

## ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

- THREE-TIME RENAL RECOVERY AFTER DIALYSIS-DEPENDENT ACUTE KIDNEY INJURY IN A 75-YEAR-OLD WOMAN WITH HYPERTENSIVE NEPHROPATHY: A CASE REPORT WITH FIVE-YEAR FOLLOW-UP**  
Tetyana Ostapenko, Valeria Marchenko, Alina Holovanova, Mark Dyvynskyy (Ukraine) ..... 3

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- GLOBAL RESEARCH TRENDS AND COLLABORATION NETWORKS IN ARTERIOVENOUS FISTULA FOR HAEMODIALYSIS: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS (2000–2024)**  
Novita Anggraeni, Saryono (Indonesia) ..... 9
- THROMBINURIA AS A LINK BETWEEN INTRARENAL COAGULATION AND INFLAMMATION IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS**  
I. Mykhaloiko, R. Yatsyshyn, I. Dudar (Ukraine) ..... 21
- IMMUNOLOGICAL SIGNATURES OF CANDIDA-ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTIONS IN UROLITHIASIS: ROLE OF INTERLEUKINS AND COMPLEMENT COMPONENTS**  
Ban Badran Adnan, Ayad M. Gaidan and and Hawazin Ahmed Abid (Iraq) ..... 31
- PROSPECTIVE CASE SERIES ON HOME-BASED HANDGRIP RESISTANCE TRAINING WITH WHATSAPP MONITORING IN PATIENTS WITH NEWLY CREATED ARTERIOVENOUS FISTULAS**  
Muhammad Syairozi Hidayat, Yose Waluyo, Sylvia Evelyn Aritonang, Andi Alfian Zainuddin, Haerani Rasyid, Jayarasti Kusumanegara, Umar Usman, Muhammad Zulfadly Nuralim (Indonesia) ..... 39
- PROBIOTIC INHIBITION OF UROPATHOGENIC ESCHERICHIA COLI IN PEDIATRIC URINARY TRACT INFECTIONS: ANTIBIOFILM AND ANTIMICROBIAL EFFECTS OF LACTOBACILLUS REUTERI AND LACTOBACILLUS PLANTARUM**  
Abbas Yaseen Hasan, Ryiam Sadeq Joda, Zainab M. Alzubaidy, Tahreer Hadi Saleh (Iraq) ..... 45
- КЛІНІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНТРАДІАЛІЗНОЇ ГІПОКСЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХХН V СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ**  
С. Кушніренко, О. Лисянська (Україна) ..... 55

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- RENAL SCINTIGRAPHY OF THE TRANSPLANTED KIDNEY: INNOVATIVE APPROACHES TO MONITORING AND PROGNOSTIC VALUE (LITERATURE REVIEW)**  
Муkyта Р. Nechaiev (Ukraine) ..... 63
- БІОМАРКЕРИ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ДОНОРСЬКОЇ НИРКИ**  
Л.В. Король, І.М. Шіфріс, А.В. Шуба, М.О. Колесник (Україна) ..... 72
- ІНГІБИТОРИ НАТРІЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПУ В КОНТЕКСТІ КАРДІОРЕНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНОЇ КОМОРБІДНОСТІ. ЧАСТИНА 1: ОСНОВИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ТА КЛЮЧОВІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
В.В. Златкіна, А.О. Несен, Н.В. Деміхова (Україна) ..... 88

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- Рецензія на монографію М.О. Колесника «Основи трансплантаційної нефрології» ..... 98
- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ ..... 100



## Національний нирковий фонд України

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

## УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (88) 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	Сусла Олександр Богданович
Деміхова Надія Володимирівна	Фоміна Світлана Петрівна
Дряньська Вікторія Євгенівна	Alper Alp
Дудар Ірина Олексіївна	Jolanta Malyszko
Зуб Лілія Олексіївна	Francesco P. Schena
Король Леся Вікторівна	Vladimir Tesar
Сагалевич Андрій Ігорович	Christoph Wanner
Стаховський Едуард Олександрович	Andrzej Więcek

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 № 4 від 01.12.2025 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 07.12.2025. Підписано до друку 15.12.2025  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 11,2. Замовлення № 151225

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

**UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS**

 ISSN 2616-7352

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

*№ 4 (88) 2025*

*founded in 04.2004*

**PUBLISHED 4 TIMES A YEAR**

**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 № 4 dated December 01, 2025).

**Edition 500 copies**

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

**Put in a set on** December 07, 2025. **Signed to print** December 15, 2025.  
Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. Conventionally printed sheets 11,2. Order № 151225

**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>

## Case report

**Tetyana Ostapenko, Valeria Marchenko, Alina Holovanova, Mark Dyvynskyy**

doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.01

### **Three-time renal recovery after dialysis-dependent acute kidney injury in a 75-year-old woman with hypertensive nephropathy: A case report with five-year follow-up**

Medical Center LLC “Nephrocenter”, Zaporizhzhia, Ukraine

## Citation:

Ostapenko T, Marchenko V, Holovanova A, Dyvynskyy M. Three-time renal recovery after dialysis-dependent acute kidney injury in a 75-year-old woman with hypertensive nephropathy: A case report with five-year follow-up. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2025;4(88):3-8. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.01.

