criteria and were included in the systematic review. The PRISMA flow diagram (Fig. 1) summarizes the study selection process.

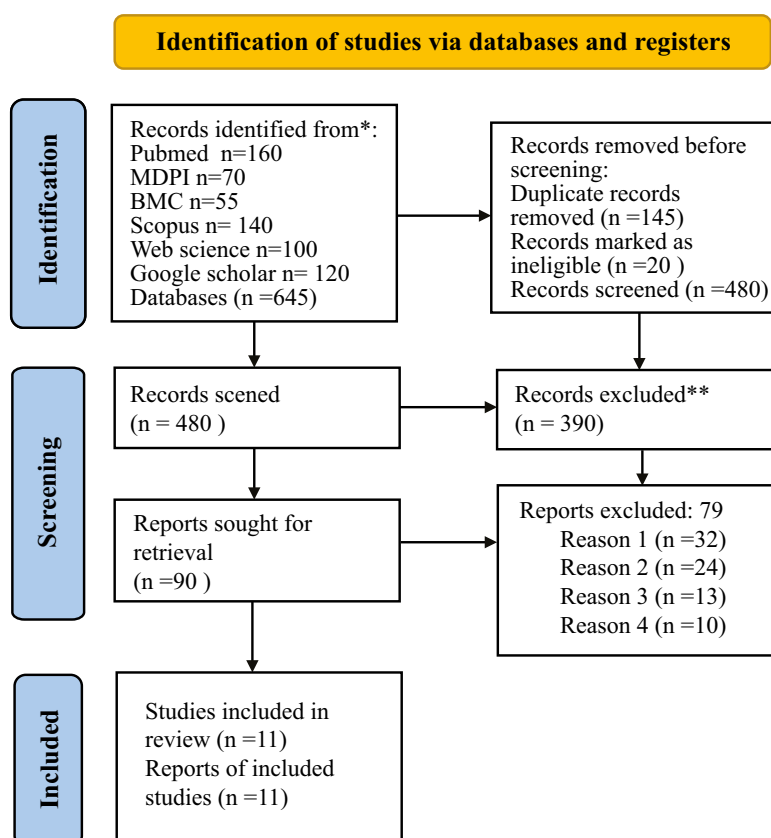


Fig. 1. PRISMA flow diagram of studies on *Acinetobacter baumannii*-induced UTI.

Characteristics of included studies. The 11 included studies were published between 2020 and 2025 and were conducted in Iraq (Baghdad, Diyala, Duhok), Southeast Spain, China, South Korea, and South-East Nigeria. Study designs included laboratory-based inves-

tigations, molecular epidemiology studies, and clinical observational reports. Sample sizes ranged from single clinical isolates to over 200 patient-derived samples. Table 1 presents the characteristics and major findings of each study.

Table 1

Characteristics of the 11 studies on *Acinetobacter baumannii* in UTIs, 2020–2025

Reference	Location	Sample size	Prevalence of <i>A. baumannii</i> in UTIs (%)	Pathogen(s)	Population / Source	Objective	Study type / Intervention	Comparison	Main findings	Antibiotic resistance profile
Alrifai et al. [49]	Baghdad, Iraq	150	25%	<i>A. baumannii</i>	UTI patients	To assess prevalence and resistance patterns	Surveillance study	No intervention	High prevalence of MDR <i>A. baumannii</i> ; >70% resistance to carbapenems; resistance to fluoroquinolones and aminoglycosides	Carbapenems (70%), fluoroquinolones, aminoglycosides
Dong et al. [50]	China	30 (in vitro)	20%	<i>A. baumannii</i>	UTI isolates	To test eblesen + silver ions as antimicrobials	Combination therapy	Ebselen alone	Combination reduced bacterial load by 90% vs. 40% with ebselen alone; biofilm inhibition observed	MDR
AlYais & Al-Shammary [51]	Baghdad, Iraq	100	30%	<i>A. baumannii</i>	UTI + dairy isolates	To compare human and dairy isolates	Genomic & resistance analysis	Human vs. dairy strains	Evidence of possible zoonotic transmission; >80% resistance to -lactams	High -lactam resistance
Kim et al. [52]	South Korea	1	100%	<i>A. baumannii</i>	Clinical isolate (NCCP 16007)	To investigate genomic & phenotypic traits	Whole-genome sequencing	Comparison with MDR strains	Resistance genes for carbapenems, tetracyclines, aminoglycosides; strong biofilm formation	Carbapenem-resistant, MDR
Raheem Hassooni et al. [53]	Diyala, Iraq	75	22%	<i>A. baumannii</i>	UTI patients	To characterize isolates	PCR + culture	Conventional vs. molecular	45% PCR-confirmed; 75% carbapenem resistant	High carbapenem resistance, MDR
Ahmed et al. [54]	Baghdad, Iraq	50	28%	<i>A. baumannii</i>	UTI patients	To examine IL-6 and biofilm strains	IL-6 assays & drug testing	Biofilm vs. non-biofilm	Elevated IL-6 in biofilm strains; some compounds reduced biofilm	MDR (-lactams, aminoglycosides, carbapenems)
Naqid et al. [55]	Duhok, Iraq	200	18%	<i>A. baumannii</i> + others	Female UTI patients	To assess resistance profiles	Susceptibility testing	Among uropathogens	High resistance to cephalosporins & aminoglycosides; tigecycline remained active	MDR
Hussain et al. [56]	Iraq	80	40%	<i>A. baumannii</i>	UTI patients	To assess resistance	Resistance profiling	Across antibiotics	High resistance to -lactams, aminoglycosides, carbapenems; polymyxins effective	MDR, XDR
Echendu et al. [57]	SE Nigeria	150	15%	<i>A. baumannii</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Pregnant women with UTIs	To assess MDR pathogens	Culture & susceptibility	<i>K. pneumoniae</i> vs. <i>A. baumannii</i>	60% resistant to amoxicillin; 50% resistant to gentamicin; maternal-fetal risk	MDR (amoxicillin, gentamicin)
Salman et al. [58]	Baghdad, Iraq	100	12%	<i>A. baumannii</i> + others	Pediatric UTI patients	To examine MDR prevalence	Bacterial ID & resistance profiling	MDR vs. non-MDR	MDR <i>A. baumannii</i> associated with prolonged hospital stays; 68% resistant to ciprofloxacin/gentamicin	High -lactam, ciprofloxacin, gentamicin resistance
Tamadonfar et al. [59]	Baghdad, Iraq	50 (in vitro)	100%	<i>A. baumannii</i>	Catheter-associated UTI isolates	To study adhesins in biofilms	Structural analysis	Biofilm vs. non-biofilm	Fibrinogen binding biofilm formation by 75%; key mechanism in catheter UTIs	MDR

Risk of bias within studies. A formal risk of bias assessment was not conducted because of the heterogeneity of study designs, which ranged from molecular laboratory investigations to small-scale clinical studies. Instead, methodological aspects such as sample size, study design, microbiological methodology, and completeness of reporting were considered narratively when interpreting findings.

Results of individual studies. The findings from the 11 included studies provide important insights into the role of *Acinetobacter baumannii* in UTIs. Alrifai et al. [49] reported a high prevalence of multidrug-resistant (MDR) *A. baumannii* in UTI patients, with resistance rates exceeding 70% for carbapenems and significant resistance also observed to fluoroquinolones and aminoglycosides, highlighting the urgent need for effective infection control. Dong et al. [50] demonstrated synergistic activity of ebselen combined with silver ions in both in vitro and in vivo models, where the combination inhibited biofilm formation and reduced bacterial colonies by 90% compared to 40% with ebselen alone, suggesting potential therapeutic value. AlYais and Al-Shammary [51] identified *A. baumannii* in both human UTI cases and local dairy samples, raising the possibility of zoonotic transmission, with resistance to β -lactams found in more than 80% of isolates and no significant difference between human and dairy strains. Kim et al. [52] identified resistance genes for carbapenems, tetracyclines, and aminoglycosides through whole-genome sequencing of an *A. baumannii* isolate, while phenotypic analysis revealed strong biofilm formation associated with chronic UTIs and increased resistance. Raheem Hassooni et al. [53] confirmed *A. baumannii* in 45% of UTI cases using PCR, with 75% of isolates resistant to carbapenems and high resistance also reported to β -lactams. Ahmed et al. [54] found that biofilm-forming *A. baumannii* strains in UTI patients were associated with elevated IL-6 levels, and some pharmaceutical compounds were able to reduce biofilm formation, indicating potential adjunctive therapies. Naqid et al. [55] identified *A. baumannii* as a significant uropathogen with high resistance to cephalosporins and aminoglycosides but sensitivity to tigecycline, while resistance to ceftriaxone exceeded 50%. Hussain et al. [56] reported extremely high levels of resistance in Iraqi isolates, with carbapenem resistance above 70% and high resistance to aminoglycosides, fluoroquinolones, and cephalosporins; polymyxins remained effective, emphasizing their role as last-resort antibiotics. Echendu et al. [57] observed MDR *A. baumannii* in urine samples from pregnant women, with 60% of isolates resistant to amoxicillin and 50% resistant to gentamicin, raising concerns for maternal and neonatal health. Salman et al. [58] reported high levels of MDR *A. baumannii* in children with UTIs, with 68% of isolates resistant to ciprofloxacin and gentamicin and a significant association between MDR infection and prolonged hospitalization. Finally, Tamadonfar et al. [59] investigated bacterial adhesins and found that fibrinogen binding increased biofilm formation by 75% in catheter-

associated isolates, suggesting a critical role of adhesins in resistance and persistence in catheter-associated UTIs.

Discussion. Summary of evidence. This systematic review synthesized data on the prevalence, resistance mechanisms, and clinical and molecular characteristics of *Acinetobacter baumannii* in UTIs. The findings highlight *A. baumannii* as a major uropathogen in both hospital and community settings, with particularly high prevalence in regions such as Iraq (Baghdad, Diyala, Duhok), South-East Nigeria, China, and South Korea. Across studies, MDR and XDR strains were consistently reported, underscoring the growing public health threat of this pathogen [49–59].