**Abstract.** *Dialysis-dependent acute kidney injury (AKI-D) in elderly patients with chronic comorbidities is typically associated with poor renal prognosis. Reports of repeated recovery after multiple AKI-D episodes are rare.*

*In this case, we describe a 75-year-old woman with hypertensive nephropathy who experienced three distinct episodes of AKI-D over five years. The first episode occurred in 2021 in the setting of a hypertensive crisis with oliguria and severe azotemia, requiring eight sessions of hemodialysis. The second episode followed COVID-19 vaccination and excessive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), leading to 14 sessions of hemodiafiltration. The third episode developed in 2025 after a COVID-19 infection and concomitant antibiotic and NSAID therapy, again requiring temporary kidney replacement therapy. Remarkably, in each instance, the patient regained sufficient kidney function to discontinue hemodialysis, with recovery documented at serum creatinine levels of 97  $\mu\text{mol/L}$ , 115.8  $\mu\text{mol/L}$ , and a current value of 147.3  $\mu\text{mol/L}$ , corresponding to an estimated glomerular filtration rate of 32  $\text{mL/min/1.73 m}^2$ . At discharge after the first episode of AKI, the condition was assessed as CKD stage 5 (eGFR 13  $\text{mL/min/1.73m}^2$ ), and an arteriovenous fistula was created, but kidney function fully normalized within the next two weeks. Vascular access was complicated by aneurysmal dilation of an arteriovenous fistula, necessitating surgical closure.*

*This case highlights the potential for renal recovery even in elderly patients with comorbidities and raises important considerations regarding prognostic evaluation, nephrotoxic medications, and vascular access management.*

**Keywords:** *acute kidney injury, renal recovery, hemodialysis, hypertensive nephropathy, elderly, case report.*

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

© T. Ostapenko, V. Marchenko, A. Holovanova, M. Dyvynskyy, 2025.

Correspondence should be addressed to Tetyana Ostapenko: [tivo08@gmail.com](mailto:tivo08@gmail.com)

## Article history:

Received June 23, 2025

Received in revised form  
August 15, 2025

Accepted August 17, 2025



© Остапенко Т., Марченко В., Голованова А., Дивинський М., 2025

УДК: 616.61-008.6-036.11-053.9-055.2

Тетяна Остапенко, Валерія Марченко, Аліна Голованова, Марк Дивинський

## Триразове відновлення функції нирок після діаліз-залежного гострого пошкодження нирок у 75-річної пацієнтки з гіпертензивною нефропатією: клінічний випадок з п'ятирічним спостереженням

Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», м. Запоріжжя, Україна

**Резюме.** Діаліз-залежне гостре пошкодження нирок (ГПН) у літніх пацієнтів з хронічними коморбідними станами зазвичай асоціюється з несприятливим прогнозом. Повторне відновлення функції нирок після кількох епізодів діаліз-залежного ГПН описується надзвичайно рідко.

Представлено клінічний випадок 75-річної жінки з гіпертензивною нефропатією, у якій протягом п'яти років відбулося три окремі епізоди діаліз-залежного ГПН. Перший епізод у 2021 році розвинувся на тлі гіпертензивного кризу з олігурією та тяжкою азотемією, що потребувало проведення восьми сесій гемодіалізу. Другий епізод виник після вакцинації проти COVID-19 та надмірного застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), у зв'язку з чим проведено 14 сесій гемодіалізу. Третій епізод, який розвинувся у 2025 році після інфікування COVID-19, прийому НПЗЗ та супутньої антибіотикотерапії, знов потребував тимчасової ниркової замісної терапії. Примітно, що в усіх трьох епізодах відзначалось відновлення функції нирок до рівня, достатнього для припинення лікування гемодіалізом: показники сироваткового креатиніну становили 97 мкмоль/л, 115,8 мкмоль/л та 147,3 мкмоль/л (швидкість клубочкової фільтрації 32 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), відповідно до кожного епізоду. На момент виписки після першого епізоду ГПН, стан був розцінений як ХХН V (ШКФ 13 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та сформовано артеріовенозну фістулу, але протягом двох тижнів функція нирок повністю нормалізувалась. Судиний доступ ускладнився формуванням аневризматичного розширення, що потребувало хірургічного закриття.

Наведений випадок демонструє потенціал відновлення функції нирок навіть у літніх пацієнтів з коморбідними станами та порушує важливі питання щодо прогностичної оцінки, застосування нефротоксичних лікарських засобів і обережного планування формування судинного доступу.

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, відновлення функції нирок, гемодіаліз, гіпертензивна нефропатія, літні пацієнти, клінічний випадок.

**Introduction.** Severe acute kidney injury (AKI) requiring kidney replacement therapy (KRT) is associated with high short-term mortality and an increased risk of transition to end-stage kidney disease (ESKD), especially among elderly patients with cardiovascular and metabolic comorbidities [1, 2]. Recovery of kidney function sufficient to discontinue dialysis after dialysis-dependent AKI (AKI-D) is possible but occurs in a minority of cases, with reported rates varying between 20% and 40% depending on age, baseline renal status, etiology of injury, and duration of RRT [1, 3].

In elderly patients, renal recovery is particularly uncommon due to reduced nephron reserve, higher burden of comorbidities, and increased susceptibility to nephrotoxic insults [4, 5]. Moreover, once dialysis is initiated in this population, clinicians often assume an irreversible trajectory toward ESRD, and vascular access planning is usually directed toward long-term

hemodialysis [6]. However, such assumptions may underestimate the potential for renal resilience in selected individuals.

Another important aspect is the cumulative impact of recurrent kidney injury. Repeated AKI episodes are associated with accelerated progression of chronic kidney disease (CKD) and increased mortality [7, 8]. The probability of renal recovery declines with each subsequent episode, and recurrent AKI has been identified as an independent risk factor for ESKD [7, 9]. Against this backdrop, the case we present is noteworthy: a 75-year-old woman with hypertensive nephropathy who experienced three discrete episodes of AKI-D within five years, yet regained sufficient kidney function to discontinue dialysis after each episode.

**Case presentation.** The patient was followed between 2020 and 2025. She had a history of traumatic brain injury in 2016, arterial hypertension, first diagnosed in September 2020, hypertensive heart disease, and a transient ischemic attack in 2020. She reported no history of diabetes, chronic kidney disease, or prior kidney dysfunction before 2021. She was not under regular nephrology follow-up until the first AKI episode. Her long-term medications included occasional antihypertensives (berlipril intermittently) but no nephrotoxic drug use until 2021.

Tetyana Ostapenko  
tivo08@gmail.com

In 2020, urinalysis and serum creatinine were in the reference ranges, with no proteinuria or azotemia documented. Blood pressure was elevated ( $\geq 160$  mmHg) and treated inconsistently.