Comparison with existing knowledge. The reviewed studies are in line with global evidence showing that *A. baumannii* is highly resistant to carbapenems, aminoglycosides, fluoroquinolones, and β -lactams, while retaining susceptibility mainly to polymyxins and tigecycline. Similar to other reports, biofilm formation emerged as a critical factor in persistence and resistance, complicating eradication in catheter-associated infections. Genomic findings confirmed the presence of multiple resistance determinants, consistent with previous literature identifying *A. baumannii* as a “red alert” pathogen for healthcare systems. Importantly, several studies in this review extended knowledge by examining host–pathogen interactions, such as IL-6 responses [54], and by exploring novel therapeutic approaches, including ebselen combined with silver ions [50], which demonstrated strong synergistic antimicrobial and antibiofilm effects.

Strengths and limitations. This review is among the few to systematically compile recent evidence (2020–2025) on *A. baumannii* in UTIs, providing both clinical and molecular perspectives. The inclusion of studies from diverse regions adds value by highlighting geographic differences in resistance profiles. However, limitations must be acknowledged. Many studies had relatively small sample sizes, restricting generalizability. Several investigations focused on narrow laboratory outcomes rather than patient-level data, limiting clinical applicability. Geographic bias was also evident: most data originated from Iraq, with fewer studies from other regions, potentially underrepresenting global epidemiology. Finally, no formal risk of bias tool was applied due to heterogeneity in study designs, although methodological aspects such as study size, laboratory quality, and reporting were considered narratively.

Implications for clinical practice and policy. The findings have important implications for infection control and clinical management. High levels of carbapenem resistance (>70% in several studies [49, 56]) highlight the urgent need to preserve last-line antibiotics such as polymyxins through strict stewardship. The identification of MDR *A. baumannii* in vulnerable populations, including pregnant women [57] and children [58], underscores the need for targeted preventive strategies in high-risk groups. Surveillance systems should

be strengthened to monitor emerging resistance trends, particularly in regions where *A. baumannii* is endemic. At the policy level, ministries of health and international agencies must invest in antimicrobial stewardship programs, genomic monitoring, and development of therapeutic alternatives.

Future research directions. Further research is needed to expand geographic coverage and include larger, multicenter cohorts to better capture the epidemiology of *A. baumannii* UTIs. Clinical trials are essential to evaluate the safety and efficacy of novel or adjunctive therapies, such as ebselen–silver combinations [50], tigecycline, and anti-biofilm agents. More work is also required to clarify the role of host immune responses, such as IL-6 elevation in biofilm-forming infections [54], and to assess the clinical significance of adhesins in catheter-associated UTIs [59]. Integration of genomic data with clinical surveillance will be key to developing precision-targeted therapies and to slowing the spread of MDR and XDR strains.

Conclusions. MDR and XDR *A. baumannii* are increasingly recognized as major causes of urinary tract infections worldwide. The pathogen's complex resis-

tance mechanisms, including biofilm formation and genetic adaptability, combined with its high prevalence in vulnerable populations, pose a serious global health challenge. Enhanced surveillance, rational antibiotic use, and accelerated development of alternative therapies are urgently required to reduce the burden of *A. baumannii*-associated UTIs and improve patient outcomes.

Conflict of interest statement. The authors have no conflict of interest to declare.

Authors' contributions. Zainab Sadeq Ali, Raya Ezat Maroof, and Issam Jumaa Nasser contributed equally to the conception and design of the study, data collection, analysis, and interpretation. All authors were involved in drafting and critically revising the manuscript, approved the final version, and agree to be accountable for all aspects of the work.

Fundings. This research received no external funding.

Data availability statement. The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Reference

1. Sood A, Penna FJ, Eleswarapu S, Pucheril D, Weaver J, Abd-El-Barr AE, et al. Incidence, admission rates, and economic burden of pediatric emergency department visits for urinary tract infection: data from the nationwide emergency department sample, 2006 to 2011. *J Pediatr Urol.* 2015;11(5):246.e1-8. doi: 10.1016/j.jpurol.2014.10.005.
2. Al-Layla EA, Al-Taie AA, Haddad MF, Abdullah BA, Saadi AM. Molecular Detection of Asymptomatic Bacteriuria and its Bacteriophage from Adolescents in Mosul City/Iraq. *Journal of Bioscience and Applied Research.* 2024;10(3):504-17. doi: 10.21608/jbaar.2024.304756.1056.
3. Manepalli JG, Grossberg GT, Mueller C. Prevalence of delirium and urinary tract infection in a psychogeriatric unit. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1990;3(4):198-202. doi: 10.1177/089198879000300404.
4. Akobi OA, Inyinbor HE, Akobi EC, Emumwen EG, Ogedengbe SO, Uzoigwe EO, et al. Incidence of urinary tract infection among pregnant women attending antenatal clinic at Federal Medical Centre, Bida, Niger-State, North Central Nigeria. *Am J Infect Dis Microbiol.* 2015;2(2):34-38. doi: 10.12691/ajidm-2-2-2.
5. Madueke T, Singh N, Manchanda V. Control of multidrug-resistant gram-negative bacteria in low- and middle-income countries, high impact interventions without many resources. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23:216-218. doi: 10.1016/j.cmi.2017.02.034.
6. Okonko IO, Ijandipe LA, Ilusanya OA, Donbraye-Emmanuel OB, Ejembi J, Udeze AO, et al. Incidence of urinary tract infection (UTI) among pregnant women in Ibadan, South Western Nigeria. *Afr J Biotechnol.* 2009; 8(23): 6649-6657. doi: 10.4314/ajb.v8i23.66370.
7. Ayukekbong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017; 6:47. doi: 10.1186/s13756-017-0208-x.
8. Di Venanzio G, Flores-Mireles AL, Calix JJ, Haurat MF, Scott NE, Palmer LD, et al. Urinary tract colonization is enhanced by a plasmid that regulates uropathogenic *Acinetobacter baumannii* chromosomal genes. *Nat Commun.* 2019;10(1):2763. doi: 10.1038/s41467-019-10706-y.
9. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology.* 2015; 13(5):269-284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
10. Medina-Bombardó D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract.* 2011;12:111. doi: 10.1186/1471-2296-12-111.
11. Muhammad A, Khan SN, Ali N, Rehman MU, Ali I. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of uropathogens in outpatients at a tertiary care hospital. *New Microbes New Infect.* 2020;36:100716. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100716.

12. Sweileh WM, Al-Jabi SW, Zyoud SeH, Sawalha AF, Abu-Taha AS. Global research output in antimicrobial resistance among uropathogens: A bibliometric analysis (2002–2016). *J Glob Antimicrob Resist*.2018;13:104–114. doi: 10.1016/j.jgar.2017.11.017.
13. Yadav RS. Data analysis of COVID-2019 epidemic using machine learning methods: a case study of India. *Int J Inf Technol*.2020;12(4):1321–30. doi: 10.1007/s41870-020-00484-y.
14. Shirani K, Seydayi E, Boroujeni KS. Prevalence and antibiotic resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical specimens. *J Res Med Sci*.2019;24:103. doi: 10.4103/jrms.JRMS_634_18.
15. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-acquired urinary tract infection by *Escherichia coli* in the era of antibiotic resistance. *BioMed research international*. 2018; 2018(1):7656752. doi: 10.1155/2018/7656752.
16. Mishra MP, Sarangi R, Padhy RN. Prevalence of multidrug resistant uropathogenic bacteria in pediatric patients of a tertiary care hospital in eastern India. *J Infect Public Health*. 2016;9(3):308–14. doi: 10.1016/j.jiph.2015.10.002.
17. Salman HA, Venkatesh S, Senthilkumar R, Gnanesh Kumar BS, Ali AM. Determination of antibacterial activity and metabolite profile of *Ruta graveolens* against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. *J Llab Phys*. 2018;10:320–325. doi: 10.4103/JLP.JLP_160_17.
18. Khalawe Tektook N. Study the virulence factors and patterns of antibiotics resistance in *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitalized patients in Baghdad City. *Pak J Biotechnology*. [Internet].2018;15(1):19–23. Available from: <https://pjb.org/index.php/pjbt/article/view/100>.
19. Yakkala H, Samantarrai D, Gribskov M, Siddavattam D. Comparative genome analysis reveals niche-specific genome expansion in *Acinetobacter baumannii* strains. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218204. doi: 10.1371/journal.pone.0218204.
20. Cerqueira G, Peleg A. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *IUBMB Life*. 2011;63:1055–60. doi: 10.1002/iub.533.
21. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*.2008;21(3):538–82. doi: 10.1128/CMR.00058-07.
22. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman-Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis*.2005;11(1):22. doi: 10.3201/eid1101.040001.
23. Sehree MM, Al-Kaysi AM, Abdullah HN. A Developed Colorimetric Assay Using Unmodified Gold Nanoparticles for the Identification of *Acinetobacter baumannii* Isolates from Different Clinical Samples. *Baghdad Science Journal*. 2023;20(4):1228–41. doi: 10.21123/bsj.2023.6842.
24. Vila J, Martí S, Sanchez-Céspedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*.2007;59(6):1210–5. doi: 10.1093/jac/dkl509.
25. Cheng A, Chuang YC, Sun HY, Sheng WH, Yang CJ, Liao CH, et al. Excess mortality associated with colistin-tigecycline compared with colistin-carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: a multicenter prospective observational study. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1194–204. doi: 10.1097/CCM.0000000000000933.
26. Adams MD, Goglin K, Molyneaux N, Hujer KM, Lavender H, Jamison JJ, et al. Comparative genome sequence analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Bacteriol*.2008;190(24):8053–64. doi: 10.1128/JB.00834-08.
27. Berkowitz FE, Jerris RC. *Practical Medical Microbiology for Clinicians*. New York (US): John Wiley & Sons; 2016:468 p. doi:10.1002/9781119066767.
28. Cheesbrough M. *District Laboratory Practice in Tropical Countries*. 2nd ed. Part 1. Cambridge (UK): Cambridge University Press;2005:454p. doi:10.1017/CBO9780511581304.
29. Gherardi S. How the turn to practice may contribute to working life studies. *Old site of Nordic Journal of Working Life Studies*. 2015;5(3a):13–25. doi: 10.19154/njwls.v5i3a.4831.
30. Fontana C, Favaro M, Pelliccioni M, Pistoia ES, Favalli C. Use of the MicroSeq 500 16S rRNA gene-based sequencing for identification of bacterial isolates that commercial automated systems failed to identify correctly. *J Clin Microbiol*. 2005;43(2):615–9. doi: 10.1128/JCM.43.2.615-619.2005.
31. Brown NG, Horton LB, Huang W, Vongpunsawad S, Palzkill T. Analysis of the functional contributions of Asn233 in metallo- β -lactamase IMP-1. *Antimicrob Agents Chemother*.2011;55(12):5696–702. doi: 10.1128/AAC.00340-11.
32. Eze EC, Chenia HY, El Zowalaty ME. *Acinetobacter baumannii* biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. *Infect Drug Resist*. 2018; 11:2277–99. doi: 10.2147/IDR.S169894.
33. Obaid WA, Oudah IS. A Phenotypic and Molecular Study of Biofilm Production in *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Some Selected Hospital Wastewater Samples in Baghdad, Iraq. *Journal of Bioscience and Applied*

- Research.2024;10(3):302-17. doi: 10.21608/jbaar.2024.287403.1046.
34. *Guzman-Soto I, McTiernan C, Gonzalez-Gomez M, Ross A, Gupta K, Suuronen EJ, et al.* Mimicking biofilm formation and development: Recent progress in vitro and in vivo biofilm models. *iScience*. 2021;24(5):102443. doi: 10.1016/j.isci.2021.102443.
 35. *Sehree MM, Abdullah HN, Jasim AM.* Comparison of phenotypic and genotypic assays of biofilm formation in *A. baumannii* isolates based on gold standard method and related antibiotic resistance. *Gene Reports*.2022;27:101575. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101575.
 36. *Zhang Y, Wei J, Qiu Y, Niu C, Song Z, Yuan Y, Yue T.* Structure-dependent inhibition of *Stenotrophomonas maltophilia* by polyphenol and its impact on cell membrane. *Front Microbiol*.2019;10:2646. doi: 10.3389/fmicb.2019.02646.
 37. *Kang JL, Liu M, Liu X, Wu J, Li J.* Antibacterial activity of gallic acid against *Shigella flexneri* and its effect on biofilm formation by repressing *mdoH* gene expression. *Food Control*. 2018; 94:147-154. doi: 10.1016/j.foodcont.2018.07.011.
 38. *Singh JK, Adams FG, Brown MH.* Diversity and function of capsular polysaccharide in *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*.2019;9:3301. doi: 10.3389/fmicb.2018.03301.
 39. *Geisinger E, Isberg RR.* Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathog*.2015;11(11):e1004691. doi: 10.1371/journal.ppat.1004691.
 40. *Russo TA, Luke NR, Beanan JM, Olson R, Sauberman SL, MacDonald U, et al.* The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect Immun*.2010;78:3993-4000. doi: 10.1128/IAI.00366-10.
 41. *Gayoso CM, Mateos JS, Meindez JA, Fernandez-Puente P, Rumbo C, Tomais M.* Molecular mechanisms involved in the response to desiccation stress and persistence in *Acinetobacter baumannii*. *J Proteome Res*. 2013; 13:460–76. doi: 10.1021/pr400603f.
 42. *Wendt C, Dietze B, Dietz E, Rüden H.* Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol*.1997;35(6):1394-7. doi: 10.1128/jcm.35.6.1394-1397.1997.
 43. *Fishbain J, Peleg AY.* Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis*.2010;51(1):79-84. doi: 10.1086/653120.
 44. *Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR.* Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front Microbiol*.2019;10:539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539.
 45. *Falagas ME, Koletsis PK, Bliziotis IA.* The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pan-drug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*.2006;55(Pt12):1619-1629. doi: 10.1099/jmm.0.46747-0.
 46. *Olaitan AO, Morand S, Rolain JM.* Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol*.2014;5:643. doi: 10.3389/fmicb.2014.00643.
 47. *Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J.* Pharmacology of polymyxins: New insights into an 'old' class of antibiotics. *Future Microbiol*.2013;8(6):711-24. doi: 10.2217/fmb.13.39.
 48. *Domingues MM, Inácio RG, Raimundo JM, Martins M, Castanho MA, Santos NC.* Biophysical characterization of polymyxin B interaction with LPS aggregates and membrane model systems. *Peptide Science*.2012;98(4):338-44. doi: 10.1002/bip.22095.
 49. *Alrifai SB, Mahmood WS, Jasem NH.* Surveillance of Multidrug-resistant *Iraqibacter* Isolated from Patients with Urinary Tract Infection at a Baghdad Urology Center. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*.2022;5:753-59. doi: 10.26655/JMCHEMSCI.2022.5.9.
 50. *Dong C, Wang J, Chen H, Wang P, Zhou J, Zhao Y, Zou L.* Synergistic therapeutic efficacy of eb-selen and silver ions against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-induced urinary tract infections. *Metallomics*.2020;12(6):860-7. doi: 10.1039/d0mt00091d.
 51. *ALYais ZH, Al-Shammary AH.* Dynamic Patterns of *Acinetobacter baumannii* Recovered from Local Dairy Chain and Human UTI cases in Baghdad. *Diyala Journal for Veterinary Sciences*.2024;2(2):23-38. doi: 10.71375/djvs.2024.02202.
 52. *Kim M, Park J, Park W.* Genomic and phenotypic analyses of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* NCCP 16007 isolated from a patient with a urinary tract infection. *Virulence*. 2021;12(1):150-64. doi: 10.1080/21505594.2020.1867421.
 53. *Raheem Hassooni H, Ibrahim Ahmed R, M Alzubaidy Z, Hassan Alhusseiny A.* Isolation and Molecular Identification of *Acinetobacter baumannii* From Urinary Tract Infection in Diyala Province, Iraq. *Iran J Med Microbiol*.2024;18(3):200-208. doi: 10.30699/ijmm.18.3.200.
 54. *Ahmed MM, Khadum HE, Habeeb WH, Waheeb AI, Dali L, Khalf H.* Assessment of IL-6 and Evaluation of pharmaceutical compounds on biofilm forming-*Acinetobacter baumannii* isolated from patients with urinary tract infection. *Journal of Bioscience and Applied Research*.2024;10(4):666-77. doi: 10.21608/jbaar.2024.306707.1057.

55. *Naqid IA, Hussein NR, Balatay A, Saeed KA, Ahmed HA.* Antibiotic susceptibility patterns of uropathogens isolated from female patients with urinary tract infection in Duhok province, Iraq. *Jundishapur J Health Sci.*2020;12(3):e105146. doi: 10.5812/ijhs.105146.
56. *Hussain HF, Jafar NA, Alrifai AP.* The Antibigram Profile Of *A. Baumannii* Is Isolation From Patient With Uti In Iraq. *J. Pharm. Negat. Results.* 2022;13(08):1313-7. doi: 10.47750/pnr.2022.13.S8.162.
57. *Echendu MN, Ekuma UO, Ihenetu FC, Chikwendu CI, Nwabueze RN.* Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in urine samples of pregnant women in South-East, Nigeria. *Microbiol Res J Int.*2024;34(5):48-58. doi: 10.9734/mrji/2024/v34i51446.
58. *Salman HA, Alsallameh SM, Muhamad G, Taha Z.* Prevalence of multi-antibiotic resistant bacteria isolated from children with urinary tract infection from Baghdad, Iraq. *Microbiology and Biotechnology Letters.*2022;50(1):147-56. doi: 10.48022/mbi.2110.10011.
59. *Tamadonfar KO, Di Venanzio G, Pinkner JS, Dodson KW, Kalas V, Zimmerman MI, et al.* Structure–function correlates of fibrinogen binding by *Acinetobacter* adhesins critical in catheter-associated urinary tract infections. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2023;120(4):e2212694120. doi: 10.1073/pnas.2212694120.



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**S. P. Fomina**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.10

Metaphylaxis of urolithiasis: Focus on hypercalcemia

¹State Institution "O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Science of Ukraine," Kyiv, Ukraine

²State Non-Commercial Enterprise «National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Fomina S. Metaphylaxis of urolithiasis: Focus on hypercalcemia. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;3(87):95-107. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.10.

Abstract. The increase of urolithiasis prevalence in the world simultaneously with the spread of saving stone-removing technologies actualizes the problem of long-term postoperative management to prevent recurrence of the disease.

The aim of this study was to highlight international experience in preventive strategies for patients with a history of calcium-containing stones (calcium oxalates and phosphates) and to determine indications for the prescription of thiazides in hypercalciuria. It was sourced on the 2025 Guidelines of the European Association of Urologists, which emphasize the basic metabolic evaluation of the patient and the priority implementation of fluid balance control, adaptation of food models (with protein/sodium restriction) and lifestyle, and additional pharmacological component in case of calciuria above 320 mg or 8 mmol per day (thiazides). A spectrum of differential diagnoses and therapeutic measures depending on the level of calcium excretion presented. The peculiarities of the use of preventive strategies in the pediatric population have specified. The metabolic profile and urine pH analyzed as options of possible impact. The available data on the sedimentation zones of certain urine compounds (oxalates, phosphates, uric acid, cystine) and the possibilities of their correction are summarized and presented.

Key words: chronic kidney disease, nephrolithiasis, calcium-containing stones, stone-specific metabolic evaluation, recurrence prevention, thiazide, urine pH.

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

© S. Fomina, 2025.