In May 2021, the patient presented with a hypertensive crisis (blood pressure 170–180/90 mmHg) and neurological complaints, including imbalance and dizziness. Laboratory tests revealed a rapid deterioration of kidney function with serum creatinine rising to 743  $\mu\text{mol/L}$ , blood urea nitrogen 31 mmol/L, and oliguria (urine output 0.4 L/day). She developed symptoms of uremic intoxication, including nausea, vomiting, and anorexia. She was admitted to a nephrology depart-

ment, and urgent hemodialysis was initiated. A total of eight sessions were performed between June 5 and June 18, 2021. Her clinical condition improved, diuresis increased to over 2 L/day, and serum creatinine decreased to 321  $\mu\text{mol/L}$ . She was discharged on June 23, 2021, with recommendations for nephrology follow-up. At the time of discharge, she was labeled as having CKD stage 5 (estimated glomerular filtration rate, eGFR 13 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), and future preparedness, an arteriovenous fistula (AVF) was surgically created in the left cubital fossa. However, within the next two weeks, her kidney function surprisingly normalized, with creatinine 97  $\mu\text{mol/L}$  documented in July 2021 (Table 1).

Table 1

### Longitudinal changes in hematological and biochemical parameters during recurrent AKI episodes

Date	Hb (g/L)	ESR (mm/h)	Creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	Urea (mmol/L)	Uric Acid ( $\mu\text{mol/L}$ )	K (mmol/L)	eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
30.05.2021	121	14	456.8	18.0	–	8.0	8
05.06.2021	117	36	743.1	31.0	686.1	7.1	5
23.06.2021	100	12	321.4	19.6	487.2	3.7	13
06.07.2021	114	10	97.2	6.1	339.6	4.2	54
16.11.2021	–	–	665.0	46.9	–	4.1	5
21.11.2021	97	36	894.2	30.2	–	4.2	4
14.12.2021	95	32	278.7	18.2	436.5	4.0	15
21.12.2021	97	30	198.3	12.8	–	4.2	23
04.01.2022	98	16	115.8	8.9	387.0	4.6	44
10.04.2024	121	8	116.7	8.5	345.0	4.5	43
07.02.2025	119	11	118.9	8.2	–	4.2	41
13.04.2025	120	18	1210.3	47.8	–	5.3	3
21.04.2025	–	–	269.1	11.1	–	4.5	15
03.06.2025	121	10	145.4	9.3	408.0	5.0	32
06.08.2025	119	15	147.3	9.5	380.0	4.6	32

The second episode occurred in November 2021, shortly after receiving a COVID-19 vaccination (CoronaVac 0.5 mL). To control post-vaccination fever, she ingested excessive doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Within days, she developed weakness, nausea, and vomiting. Laboratory analysis showed creatinine rising to 665–894  $\mu\text{mol/L}$  and urea 47 mmol/L, though urine output remained  $>1$  L/day. On November 18, 2021, kidney replacement therapy (KRT) was restarted, this time with hemodiafiltration (HDF). She underwent 14 procedures until December 22, 2021. During this period, she received antihypertensive therapy, anemia management, and correction of calcium-phosphate disturbances. Kidney function improved, with creatinine decreasing to 198  $\mu\text{mol/L}$  by late December and further to 115.8  $\mu\text{mol/L}$  by January 2022. She discontinued dialysis and was classified as CKD stage 3b.

Between 2022 and early 2025, the patient remained clinically stable. Blood pressure was well controlled at

120–130/80 mmHg, and creatinine remained around 115–118  $\mu\text{mol/L}$  (eGFR 41–44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), consistent with CKD stage 3b. In April 2024, she reported no symptoms and was managed on oral antihypertensives. However, vascular access complications emerged: in February 2025, duplex ultrasound of the AVF demonstrated aneurysmal dilation of the outflow vein up to 22 mm in diameter with very high blood flow (3139 mL/min). Because her kidney function was stable and dialysis-independent, the fistula was surgically ligated on March 11, 2025.

The third episode of AKI occurred in April 2025, when the patient contracted COVID-19 with fever and acute bronchitis. She received antibiotic therapy (specific agents not documented) and repeatedly self-administered NSAIDs for fever and headache. One week later, she experienced worsening weakness, nausea, and urine output declining to 0.6 L/day. Upon admission, serum creatinine had risen sharply to 1210  $\mu\text{mol/L}$ , with urea 47.8 mmol/L and serum potassium 5.3 mmol/L.

A double-lumen dialysis catheter was placed in the left subclavian vein, and KRT was resumed with eight HDF sessions between April 15 and May 1, 2025. Her clinical status improved steadily, and diuresis normalized. The central venous catheter was removed on May 2, 2025. By June 2025, creatinine stabilized at 145  $\mu\text{mol/L}$  with an eGFR of 32 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, corresponding to CKD stage IIIb.

Thus, over a five-year follow-up, the patient experienced three severe AKI episodes, each necessitating temporary hemodialysis, yet recovered kidney function sufficiently to discontinue KRT every time.

**Discussion.** This case illustrates several unusual and clinically important aspects of AKI in an elderly patient. The most striking feature is the repeated recovery of kidney function following three separate episodes of AKI-D within a five-year period. Such recoveries are rare in elderly populations, particularly when AKI is superimposed on chronic comorbidities such as hypertensive nephropathy and cardiovascular disease.

Recovery from AKI-D is variable and depends on age, baseline kidney function, etiology of injury, comorbid conditions, and the duration of KRT. Cohort studies suggest that only 20–40% of patients with AKI-D regain sufficient kidney function to discontinue dialysis [10]. In elderly patients, recovery is even less frequent due to diminished nephron reserve, vascular disease, and heightened vulnerability to nephrotoxins [1, 5, 9]. Our patient not only recovered after a single episode of AKI-D but also achieved functional recovery after three distinct episodes, each time reaching serum creatinine levels consistent with moderate CKD. Following her most recent AKI-D, a creatinine concentration of 147  $\mu\text{mol/L}$  corresponded to CKD stage 3b, reflecting an age-related decline in eGFR (32 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). This outcome contrasts with the expected course in comparable patients, where even one AKI-D episode often results in progression to ESKD.