Correspondence should be addressed to Svitlana Fomina: sfomina@meta.ua

Article history:

Received June 08, 2025

Received in revised form
August 01, 2025

Accepted August 02, 2025



© Фоміна С. П., 2025

УДК 616.61-003.7-07-084

С. П. Фоміна

Метафілактика сечокам'яної хвороби: акцент на гіперкальціурію

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

²Державне некомерційне підприємство «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України», Київ, Україна

Резюме. Зростання поширеності уролітіазу у світі одночасно з розширеним застосуванням щадних технологій видалення конкрементів актуалізує проблему відтермінованого післяопераційного ведення пацієнтів для запобігання рецидивам захворювання.

Метою даної роботи стало висвітлення міжнародного досвіду превентивних стратегій щодо пацієнтів з кальцій-місткими конкрементами в анамнезі (оксалати і фосфати кальцію) та визначення показань до призначення тіазидів при гіперкальціурії. За основу взято рекомендації Європейської асоціації урологів 2025 року, що акцентують увагу на базовій метаболічній оцінці пацієнта та першочерговому запровадженні контролю рідинного балансу, адаптації харчових моделей (з обмеженням білку/натрію) та стилю життя, а за кальціурії вище 320 мг або 8 ммоль за добу — підключенні додаткової фармакологічної складової (тіазидів). Представлено спектр диференціальних діагнозів та терапевтичні заходи залежно від рівня екскреції кальцію. Уточнено особливості використання превентивних стратегій в педіатричній популяції. Проаналізовано особливості метаболічного профілю та рН сечі як опцій можливого впливу. Узагальнено та наочно викладено наявні дані щодо зон седиментації окремих сполук, що визначають в сечі (оксалати, фосфати, сечова кислота, цистин) та можливості їх корекції.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, нефролітіаз, кальцій-місткі конкременти, конкремент-специфічна метаболічна оцінка, профілактика рецидиву, тіазид, рН сечі.

Сечокам'яну хворобу (СКХ) визнано найпоширенішою патологією сечової системи в світі зі зростаючим потенціалом [1-7]. Поширене застосування щадних технологій видалення конкрементів актуалізує проблему відтермінованого післяопераційного ведення пацієнтів для запобігання рецидивам захворювання. Найбільші темпи приросту захворювання фіксують в розвинених країнах — США, як країна з відкритими статистичними даними і вивіреною роками методологією їх збору, є в цьому випадку яскравим прикладом (табл. 1) [1-10].

Вектор змін стосується як дорослих, так і дітей, при тому, що частка важливої у віці до 18ти років генетичної складової як причини СКХ залишається практично незмінною, а включаються інші фактори, притаманні загальній популяції. Педіатричні пацієнти (до 10% всіх випадків СКХ) створюють додаткові проблеми як на етапі діагностики — далеко не всі клініцисти готові до зустрічі із СКХ у дитини віком 2-3 роки (реальної, а не за «ехо-позитивні включення 1-2 мм» при УЗД нирок), так і в

подальшому супроводі через вищі ризики рецидиву після видалення конкременту (див. табл. 1).

Метою даної роботи стало висвітлення міжнародного досвіду превентивних стратегій щодо пацієнтів з кальцій-місткими конкрементами в анамнезі (оксалати і фосфати кальцію) та визначення показань до призначення тіазидів при гіперкальціурії. За основу взято рекомендації Європейської асоціації урологів (European Association of Urology — EAU). В поновленому в 2025 році Керівництві по уролітіазу EAU додано інформацію по генетичним аспектам СКХ, однак його основа залишилась в попередній редакції з анонсом оприлюднення нового документу в 2026 році [11]. Значна частина настанови присвячена метафілактиці СКХ — попередженню рецидиву конкрементів. Важливе значення в оцінці перспектив пацієнта надано так званій базовій конкремент-специфічній метаболічній оцінці з визначенням метаболічного профілю сечі, аналогом якого в Україні є запроваджене два десятиріччя тому дослідження «транспорту солей», поєднане зі стандартним лабораторним моніторингом [7, 11, 12]. При формуванні переліку показників сечі спираються на de facto відому структуру конкрементів, найпоширенішими серед яких є оксалати та фосфати кальцію (табл. 2) [11].

Світлана Фоміна:
sfomina@meta.ua

Таблиця 1

Узагальнені дані щодо поширеності і ризиків СКХ

Характеристика	Популяція	
	дорослі	діти
Поширеність	*1980: 3.2%►2010: 8.8%►2018: 9.7%; довічний ризик: 20% чоловіків, 10% жінок	*1999: 18 на 100 000►2005-2016: 65 на 100 000; країни, що розвиваються: 15%
Передумови	«епідемії» ожиріння і цукрового діабету; харчові традиції; малорухливий спосіб життя; моногенні варіанти: 1-11%	генетично-детерміновані варіанти: 5-15% (моногенні варіанти у віці до 21 року: 12-30%); анатомічні особливості: 20%; фізіологічна гіперкальціурія в молодшому віці; скарги не конкретизовані або відсутні
Ризик рецидиву	5 років: 50%; 10 років: 80%	3 роки: 50%
Витрати на рік	*2000: ≈3 млрд дол►2006: ≈10 млрд дол.	*2009: вартість однієї госпіталізації при СКХ (медіана) – 13 922 дол, за рік загалом – 229 млн дол.

Примітка. *США.

Таблиця 2

Обсяг базового обстеження пацієнтів після видалення конкремента

	Конкремент	
	оксалат кальцію	фосфат кальцію
Біохімія крові	креатинін; натрій, калій, хлорид; іонізований кальцій (або загальний кальцій і альбумін; при гіперкальциемії – додатково паратгормон і вітамін D), фосфор, сечова кислота	
Метаболічний профіль сечі	діурез, pH, питома вага, кальцій, оксалат, сечова кислота, цитрат	
	натрій, магній	фосфор

Як представник нефрологічної спільноти автор рекомендує включити в базове обстеження пацієнта визначення цистатина С в сироватці, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації та дослідження альбуміна/креатиніна сечі згідно рекомендацій KDIGO [13].

Настанови EAU 2025 і педіатричного Міжнародного альянсу 2024 (International Alliance of

Urolithiasis: guidelines on the management of pediatric urolithiasis) акцентують увагу на основних компонентах (аналітах) сечі, які задіяні в ризиках формування конкременту (табл. 3) [4, 11]. Деякі дослідники рекомендують розширити перелік складових, зокрема визначати вміст в сечі аміаку, сульфату, сечовини [5].

Таблиця 3

Базовий метаболічний профіль сечі: добова екскреція основних аналітів

Характеристика		Клінічна група		
		діти		дорослі
Кальцій		<0.1 ммоль/кг	<4 мг/кг	<5 ммоль
Цитрат	хлопчики	>1.9 ммоль/1.73 м ²	>365 мг/1.73 м ²	>1.7 ммоль
	дівчатка	>1.6 ммоль/1.73 м ²	>310 мг/1.73 м ²	>1.9 ммоль
Цистин	<10 років	<55 мкмоль/1.73 м ²	<13 мг/1.73 м ²	<0.8 ммоль (800 мкмоль)
	>10 років	<200 мкмоль/1.73 м ²	<48 мг/1.73 м ²	
Оксалати	<1 рік	<70 мкмоль/кг	<13 мг/кг	<0.5 ммоль
	інші	<0.5 ммоль/1.73 м ²	<45 мг/1.73 м ²	
Урати	1-5 років	<65 мкмоль/кг	<11 мг/кг	<4 (5) ммоль (4000 мкмоль)
	>5 років	<55 мкмоль/кг	<9.3 мг/кг	
Магній		>0.04 ммоль/кг	>0.8 мг/кг	>3 ммоль
Фосфат	<3 місяці	<3.3 ммоль/л	<313.4 мг/л	<35 ммоль
	3-6 місяців	<2.6 ммоль/л	<247 мг/л	
	>6-24 місяці	не уточнено		
	>2 роки	<2.44 ммоль/л	<231.7 мг/л	

Референтні значення є лише пропозицією, оскільки вони зумовлені стандартизацією конкретної лабораторії (досить оглянути представлені в Україні приватні лабораторії з метаболічним профілем сечі чи «транспорту солей» в портфолію) та мають популяційні відмінності (залежать від харчових традицій регіону і сім'ї, від статі, відрізняються географічно). Вікові особливості, особливо актуальні для педіатрії, взагалі знаходяться поза

увагою закладів, що надають лабораторні послуги в цій сфері (рис. 1) (адаптовано: [4, 5, 14]). Співвіднесення вмісту аналітів з рівнем креатиніну об'єктивує результат, оскільки надає інформацію про адекватність збору сечі (за виключенням випадків з аномальною м'язовою масою) [5, 15]. Рівень оксалурії у дитини віком до 2х років і кальциурії – у віці до 5ти років показово виходить за межі прийнятих норм (див. рис. 1).

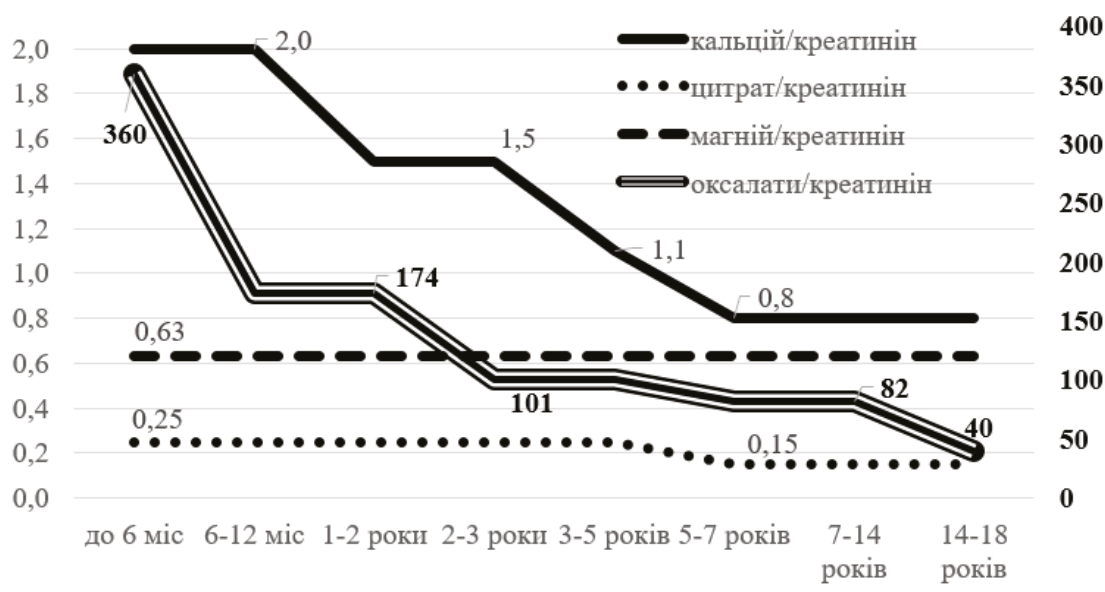


Рис. 1. Вміст окремих складових метаболічного профілю сечі з урахуванням віку дитини (верхня межа показника в разовій порції сечі, співвіднесена з рівнем креатиніну, моль/моль).

В педіатричній практиці також наголошують на доцільності використання розрахунку вмісту аналітів на площу поверхні тіла або вагу дитини (див. табл. 3).

Обов'язковими передумовами для лабораторного тестування після хірургічного чи спонтанного видалення конкремента є часовий проміжок в 3-8 тижнів, відсутність катетера, обструкції, інфекції сечових шляхів, дотримання звичайної дієти [11].

Первинно і в ідеалі дослідження метаболічного профілю сечі передбачало аналіз добової порції (зі збереженням її в процесі збору при температурі $<8^{\circ}\text{C}$) у дорослих, у дітей – можлива разова порція [5, 11]. Але 24 години збору для багатьох пацієнтів з різних причин виявились складним процесом. Тому клініцисти часто змушені говорити про разову (чи спотову) порцію сечі, хоча консенсусу щодо симетричності заміни поки немає [9, 11].

Певної об'єктивізації результатів в такому разі сприяє серія дослідження: за EAU 2025 дослідження сечі виконують мінімум двічі поспіль в

два непослідовні дні, з повтором через 3-6 місяців після модифікації супроводу. В цілому моніторинг метаболічного профілю немає жорстких термінів та частоти досліджень і спирається на думку клініциста.

Кальцій-місткі конкременти (оксалати і фосфати кальцію) складають понад 80% випадків СКХ [7]. Загроза нового епізоду захворювання після видалення конкременту зростає при перенасиченні сечі певними аналітами, серед яких найбільш вагомою складовою визнано гіперкальциурію [5]. Навіть незначна постійна екскреція кальцію поза референтних значень ($>150\text{--}200\text{ мг/доба}$ або $4\text{--}5\text{ ммоль/доба}$) збільшує ризики нуклеації і формування нерозчинних структур [1, 7, 9]. Перший крок в зменшенні рівня кальциурії і попередженні рецидиву кальцій-місткого конкременту (не залежно від етіології) є дотримання базової стратегії по корекції питного режиму, харчування, стилю життя, які є визнаними модифікованими факторами ризику прогресування ХХН і СКХ зокрема (табл. 4).

Таблиця 4

Загальні заходи базової стратегії метафілактики СКХ

Компонент	EAU 2025 [11]	Педіатричні аспекти [4, 9]
Рідинне навантаження	пити не менше 2.5-3.0 л/доба, перевага — воді (сильна рекомендація); рівномірний розподіл випитого протягом доби; цільовий діурез 2.0-2.5 л (орієнтуватись на питому вагу сечі — мета: <1.010)	немовлята: грудне вигодовування може зменшити конкремент та ризик конкременту; пити не менше 1.5-2.0 л/м ² (цільового споживання води досягають 15-25% дітей); добове споживання рідини більше за цільовий діурез на ≈50%; додатково пити вночі для рівномірного розподілу навантаження; цільовий діурез ≥35 мл/кг або: вік <1 року - ≥0.75, 1-5 років - ≥1.0, 5-10 років - ≥1.5, старше 10 років - ≥2.0 л; нагадування про сечопуск
	крім води, доведено корисний ефект від соків, що містять цитрат або бікарбонат.	
Харчовий баланс	збалансоване харчування, збагачене овочами та клітковиною, з обмеженням тваринного білку (0.8-1.0 г/кг/доба); уникати надмірного споживання вітамінних добавок; не обмежувати вміст кальцію (1-1.2 г/доба), але зменшити споживання харчової солі (4-5 мг/доба)	збільшення фруктів та овочів в раціоні (містять калій та цитрат, що пригнічують утворення конкрементів); обережно з обмеженням білку через вплив на ріст та розвиток (фізіологічні потреби в білку здорової дитини з урахуванням віку: до 6 місяців — 1.5, 7-12 місяців — 1.2, 1-3 роки — 1.05, 4-13 років — 0.95, 14-18 років — 0.85 г/кг); обмеження харчової солі (дієта «без додавання солі», орієнтовно: до 1.2 г/доба для віку 4-8 років, 1.5 г/доба — старшим)
	перегляд моделі харчування: у промислово розвинених країнах 75% солі в раціоні надходить із доданої в оброблену їжу (надлишок натрію посилює конкуренцію з кальцієм за пасивну реабсорбцію в каналах, що призводить до збільшення екскреції кальцію); не обмежувати кальцій (а при кишковій гіпероксалурії - збільшити: додаткове навантаження під час їжі допомагає зв'язувати кишкову фракцію оксалату); надмірне споживання білкової їжі провокує ацидоз, при якому росте рівень іонізованого кальцію сироватки (за рахунок вивільнення з кісток) і, відповідно, кальциурія; уникати продуктів з високим вмістом жирів (ліпіди зв'язують кишковорозчинний кальцій і сприяють засвоєнню оксалатів)	
Стиль життя	прагнути нормальної ваги; адекватна фізична активність з контролем надмірної втрати рідини; зменшення вживання алкоголю, газованих напоїв та калорійних рідин	відповідно віку

На відміну від загальної популяції узгоджені (консенсусні) підходи до пацієнтів дитячого віку наразі відсутні — немає конкретного методу оцінки гідратаційного статусу дитини, значно різняться рекомендації по віковим нормам споживання певних речовин. В табл. 4 наведено найбільш аргументовані цільові значення харчового навантаження та діурезу для метафілактики СКХ в педіатрії.

Зазначених в табл. 4. простих і зрозумілих заходів насправді багатьом важко дотримуватись, а тим більш тривало. Свої аргументи «за» і «проти» знаходять як старші пацієнти, так і молодші в різні періоди дитячого віку. Постійне нагадування, що

рідинне навантаження веде до зменшення ризику повернення СКХ (рівень доказів 1a), має стати правилом [11, 15]. Але не можна забувати про ризики гіпергідратації при певних нозологіях з порушеною водовидільною функцією нирок, при хронічній хворобі нирок (ХХН) 3-5 стадії.

На жаль для харчових моделей сучасності характерний високий рівень споживання кислої їжі (оброблені продукти, високий вміст тваринного білку і солі), що призводить до так званого «харчового стресу» з метаболічним ацидозом і наступним «включенням» ланцюга «зростання рівню іонізованого кальцію в сироватці»-«зростання рівня кальцію в сечі» [4, 5, 9, 17, 18, 19, 20].

Ті пацієнти, які зберігають постійну гіперкальціурію на фоні дотримання базової стратегії (див. табл. 4), потребують додаткових превентивних заходів, один із — призначення тіазидів (найбільш поширених в світі засобів з цільовою аудиторією «гіпертонія»). Перші публікації про зменшення рівня кальциурії на фоні прийому тіазидів з'явилися ще в 1959 році, а невдовзі — і перші пропозиції цілеспрямованого перепрофілювання цього класу лікарських засобів (розкриття потенціалу і визначення нових клінічних показань) з використанням їх для попередження рецидиву кальцій-містких конкрементів [21].

Відомо, що кальцій фільтрується в клубочках, а далі частково реабсорбується в проксимальних канальцях. Основна мішень тіазидів — дистальні канальці (через котранспортер $\text{Na}^+/\text{C}-\text{NCC}$ (SLC12A3)), однак через неуточнені сьогодні до

кінця механізми (можливо через спричинену гіповолемію) ці лікарські засоби (тіазиди та тіазидоподібні діуретики) збільшують реабсорбцію кальцію в проксимальних канальцях і сприяють зменшенню його екскреції із сечею [1, 5, 17]. Нейтралізує чи зменшує гіпокальциурічний ефект діуретиків надлишкове споживання натрію (харчова сіль) та/або гіпокаліємія (сприяє зменшенню екскреції цитрату з сечею та запуску додаткових механізмів втрати кальцію).

За останні 40 років з'явилося безліч досліджень і публікацій щодо доцільності тіазидів при СКХ з неоднозначним рекомендаціями в діапазоні «такні-можливо». Висновки окремих з них представлено в табл. 5 (зазначені роботи були спрямовані на висвітлення проблем не завжди пов'язаних саме з ефективністю терапії, в узагальненні наведено ті результати, що з точки зору автора є актуальними).