Recurrent AKI is increasingly recognized as a major contributor to CKD progression and mortality. In the large population-based study by Holmes et al., 29.3% of patients with AKI experienced a second episode, 9.9% a third, and 4.0% four or more episodes [7]. Importantly, outcomes worsened with each recurrence: 30-day mortality was significantly higher in patients with multiple episodes compared to those with a single event (31.3% vs. 24.9%,  $P < 0.001$ ). Similarly, recovery to baseline kidney function after 30 days was more likely following a single episode (83.6%) than after recurrent episodes (77.8%,  $P < 0.001$ ). The likelihood of another AKI also increased progressively with each successive episode, rising from 31.0% after the first episode to over 50% after the third and fourth episodes.

It should be noted that most recurrent episodes tend to occur within the first six months after the index event, reflecting persistent vulnerability during this period [11]. In our patient, the second AKI-D developed approximately six months after the first, consistent with this expected high-risk window. However, the third ep-

isode occurred only after a prolonged three-year interval of stability with near-normal kidney function. This atypical course suggests that her later episode was not simply the result of ongoing intrinsic decline, but rather the consequence of a distinct acute trigger.

Each episode in this patient had a clear precipitant: hypertensive crisis, excessive NSAID use after COVID-19 vaccination, and COVID-19 infection with concomitant antibiotics and NSAIDs. Both NSAID use and COVID-19 infection reflect common and potentially preventable causes of AKI [12, 13]. NSAIDs, in particular, are strongly nephrotoxic in the elderly, especially when combined with infection or volume depletion [14]. COVID-19 itself has been shown to precipitate AKI in older adults through direct viral injury, systemic inflammation, and hemodynamic instability, frequently worsening outcomes, with reported mortality rates approaching 50% [15, 16].

The case also highlights challenges in vascular access management. Following the first AKI-D episode, an AVF was created in anticipation of future dialysis dependence. However, the patient repeatedly regained kidney function, and the AVF later developed aneurysmal dilation, requiring surgical closure. This raises the question of timing and the necessity of permanent vascular access creation in patients with uncertain renal trajectories. Early AVF creation is standard for progressive CKD approaching ESKD, but in patients who may recover after AKI-D, the risks of long-term AVF complications must be weighed carefully against potential benefits [6].

Several lessons emerge from this case. First, renal resilience should not be underestimated. Although CKD stage 3 is typically associated with factors that reduce the likelihood of recovery, including oxidative stress, reduced nephron reserve, chronic inflammation, and heightened sensitivity to nephrotoxic agents [17–19], our patient repeatedly regained kidney function to a level sufficient for dialysis independence. This unexpected course illustrates the variability of outcomes in elderly CKD patients and suggests that meaningful recovery is still possible even in the presence of multiple adverse conditions. Second, while recurrent AKI generally carries a poor prognosis, individual trajectories may differ, as shown here. Third, strict avoidance of nephrotoxic exposures, particularly NSAIDs, remains essential for protecting kidney function in vulnerable patients. Finally, vascular access planning should be individualized, taking into account not only the risk of progression to ESKD but also the potential for renal recovery.

As a single case report, these observations cannot be generalized to the broader CKD population. Although the clinical course was thoroughly documented, the mechanisms underlying the patient's repeated renal recovery remain uncertain. Nevertheless, the extended follow-up and documentation of three separate recovery episodes contribute to a better understanding of the heterogeneity of renal outcomes after AKI-D.

**Conclusions.** This case illustrates that meaningful renal recovery is possible even in elderly patients after multiple episodes of AKI-D. Despite the presence of CKD stage 3b and several adverse prognostic factors, kidney function repeatedly returned to a level sufficient for dialysis independence. The patient's course emphasizes the variability of outcomes in recurrent AKI, the importance of avoiding nephrotoxic exposures, and the need for cautious, individualized decisions regarding vascular access. Clinicians should remain alert to the potential for renal resilience and avoid prematurely assuming irreversible dialysis dependence.

**Ethics approval.** Not applicable.

**Consent for publication.** Written informed consent for publication of this case report was obtained from the patient.

**Availability of data and materials.** All relevant clinical data are included within the article. Additional details are available from the corresponding author on reasonable request.

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

**Funding sources.** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors' contributions.**

**Tetyana Ostapenko:** conceptualization of the case report, clinical supervision of patient management, critical revision of the manuscript;

**Valeria Marchenko:** data collection, analysis of laboratory and imaging results, preparation of the table, manuscript drafting;

**Alina Holovanova:** literature review, interpretation of findings, manuscript drafting.

**Mark Dyvynskyy:** case documentation, manuscript drafting. All authors read and approved the final manuscript.

## References:

1. Prasad G, Deepankar P, Choudhary MK, Ahmad A, Ram B, Kumar N, et al. Clinical Profile and Short-Term Outcomes of Acute Kidney Injury in Elderly Patients in a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2024;16(6):e62690. doi: 10.7759/cureus.62690.
2. Paškevičius Ž, Skarupskienė I, Balčiuvienė V, Dalinkevičienė E, Kušleikaitė-Pere N, Petruilienė K, et al. Mortality Prediction in Patients with Severe Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1076. doi: 10.3390/medicina57101076.
3. Wing S, Neto AS, Bellomo R, Clark EG, Gallagher M, Liangos O, et al. CKD Progression after Acute Kidney Injury: A Secondary Analysis of the Standard versus Accelerated Initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury Trial. *Kidney360*. 2025;6(4):636-644. doi: 10.34067/KID.0000000663.
4. Peng JC, Wu T, Wu X, Yan P, Kang YX, Liu Y, et al. Development of mortality prediction model in the elderly hospitalized AKI patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):15157. doi: 10.1038/s41598-021-94271-9.
5. Zhao X, Li C, Lu Y, Li S, Guo F, Xue H, et al. Characteristics and risk factors for renal recovery after acute kidney injury in critically ill patients in cohorts of elderly and non-elderly: a multicenter retrospective cohort study. *Ren Fail*. 2023;45:2166531. doi: 10.1080/0886022X.2023.2166531.
6. Lomonte C, Forneris G, Gallieni M, Tazza L, Meola M, Lodi M, et al. The vascular access in the elderly: a position statement of the Vascular Access Working Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2016;29:175-84. doi: 10.1007/s40620-016-0263-z.
7. Holmes J, Geen J, Williams JD, Phillips AO. Recurrent acute kidney injury: predictors and impact in a large population-based cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(8):1361-9. doi:10.1093/ndt/gfz155.
8. Sako K, Furuichi K, Yamamura Y, Oshima M, Toyama T, Kaneko S, et al. Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a single-centre retrospective observational study in Japan. *BMJ Open*. 2019;9:e023259. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023259.
9. Liu KD, Yang J, Tan TC, Glidden D V., Zheng S, Pravoverov L, et al. Risk Factors for Recurrent Acute Kidney Injury in a Large Population-Based Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2019;73 (2):163 -173. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.08.008.
10. Shah S, Ng JH, Leonard AC, Harrison K, Meganathan K, Christianson AL, et al. A clinical score to predict recovery in end-stage kidney disease due to acute kidney injury. *Clin Kidney J*. 2024;17:85. doi: 10.1093/ckj/sfae085.
11. Rodríguez E, Arias-Cabrales C, Bermejo S, Sierra A, Burballa C, Soler MJ, et al. Impact of Recurrent Acute Kidney Injury on Patient Outcomes. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43:34-44. doi: 10.1159/000486744.
12. Aklilu AM, Kumar S, Nugent J, Yamamoto Y, Coronel-Moreno C, Kadhim B, et al. COVID-19 – Associated Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Outcomes. *JAMA Intern Med*. 2024;184:414-23. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8225.

13. *Klomjit N, Ungprasert P.* Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Intern Med.* 2022;101:21–8. doi: 10.1016/j.ejim.2022.05.003.
14. *Ngcobo NN.* Influence of Ageing on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Chronically Administered Medicines in Geriatric Patients: A Review. *Clinical Pharmacokinetics.* 2025;64(3):335–67. doi: 10.1007/s40262-024-01466-0.
15. *Yuasa BK, Magalhães LE, Oliveira PGS de, Yokota LG, Cardoso PA, Zamoner W, et al.* Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Coronavirus Infectious Disease: A Study of Incidence, Risk Factors, and Prognosis in Brazil. *Frontiers in Nephrology.* 2022;2:896891. doi: 10.3389/fneph.2022.896891.
16. *Salgueira M, Almenara M, Gutierrez-Pizarraya A, Belmar L, Labrador PJ, Melero R, et al.* Characterization of hospitalized patients with acute kidney injury associated with COVID-19 in Spain: renal replacement therapy and mortality. *FRA-COVID SEN Registry Data. Nefrologia (English Edition).* 2024;44:527–39. doi: 10.1016/j.nefro.2023.03.017.
17. *Kadatane SP, Satariano M, Massey M, Mongan K, Raina R.* The Role of Inflammation in CKD. *Cells.* 2023;12(12):1581. doi: 10.3390/cells12121581.
18. *Vasylchenko VS, Korol L V., Kuchmenko OB, Stepanova NM.* The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem J.* 2020;92:70–77. doi: 10.15407/ubj92.05.070.
19. *Gorelik Y, Khamaisi M, Abassi Z, Evans RG, Heyman SN.* Renal functional recovery among inpatients: A plausible marker of reduced renal functional reserve. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48(12):1724–7. doi: 10.1111/1440-1681.13545.



# 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.4(88).2025.02

Novita Anggraeni, Saryono

### Global research trends and collaboration networks in arteriovenous fistula bleeding for haemodialysis: A bibliometric analysis (2000–2024)

Department of Nursing, Universitas Jenderal Soedirman, Indonesia

**Citation:**

Anggraeni N, Saryono. Global research trends and collaboration networks in arteriovenous fistula bleeding for haemodialysis: A bibliometric analysis (2000–2024). *Ukr J Nephrol Dialys.* 2025;4(88):9-20. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.02.

**Abstract.** Arteriovenous (AV) fistula is the gold standard for long-term haemodialysis, yet bleeding complications remain frequent, causing anemia, treatment interruption, and hospitalizations. Despite its clinical importance, research on AV fistula bleeding is fragmented across disciplines. This study provides the first global bibliometric analysis exclusively focused on AV fistula bleeding, offering a consolidated view of research trends and gaps. The present study aimed to map global research output, thematic clusters, and emerging trends in AV fistula bleeding over the past two decades.

**Methods.** Publications from 2000–2025 were retrieved from Scopus and PubMed using predefined keywords via Publish or Perish. After duplicate removal and title/abstract screening, 127 English-language articles met the eligibility criteria. Data were analyzed with VOSviewer (v1.6.19) to create density, network, and overlay visualizations with a minimum threshold of five term occurrences.

**Results.** From an initial 3,085 records, annual output increased steadily after 2010. The United States, the United Kingdom, and China were the most productive countries, and the *Journal of Vascular Access* was the leading source. Thematic mapping identified four clusters: (1) clinical complications (hematoma, vascular events), (2) diagnostic and interventional strategies (angiography, embolization), (3) anatomical considerations (vein selection, puncture site), and (4) outcome-based evaluations (patency, safety, quality). Density maps showed persistent focus on hematoma and vascular complications, while overlay maps indicated a post-2020 shift toward patient-centered outcomes and methodological rigor.

**Conclusions.** Research on AV fistula bleeding has progressed from technical and anatomical themes to patient-safety and quality-of-care priorities. These findings underpin the need for standardized bleeding-management protocols and multidisciplinary collaboration to improve prevention and clinical outcomes.

**Keywords:** arteriovenous fistula, bleeding complications, haemodialysis, bibliometric analysis, vascular access.

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

© Novita Anggraeni, Saryono, 2025.