Таблиця 5

Окремі публікації 2022-2024 років, що формують доказову базу по застосуванню тіазидів для метафілактики СКХ

Країна, рік публікації	Особливості дизайну	Узагальнені висновки
Швейцарія 2023 (NOSTONE) [22]	проспективне мультицентрове плацебо-контрольоване дослідження з подвійним засліпленням; період 2017-2022 роки; вік >18 років; n=416; конкременти — кальцію оксалат, кальцію фосфат або змішані; терапевтичні групи — гідрохлоротіазид 12.5, 25 або 50 мг, плацебо	переваг тіазиду у запобіганні рецидиву СКХ не виявлено; терапія спряла зниженню рівня кальцію в сечі на 9-17% незалежно від дози; побічні ефекти (діабет, подагра, гіпокаліємія, уповільнення ШКФ) були більш частими на фоні тіазидів; рецидив СКХ документовано в 49-59% випадків протягом 3 років (АЛЕ: при вищих дозах тіазиду відмічено меншу кількість рецидивів за КТ: плацебо — 49%, 12.5 мг - 45%, 25 мг - 32%, 50 мг — 34%)
США 2024 [6]	ретроспективне одноцентрове когортне пролонговане дослідження; період 2010-2012 роки; вік >18 років; n=85; без інфекції сечової системи; конкременти — кальцію оксалат і кальцію фосфат; гідрохлоротіазид 25-50 мг	визначення метаболічного профілю добової сечі має обмежене значення через: складно збирати пацієнту, складно інтерпретувати клініцисту, не покриває страховий поліс; ефект терапії може бути відтермінованим і проявлятися лише через 5 років
США 2024 [23]	епідеміологічне дослідження — аналіз клінічної бази даних приватних страхових компаній; період 2008-2018 роки; вік >18 років; n=2 767; тип конкременту і доза тіазидів не уточнена	поширені побічні ефекти: 34% випадків, в тому числі - гіперкальцемія 2.3%, гіпокаліємія 6.0%, гіперглікемія або діабет 17%

Продовження таблиці 5

Країна, рік публікації	Особливості дизайну	Узагальнені висновки
США 2024 [24]	епідеміологічне дослідження — аналіз клінічної бази даних лабораторної корпорації і центру медичної допомоги; період 2011-2018 роки; літні пацієнти; n=624; гіперкальциурія після видалення конкременту, що призвела до симптоматичного конкрементоутворення за 4 роки; різні дози тіазидів (хлорталідон-індапамід-гідрохлоротіазид)	збільшення дози тіазидів сприяло більшому зниженню рівня кальцію сечі (дозозалежний ефект?) і, відповідно — зменшенню симптоматичного конкрементоутворення
Швейцарія 2024 [1]	мета-аналіз: NOSTONE і три плацебо-контрольовані дослідження 1982-1988 років; вік >18 років	монотерапія тіазидами не має переваги над плацебо у запобіганні рецидиву кальцій-містких конкрементів у нирках; існують лише теоретичні міркування та немає надійних даних щодо ефективності тіазидів
США 2024 [25]	мета-аналізи і огляди [27, 28, 29, 30]; вік >18 років	при гіперкальциурії існують контрольовані докази зменшення КТ-рецидивів СКХ при терапії тіазидами; тіазиди тривалої дії ймовірно більш ефективні в метафілактиці; одночасно обов'язкове дотримання режимних заходів (обмеження харчової солі — орієнтуватись на екскрецію натрію сечі <2.5 г/доба; збільшення рідинного навантаження); за відсутності ефекту від іншого лікування призначення тіазиду доцільно і при нормокальциурії; терапія потребує попереднього обговорення ризиків з пацієнтом
Італія 2024 [26]	огляд літератури та зовнішній аналіз результатів NOSTONE (технологія «cutting edge»); вік >18 років;	тіазиди доцільно використовувати для профілактики рецидивів як при гіперкальциурії, так і при нормокальциурії за відсутності ефекту від нефармакологічних заходів; призначення тіазидів потребує ретельної оцінки співвідношення ризику і користі; можливо вищі дози (100 мг або 50 мг x 2) або пролонговані лікарські форми здатні змінити наслідки (покращити?)
Румунія 2022 [9]	огляд літератури; педіатричні популяції	тіазид може покращити результат при гіперкальциурії та відсутності ефекту від обмеження харчового натрію; рекомендована доза гідрохлоротіазиду: 1-2 мг/кг/доба; можливе одночасне призначення амілориду (дозволяє уникнути гіпокаліємії та має додатковий гіпокальциуричний ефект) або цитрату калію (у немовлят і молодших пацієнтів: 2-3 мекв/кг/доба, у старших за віком дітей: 30-80 мекв/доба)

Примітки. СКХ сечокам'яна хвороба; КТ комп'ютерна томографія; ШКФ швидкість клубочкової фільтрації.

Результати NOSTONE [22] поставили під сумнів ефективність тіазидів з профілактичною метою і викликали бурхливу реакцію у опонентів. Спеціалісти із СКХ наголошують на окремих моментах дизайну дослідження, що могли вплинути на кінцевий результат, зокрема: не уточнено тип оксалату кальцію (моногідрат набагато більше залежить від оксалату, ніж дигідрат); поріг гіперкальціурії визначено як 200 мг/доба, що менше прийнятої величини (320 мг/доба), але й з таким показником кількість включених в дослідження осіб не домінувала (59-66% залежно від групи); тіазид приймали один раз на добу при тому, що його період напіввиведення становить від 6 до 15 годин (хоча справедливо відмічено, що фармакодинамічна відповідь набагато довша); низька прихильність до лікування за оцінкою самих пацієнтів – до чверті в кожній групі забували випити таблетки, значна частка не дотримувалась дієти, в тому числі по споживанню харчової солі, що зменшило ефект (екскреція натрію із сечею становила >170 ммоль/доба) [27-31]. Наведені аргументи проти абсолютизації висновків NOSTONE виглядають більш ніж переконливо, однак дослідники продовжують наполягати, що отримана картина впливу гідрохлоротіазиду «неупереджена та неспотворена» з огляду на надійний дизайн [28].

Можливо саме через дебати по результатах NOSTONE виникла затримка в обмеженому повновленні EAU 2025 з анонсом на 2026 рік, бо в настанові не згадано про це дослідження і відсутні рекомендації по зміні існуючої парадигми щодо тіазидів, що впливає з висновків NOSTONE [11].

Водночас все активніше йде обговорення і напруження доказової бази по застосуванню тіазидів при нормальних рівнях екскреції кальцію (після ретельної оцінки співвідношення ризику і користі) [25, 26]. Все більше авторів підтримують думку про доцільність застосування вищих доз тіазидів, ніж прийнято сьогодні, або комбінації тіазиду і амлодіду (див. табл. 4) [9, 26]. Жодне з доказових джерел не конкретизує чи обмежує тривалість призначення зазначених лікарських засобів, вочевидь залишаючи визначення термінів на розсуд клініциста залежно від досягнутого ефекту та побічних дій.

Широкі дебати свідчать, що формування доказової бази в цій області медицини продовжується. Однак натепер настанова з уролітіазу EAU 2025 залишається регламентуючим документом, що визнає тіазиди надважливим компонентом профілактичної фармакологічної стратегії – preventive pharmacological therapy (PPT) [11]. Тіазиди змен-

шують кальциурію (рівень доказів 1a), їх призначення рекомендовано (сильна рекомендація) при кальциурії більше 320 мг/добу (8 ммоль/доба) у осіб зі згадкою про кальцій-місткий конкремент в анамнезі (кальцію оксалат чи кальцію фосфат). Доза тіазиду (гідрохлоротіазиду) у дорослих становить 25-50 мг/доба, у дітей – 0.5-1 мг/кг/доба (за іншими джерелами – 1-2 мг/кг [9], але не більше 50 мг). В педіатрії рекомендують використовувати саме тіазиди, інші лікарські засоби розглядають тільки для дорослих (دوزи: індапамід 1.5-2.5 мг/доба, хлорталідон 25-100 мг/доба) [11]. Препарати протипоказані при раку шкіри [11], а серед поширених чи складних для корекції побічних ефектів, до яких треба бути готовими – гіпотензія, діабет, гіперурікемія, гіпокаліємія, гіпоцитратурія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперхолестеринемія, фоточутливість, тромбоцитопенія, панкреатит [1, 4, 11, 16, 32].

Тіазидоподібні діуретики визнані більш потужними, вони мають триваліший період напіввиведення і, можливо, є більш ефективними, однак якісна доказова база по ним ще не напрацьована [1]. Дослідження по порівнянню цих лікарських засобів було розпочато тільки минулого року (<https://cdek.pharmacy.purdue.edu/trial/NCT06111885>).

До найбільш поширених кальцій-містких конкрементів відносять оксалати кальцію (з них моногідрат кальцію оксалат є найчастішим та найміцнішим) [7]. Супровід пацієнта після видалення каменю оксалату кальцію потребує уточнення причини СКХ та з відповідною корекцією (рис. 2). Призначення тіазидів є обов'язковим при кальциурії >320 мг/добу (сильна рекомендація) [11].

Фосфат кальцію найчастіше представлено одним з двох варіантів – карбоапатитом або брушитом, що різняться як зоною седиментації (карбоапатит: рН сечі >6.8; брушит: рН сечі 6.5-6.8), так і клінічними характеристиками [2]. Зокрема карбоапатит пов'язаний з інфекцією сечової системи, а у брушиту такий зв'язок відсутній, але формування останнього значно більше залежить від високого рівня кальцію і супроводжується фосфатурією (>35 ммоль/доба). Причини утворення фосфату кальцію різноманітні і EAU 2025 спрямовують на виключення найчастіших з них, що потребують спеціальних втручання – гіперпаратиреозу чи нирково-тубулярного ацидозу (1 тип) (рис. 3). В будь-якому випадку наявність гіперкальциурії вище зазначеного порогу (8 ммоль/доба) є показанням до призначення тіазидів (рівень доказів 1a) [11].