Correspondence should be addressed to Novita Anggraeni:  
[novitaanggraeni89.na@gmail.com](mailto:novitaanggraeni89.na@gmail.com)

#### Article history:

Received September 06, 2025

Received in revised form

September 23, 2025

Accepted October 04, 2025



© Анграсні Н., Сарьоно, 2025

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.13/14-089.86]:616-06

Новіта Анграсні, Сарьоно

## Глобальні тренди досліджень і наукової взаємодії щодо кровотеч з артеріовенозної фістули для гемодіалізу: бібліометричний аналіз (2000–2024)

Кафедра сестринської справи, Університет Джендерал Судірман, Індонезія

**Резюме.** Артеріовенозна (АВ) фістула є «золотим стандартом» для забезпечення довготривалого гемодіалізу, однак ускладнення, пов'язані з кровотечами, залишаються поширеними, що призводить до анемії, переривання лікування та збільшення частоти госпіталізацій. Незважаючи на клінічну значущість цієї проблеми, наукові дослідження кровотеч з АВ фістули залишаються розрізненими між різними галузями медицини. Це дослідження є першим глобальним бібліометричним аналізом, цілком присвяченим проблемі кровотеч із АВ фістули, і пропонує узагальнений огляд тенденцій розвитку та наявних прогалін у дослідженнях. Метою роботи було здійснити картування світового наукового доробку, визначити тематичні кластери та виявити новітні напрями досліджень у цій сфері за останні два десятиліття.

**Методи.** Публікації за період 2000–2025 років були відібрані з баз даних Scopus та PubMed із використанням заздалегідь визначених ключових слів через програму Publish or Perish. Після видалення дублікатів і відбору за назвою та анотацією до аналізу було включено 127 англійських статей, що відповідали критеріям включення. Аналіз даних проводився за допомогою програмного забезпечення VOSviewer (версія 1.6.19) для побудови карт щільності, мережесих та накладних візуалізацій із мінімальним порогом у п'ять повторюваних термінів.

**Результати.** Із початкових 3085 записів спостерігалось поступове зростання кількості публікацій після 2010 року. Найбільшу наукову продуктивність продемонстрували США, Велика Британія та Китай, тоді як провідним джерелом публікацій став Journal of Vascular Access. Тематичне картування дало змогу виділити чотири основні кластери: 1) клінічні ускладнення (гематома, судинні події); 2) діагностичні та інтервенційні стратегії (ангіографія, емболізація); 3) анатомічні аспекти (вибір вени, місце пункції); 4) оцінка результатів лікування (прохідність, безпека, якість).

Карти щільності засвідчили стійкий науковий інтерес до тем гематом і судинних ускладнень, тоді як карти накладання відобразили зміщення фокусу після 2020 року у напрямі пацієнт-орієнтованих результатів і підвищення методологічної якості досліджень.

**Висновки.** Дослідження кровотеч з АВ фістули поступово еволюціонували від технічних та анатомічних аспектів до питань безпеки пацієнтів і якості медичної допомоги. Отримані результати підкреслюють потребу у розробленні стандартизованих протоколів ведення кровотеч та посиленні міждисциплінарної співпраці для поліпшення профілактики та клінічних результатів.

**Ключові слова:** артеріовенозна фістула, ускладнення, кровотечі, гемодіаліз, бібліометричний аналіз, судинний доступ.

**Introduction.** Arteriovenous (AV) fistula is the preferred vascular access for long-term haemodialysis because of its superior patency, lower infection risk, and overall durability compared with central venous catheters or grafts, and is therefore recommended in international clinical guidelines [1–3]. Despite these advantages, bleeding remains a frequent and serious complication, ranging from minor oozing to life-threatening haemorrhage that can lead to chronic anaemia, interruptions in dialysis schedules, hospital admissions, or even abandonment of the fistula and subsequent use

of central venous catheters with their attendant risks of infection and central vein stenosis [4–7].

Research on the causes, management, and outcomes of AV fistula bleeding is dispersed across nephrology, vascular surgery, radiology, and nursing, with no comprehensive synthesis of incidence, interventions, or reporting patterns [8–11]. This fragmentation hampers clinicians, researchers, and policymakers in identifying evidence gaps and developing targeted interventions. Bibliometric analysis offers a robust approach to address this need by quantitatively mapping the literature and visualising interconnections among keywords, authors, and themes [12, 13]. Yet no bibliometric study has specifically examined AV fistula bleeding, despite the substantial clinical and economic burden: vascular-access complications affect 20–30 % of haemodialysis patients annually, with fatal haemorrhage contributing to 0.4–1.6 deaths per 1,000 patient-years and healthcare costs rising

Novita Anggraeni

novitaanggraeni89.na@gmail.com

10–20 % in affected patients [3, 14, 15]. This study, therefore, maps the global scientific landscape of AV fistula bleeding, identifies key thematic clusters, and highlights under-explored areas using VOSviewer software [13] to guide future research and inform clinical protocols in line with the World Health Organization's patient-safety agenda and the United Nations Sustainable Development Goal 3 on good health and well-being [16].

Recent bibliometric studies have shown that this method uniquely enables mapping the evolution of research themes, visualising collaboration networks, and detecting emerging topics over extended periods. Such features cannot be achieved as effectively through systematic or scoping reviews, which focus more on synthesising content and appraising study quality. Therefore, in our investigation of global research on arteriovenous fistula (AVF) bleeding for haemodialysis (2000–2024), bibliometric analysis is particularly well suited to reveal not only what has been studied, but also how the field has developed, who the key contributors are, where the knowledge gaps lie, and which trends are emerging [17–19].

**Material and methods.** Design. This study utilized a quantitative bibliometric research design to analyse the trends, structure, and thematic distribution of scholarly publications related to AV fistula bleeding. Bibliometric analysis, as a scientific method, is instrumental in assessing the volume, impact, and evolution of publications within a specific research domain [20, 21]. The design adopted in this study enables the identification of knowledge hotspots, research gaps, and collaboration networks by systematically analysing publication metadata [22–24]. It does not involve human participants or clinical interventions, and thus, ethical approval was not required.

**Data collection.** Data were collected from Scopus and PubMed, chosen for their extensive coverage of peer-reviewed biomedical literature relevant to nephrology and vascular access. Searches were conducted using Publish or Perish software with combinations of terms such as “AV fistula bleeding,” “arteriovenous fistula complication,” “vascular access haemorrhage,” and “haemodialysis bleeding,” refined with Boolean operators.