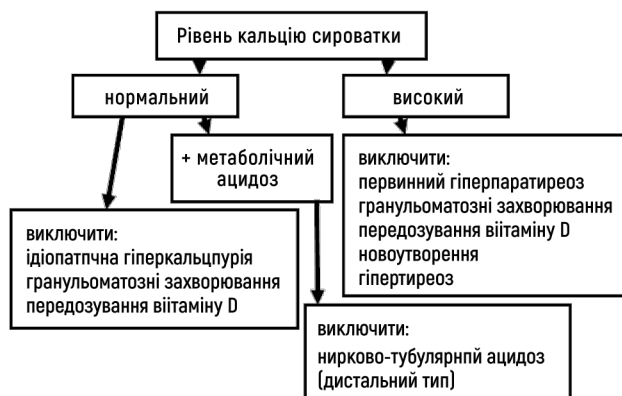
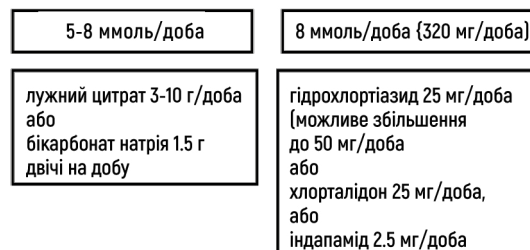
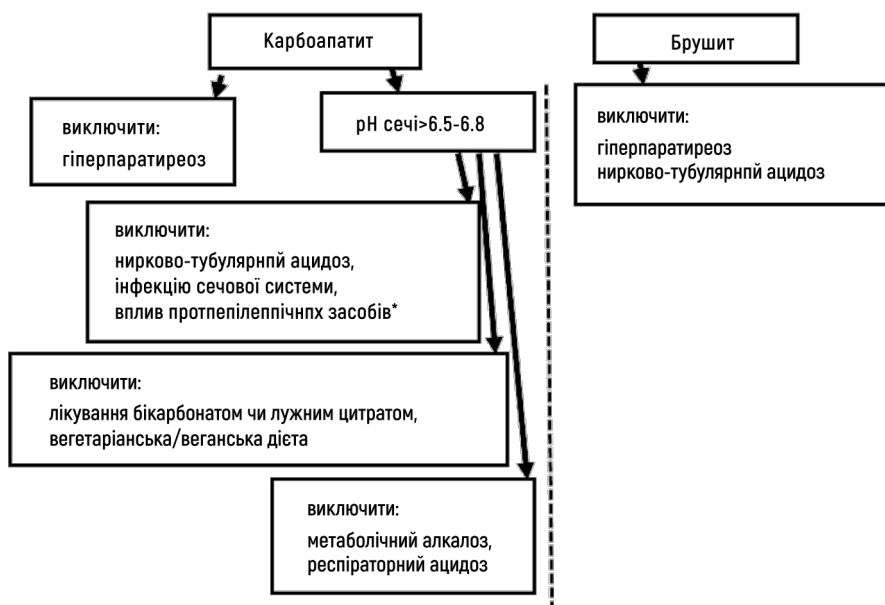
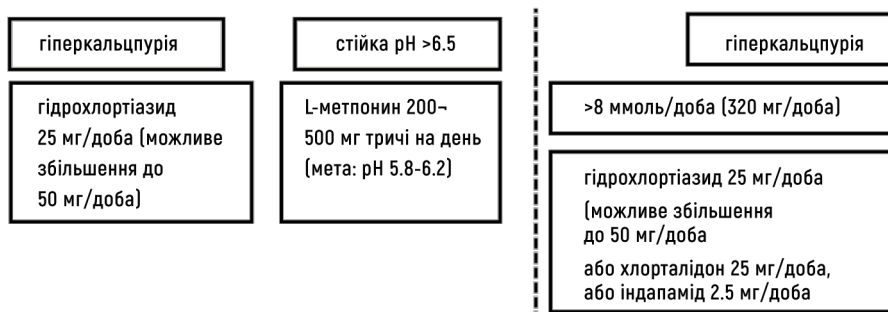
А. Визначити**Б. Корекція залежно від рівню екскреції кальцію**

Рис. 2. Пацієнт з конкрементом оксалата кальцію в анамнезі: спектр диференціальних діагнозів (А) та терапевтичні заходи залежно від рівня екскреції кальцію (Б) (адаптовано [11]).

А. Визначити**Б. Корекція**

Примітка. *ацетазоламід, топірамат, зонісамід.

Рис. 3. Пацієнт з конкрементом фосфату кальцію в анамнезі: спектр диференціальних діагнозів (А) та терапевтичні заходи залежно від рівня pH сечі та екскреції кальцію (Б) (адаптовано [11]).

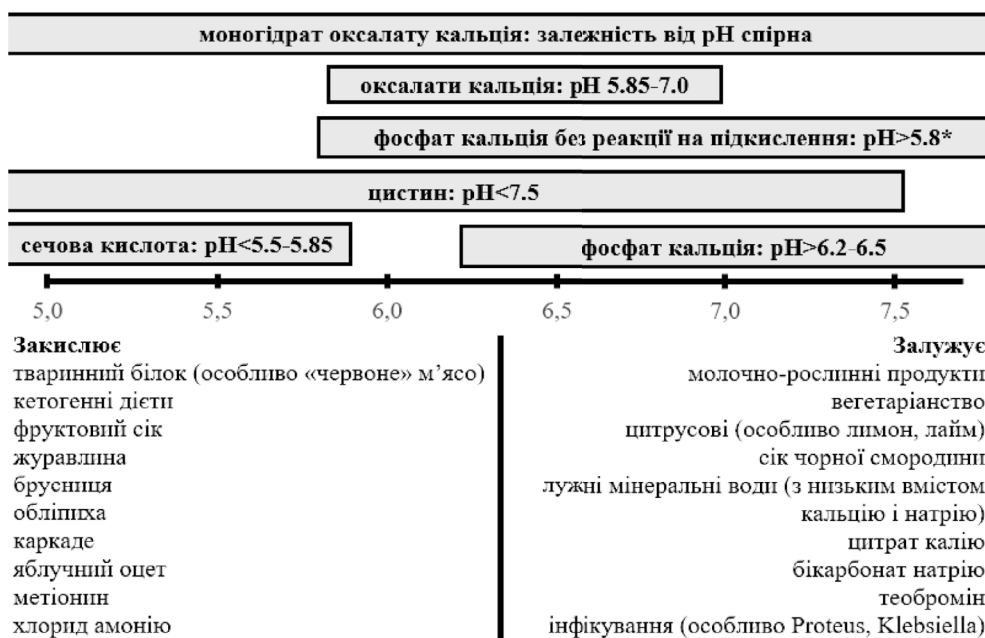
Згадка про видалення буршиту в анамнезі за замовчуванням передбачає високий рівень екскреції кальцію і потребує відповідної корекції — застосування базової стратегії метафілактики СКХ (див. табл. 4) і призначення тiazидів (сильна рекомендація) [11].

Прийом тiazиду покращує прогноз по конкрементоутворенню і у пацієнтів з нирково-тубулярним ацидозом в складі комплексної терапії за умови гіперкальциурії (той самий поріг: >320 мг/доба; рівень доказів 1a, сильна рекомендація) [11].

Серед інших генетично детермінованих станів з кальцій-місткими конкрементами сьогодні доказова база по ефективності тiazидів напрацьована тільки при хворобі Дента (гіпофосфатемічний рахіт, х-зчеплений рецесивний тип успадкування), де дотримуються загальних принципів їх призначення (кальциурія >320 мг/доба) [4, 11].

У всіх випадках застосування тiazидів продовжують дотримуватися базової профілактичної стратегії щодо рідинного і харчового режимів, стилю життя (див. табл. 4). Ігнорування якоїсь зі складових стратегій нівелює потенційні профілактичні ефекти цього класу лікарських засобів, збільшуючи ризики, пов'язані з побічними ефектами.

Додатковою точкою впливу на утворення конкрементів в разі перенасичення сечі певними кристалами є спроба уникнути сприятливих умов для формування нового нерозчинного комплексу за допомогою виходу із відповідних зон седиментації (кристалізації). Корекція рН сечі з урахуванням знань про склад попереднього конкремента здатна значно зменшити ризики рецидиву. Для полегшення використання в клінічній практиці ми узагальнили дані літератури і спрощено візуалізували зони кристалізації для найбільш частих варіантів конкрементів (рис. 4) [5, 8, 9, 15, 17-19, 32].



Примітка. *виключити нирково-тубулярний ацидоз.

Рис. 4. Зони седиментації (рН сечі) для окремих конкременто-утворюючих сполук та опції корекції.

Як вже було зазначено вище, рН>6.2 створює ризики для формування фосфату кальцію; резистентна до корекції рН>5.8 і гіперкальциурія може виявитись ознакою нирково-тубулярного ацидозу. Визначені зони седиментації для сечової кислоти, цистину. Ситуація складніша для оксалату кальцію — крім того, що в більшості випадків він починає формуватись при стандартній для здорової людини реакції сечі, один з варіантів — моногідрат — практично не залежить від реакції середовища, що ускладнює його супровід [5, 17]. Відповідно залуження різного ступеню ефективно для профілактики при перенасиченні сечі сечовою кислотою, цистином, оксалатом кальцію, закислення — при фосфатах кальцію (див. рис. 4).

На жаль обмеження в оцінці рН сечі накладає застосований метод дослідження — використання тест-смужок, широко розповсюджених сьогодні через цінову політику і доступність, може давати похибку до 0.4-0.5 одиниць (порівняно з даними рН-метра), що в певних випадках є критичним для прийняття клінічного рішення [15, 17]. Важливими для достовірності результату є моменти зберігання зразка (досліджують свіжозібрану сечу або зразок, що зберігався в одноразовому шприці без доступу повітря при температурі +4С не більше доби — контакт з повітрям, а саме з вуглекислим газом, спотворює результат, особливо коли очікують рН≥6.0) [2, 18]. Високий рН сечі може бути тимчасовим наслідком рідинного навантаження або прийому

іжі, тому доцільно збирати зразки для дослідження після ночі (рідинне обмеження) та натще [15, 17]. Постійні значення рН за межами 5.5-7.0 скеровують на певні підозри не тільки по конкрементотворенню, а і по бактеріальному забрудненню або інфекції сечових шляхів (рН >7.0), метаболічному ацидозу (рН < 5.5) [11].

Узагальнюючи наявну доказову базу і неоднозначні висновки окремих досліджень по метафілактиці СКХ у пацієнтів з гіперкальциурією ми рекомендуємо в клінічній практиці спиратись на положення та клінічні рішення, що вже не викликають дебатів (табл. 6, див. рис. 4).

Таблиця 6

Метафілактика СКХ - гіперкальциурія: take home points

Дослідження метаболічного профілю сечі після видалення конкремента (хірургічного чи спонтанного) проводять: не раніше, ніж через 3-8 тижні за умови відсутності катетера, обструкції та/чи інфекції сечових шляхів; на фоні звичного харчування (без спеціальних дієтичних обмежень).
Кальциурія: є постійним фактором ризику утворення кальцій-містких конкрементів (оксалату чи фосфату) вже при рівні >150–200 мг/доба (4-5 ммоль/доба); потребує призначення тіазиду при рівні >320 мг/доба (8 ммоль/доба).
Тіазид: ефективний при гіперкальциурії >320 мг/доба (8 ммоль/доба); потребує одночасного дотримання режимних заходів (рідинного навантаження), адаптації моделі харчування (обмеження тваринного білка і харчової солі) та стилю життя; призначають за наявності в анамнезі конкременту (оксалату чи фосфату кальцію), а також певних генетично-обумовлених станах (нирково-тубулярному ацидозі, хворобі Дента).

Сподіваємось, що представлений матеріал розширить знання клініцистів щодо супроводу зазначеної категорії пацієнтів, допоможе краще орієнтуватись в оцінці метаболічного профілю сечі і актуальних профілактичних стратегіях, сприятиме покращенню відтермінованих наслідків після видалення кальцій-містких конкрементів. І, безперечно, впевнені в тому, що висновки дослідників, дискусії, точки зору експертів, які частково наведені в публікації, рано чи пізно викристалізуються в якісну доказову базу багаторівневого процесу попередження рецидивів СКХ.

Декларація етики. Дизайн роботи не передбачав схвалення комісії з питань біоетики.

Конфлікт інтересів. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів. Авторка самостійно виконала усі етапи роботи: розробку концепції, збирання та аналіз даних, підготовку рукопису.

Джерела фінансування. Робота виконана за власні кошти автора.

Подяка: глибока вдячність Желтовській Наталі Ігорівні, к. біол. н., провідному науковому співробітнику відділу сечокам'яної хвороби ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», знання і ентузіазм якої спонукали автора до вивчення теми метафілактики СКХ та ініціації даної публікації.

Література (References).

1. Bargagli M, Trelle S, Bonny O, Fuster DG. Thiazides for kidney stone recurrence prevention. *Curr Opin Nephrol Hypertens*.2024;33(4):427-32. doi: 10.1097/MNH.0000000000000990.
2. Porto BC, Terada BD, Gon alves FG, Hobaica NC, Passerotti CC, Artifon EL, et al. Thiazide diuretics for preventing calcium oxalate recurrent kidney stones: an updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Minerva Urol Nephrol*.2025;77(3):298-307. doi: 10.23736/S2724-6051.25.05903-8.
3. Best Practice Patient information Kidney stones. BMJ [Internet]. [Last published: Apr 17, 2023]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/patient-leaflets/en-gb/html/1547948092238/Kidney%20stones>.
4. Zeng G, Zhu W, Somani B, Choong S, Straub M, Marocco MV, et al. International Alliance of Urolithiasis (IAU) guidelines on the management of pediatric urolithiasis. *Urolithiasis*.2024;52(1):124. doi: 10.1007/s00240-024-01621-z.
5. Smeulders N, Cho A, Alshaiban A, Read K, Fagan A, Easty M, et al. An Overview of Pediatric Stone Disease. *Kidney Int Rep*.2022;8(2):215-28. doi: 10.1016/j.kir.2022.11.017.

6. *Ruchi R, Di Valerio EA, Bozorgmehri S, Bacchus MW, Canales BK, Terry R, et al.* Pharmacotherapy and Stone Mineral Subtype Influence Long-Term Recurrence Rates in Calcium Stone Formers. *Kidney* 2024;5(9):1333-40. doi: 10.34067/KID.0000000000000526.
7. *Dong C, Zhou J, Su X, He Z, Song Q, Song C, et al.* Understanding formation processes of calcareous nephrolithiasis in renal interstitium and tubule lumen. *J Cell Mol Med* 2024;28(7):e18235. doi: 10.1111/jcmm.18235.
8. *Papatsoris A, Alba AB, Galán Llopis JA, Musafér MA, Alameedee M, Ather H, et al.* Management of urinary stones: state of the art and future perspectives by experts in stone disease. *Arch Ital Urol Androl* 2024;96(2):12703. doi: 10.4081/aiua.2024.12703.
9. *Ciongradi CI, Filip F, Sârbu I, Iliescu Halițchi CO, Munteanu V, Candussi IL.* The Impact of Water and Other Fluids on Pediatric Nephrolithiasis. *Nutrients*. 2022;14(19):4161. doi: 10.3390/nu14194161.
10. Wang HH, Wiener JS, Lipkin ME, Scales CD Jr, Ross SS, Routh JC. Estimating the nationwide, hospital based economic impact of pediatric urolithiasis. *J Urol*. 2015;193(5 Suppl):1855-9. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.116.
11. Urolithiasis. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. [Internet]. ISBN 978-94-92671-29-5. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>.
12. *Bahdasarova IV, Fomina SP, Lavrenchuk OV, Suslova HD.* Diahnostyka ta likuvannia dyzmetabolichnykh nefropatii u ditei: metod. rekomendatsii / Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, Akademiia medychnykh nauk Ukrainy, Ukrainyskyi tsentr naukovoi medychnoi informatsii. Kyiv; 2008. 20 s. [In Ukrainian].
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S): S117–S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
14. *Carvalho M, Matos ACC, Santos DRD, Barreto DV, Barreto FC, Rodrigues FG, et al.* Brazilian Guidelines on evaluation and clinical management of Nephrolithiasis: Brazilian Society of Nephrology. *J Bras Nefrol* 2025;47(2):e20240189. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2024-0189en.
15. *Díaz-Anadón L, Cardo L, Santos F, Gil-Peña H.* Evaluation of urinary acidification in children: Clinical utility. *Front Pediatr* 2022;10:1051481. doi: 10.3389/fped.2022.1051481.
16. *Blebea N-M, Pușcașu C, Ștefănescu E, Stănișu AM.* Diuretic Therapy: Mechanisms, Clinical Applications, and Management. *J. Mind Med. Sci* 2025;12(1):26. doi: 10.3390/jmms12010026.
17. *Alexander RT, Cordat E, Chambrey R, Dimke H, Eladari D.* Acidosis and Urinary Calcium Excretion: Insights from Genetic Disorders. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(12):3511-20. doi: 10.1681/ASN.2016030305.
18. *Sravani M, Collins S, Iyengar A.* Assessment of Dietary Acid Load in Children with Chronic Kidney Disease: An Observational Study. *Indian J Nephrol* 2024; 34(1):50-5. doi: 10.4103/ijn.ijn_29_23.
19. *Wieërs MLAJ, Beynon-Cobb B, Visser WJ, Attaye I.* Dietary acid load in health and disease. *Pflugers Arch* 2024;476(4):427-43. doi: 10.1007/s00424-024-02910-7.
20. *Vincent-Johnson A, Davy B, Scialla JJ.* Diet and Metabolism in CKD-Related Metabolic Acidosis. *Semin Nephrol* 2023;43(2):151425. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151425.
21. *Laerum E, Larsen S.* Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. *Acta Med Scand*. [Internet]. 1984;215(4):383-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6375276/>.
22. *Dhayat NA, Bonny O, Roth B, Christe A, Ritter A, Mohebbi N, et al.* Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *N Engl J Med*. 2023;388(9):781-91. doi: 10.1056/NEJMoa2209275.
23. *Hsi RS, Crivelli JJ, Yan PL, Shahinian V, Hollingsworth JM.* Comparison of Class-Specific Side Effects Across Preventative Pharmacologic Therapies for Kidney Stone Disease. *Urol Pract*. 2024;11(1):172-8. doi: 10.1097/UPI.0000000000000470.
24. *Hsi RS, Yan PL, Maalouf NM, Best SL, Asplin JR, Shahinian V, et al.* Thiazide Dose, Urine Calcium, and Symptomatic Kidney Stone Events. *JAMA Netw Open*. 2024;7(8):e2428953. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.28953.
25. *Curhan GC, Goldfarb DS.* Thiazide Use for the Prevention of Recurrent Calcium Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;19(5):653–5. doi: 10.2215/CJN.0000000000000399.
26. *Buso H, Butera E, Tramontano D, Bandini G; SIMI School of Clinical Research Methodology.* Thiazides for the prevention of kidney stone recurrence: are they really effective? *Intern Emerg Med* 2024;19(5):1459-61. doi: 10.1007/s11739-024-03561-3.

27. *Knebelmann B, Haydock L.* Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *N Engl J Med.*2023;388(21):2013-4. doi: 10.1056/NEJMc2304100.
28. *Fuster DG, Bonny O, Roth B.* Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. Reply. *N Engl J Med.*2023;388(21):2015-6. doi: 10.1056/NEJMc2304100.
29. *Lyall VS, Wood KD, Pais VM Jr.* Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *N Engl J Med.* 2023;388(21):2014. doi: 10.1056/NEJMc2304100.
30. *Chen DC, McVey A, Murphy DG, Eapen R, Lawrentschuk N.* Re: Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence (NOSTONE). *Eur Urol.*2023;84(3):353-4. doi: 10.1016/j.eururo.2023.05.001.
31. *Veser J.* Re: Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-stone Recurrence. *Eur Urol.*2023;84(2):242-3. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.022.
32. *Bargagli M, Anderegg MA, Fuster DG.* Effects of thiazides and new findings on kidney stones and dysglycemic side effects. *Acta Physiol (Oxf).* 2024;240(7):e14155. doi: 10.1111/apha.14155.

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 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 граматною 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 регістрі. 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 пропущеними). 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 консультативну 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 Х (грант № Х).

Конфлікт інтересів: автор А отримав дослідні гранти від компанії А. Автор В отримав гонорар доповідача від компанії Х 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 є 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 ОБОВ'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 еТХТ 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.