Inclusion criteria comprised peer-reviewed articles, clinical studies, and reviews published in English between 2000 and 2025 that explicitly addressed bleeding or haemorrhage in AV fistulae. Editorials, letters, conference abstracts, and non-English papers were excluded. Retrieved records were exported in CSV and RIS formats for VOSviewer integration. Duplicates were removed manually, and titles and abstracts were screened to confirm relevance.

Grey literature sources, conference proceedings and studies not indexed in Scopus or PubMed were excluded. This restriction to peer-reviewed, indexed publications ensures data quality and consistency; however, it may introduce selection bias by omitting relevant but

non-indexed evidence and could slightly underestimate the breadth of global research activity in this field.

**Data analysis.** The datasets were imported into VOSviewer (v.1.6.19) for bibliometric mapping and visualisation. Analyses focused on keyword co-occurrence, term frequency, thematic clustering, and temporal trends. Terms were drawn from titles and abstracts, with a minimum threshold of five occurrences to exclude infrequent items and ensure clarity.

VOSviewer (version 1.6.19) was used for bibliometric mapping. The minimum term occurrence was set to five to exclude infrequently used terms and improve clarity. The clustering resolution parameter was set at 1.0 (default value) with the minimum cluster size of five items. Normalisation of co-occurrence strength was performed using the association strength method. These settings were selected based on standard recommendations in bibliometric research to ensure both clarity and reproducibility.

Three visualisation types were produced: (1) density maps, highlighting frequent terms; (2) network maps, clustering terms by co-occurrence strength; and (3) overlay maps, displaying temporal trends. Link strength values quantified associations, with maps interpreted both quantitatively and qualitatively to identify central themes, research foci, and gaps.

The final search (15 August 2025) yielded 3,085 records (Scopus = 2,884; PubMed = 211). After duplicate removal and screening, 127 articles were eligible and 127 were included. Four thematic clusters emerged: clinical complications, diagnostic and interventional strategies, anatomical considerations, and outcome-based evaluations. Density and overlay maps showed a persistent focus on vascular complications, with a post-2020 shift towards pharmacological safety, adverse event monitoring, and long-term patency.

Future priorities include standardised bleeding-management protocols, integration of patient-reported outcomes, multidisciplinary involvement, and predictive analytics. Further work is needed on educational interventions, simulation training, and quality-of-life impacts, supporting more holistic, preventive, and personalised vascular access care.

Citation counts were not normalised across years, favouring older studies; this limitation was acknowledged. Bias was reduced through the use of two major databases, comprehensive keyword strategies, English-only inclusion (noting exclusion of non-English work), and manual verification. These measures enhanced both coverage and accuracy in mapping the global AV fistula bleeding literature.

**Results.** The bibliometric search yielded 3,085 records, of which 127 publications met the inclusion criteria after screening and duplicate removal (Fig. 1).

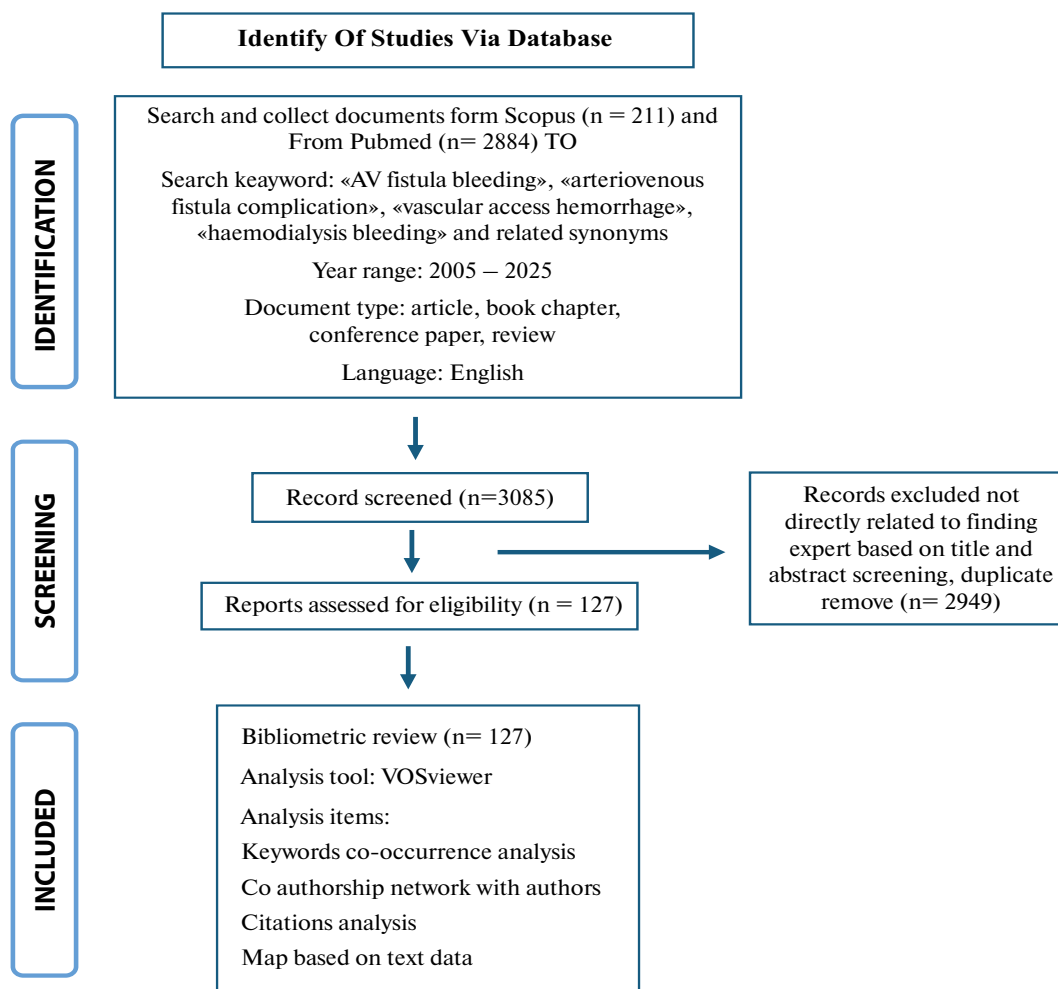


Fig. 1. Prisma Flow Diagram.

The analysis revealed a steady increase in global research activity on AV fistula bleeding, particularly after 2010, reflecting growing recognition of this issue within nephrology and vascular access care. The distribution of studies across countries and journals demonstrates both

the multidisciplinary nature of the field and a gradual expansion of international collaboration. These patterns are summarised in Fig. 2, while Tables 1 and 2 highlight the most influential publications and authors that have shaped the scientific landscape of AV fistula bleeding research.

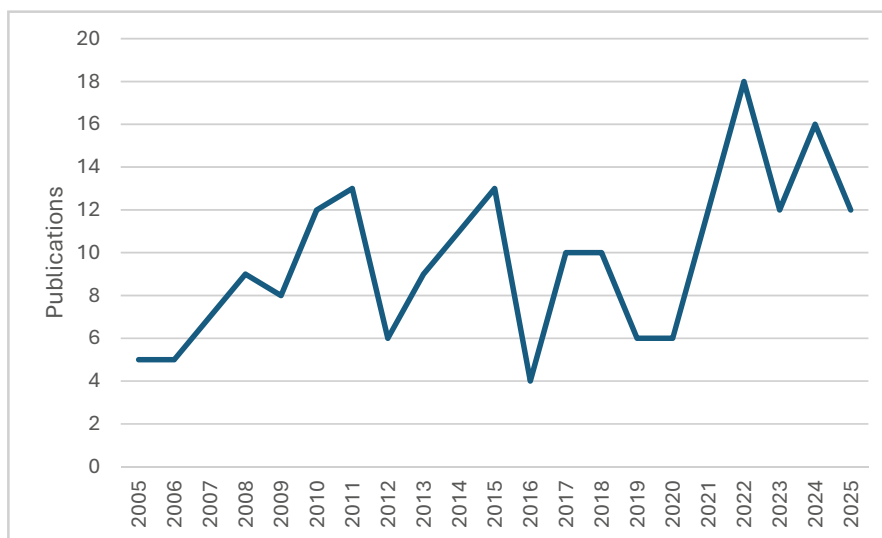


Fig. 2. Graph of publications on AV fistula bleeding from 2005 to 2025. The graph shows an overall rise in publications on AV fistula bleeding from 2005 to 2025. Despite some temporary fluctuations, output peaked at about 18 papers in 2022 and has remained higher than in the early years, indicating sustained and growing global research interest.

Table 1

**Top 10 most cited publications AV fistula bleeding over the last two decades  
(from 2005 to 2025)**

Rank	First Author	Citations	Year	Journal / Source	Article Title	DOI	Country	Research Focus / Theme
1	Gary Osborn	104	2014	Angiogenesis	Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts	10.1007/s10456-014-9436-3	United Kingdom	Pharmacological adjuncts to improve AV fistula and graft patency
2	Geoffrey C. Slayden	67	2008	Cochrane Database of Systematic Reviews	Secondary arteriovenous fistulas: converting prosthetic AV grafts to autogenous dialysis access	10.1002/14651858.CD002786.pub2	USA	Evidence-based conversion of prosthetic grafts to autogenous AV fistulas
3	Gevorg Stepanyan	45	2014	Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology	Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation	10.1007/s10840-014-9888-9	USA	Evaluation of bleeding risk from novel oral anticoagulants during cardiac procedures
4	H.K. Younes	40	2011	Annals of Vascular Surgery	Transhepatic haemodialysis catheters: Functional outcome and comparison between early and late failure	10.1016/j.avsg.2010.12.020	United States	Outcomes and failure patterns of transhepatic haemodialysis catheters
5	I.N. Naazie	28	2013	American Journal of Kidney Diseases	Revision of Aneurysmal Arteriovenous Access with Immediate Use Graft Is Safe and Avoids Prolonged Use of Tunneled Haemodialysis Catheters	10.1053/j.ajkd.2013.03.028	United States	Surgical revision of aneurysmal AV access using immediate-use grafts
6	J.A. Akoh	18	2018	Clinical Research in Cardiology	Prosthetic arteriovenous grafts for haemodialysis	10.1007/s00392-018-1299-y	United Kingdom	Review of prosthetic AV grafts for haemodialysis access
7	J.A. Akoh	18	2017	Journal of Vascular Access	A 5-year audit of haemodialysis access	10.5301/jva.5000734	United Kingdom	Five-year audit of haemodialysis vascular access outcomes
8	J.D. Dale	17	2015	Cochrane Database of Systematic Reviews	Expanded Polytetrafluoroethylene-covered Stent Treatment of Angioplasty-related Extravasation during Haemodialysis Access Intervention: Technical and 180-day Patency	10.1002/14651858.CD002786.pub3	USA	Effectiveness of PTFE-covered stents in managing angioplasty-related bleeding/extravasation

Continuation of Table 1

Rank	First Author	Citations	Year	Journal / Source	Article Title	DOI	Country	Research Focus / Theme
9	J.I. Rotmans	16	2015	European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	Haemodialysis access graft failure: Time to revisit an unmet clinical need?	10.1016/j.ejvs.2015.01.006	Netherlands	Critical review of causes and management strategies for haemodialysis graft failure
10	J.J. Fitzgibbon	15	2022	Journal of Vascular Access	Contemporary outcomes of distal radial artery ligation for access related hand ischemia	10.1177/1129729820985626	USA	Outcomes of distal radial artery ligation to treat access-related hand ischaemia

As shown in Table 1, the most frequently cited studies originated predominantly from the United States and the United Kingdom, reflecting early leadership in evidence-based approaches to vascular access management. Highly cited works focused on improving

fistula patency, managing haemorrhagic complications, and evaluating interventional outcomes, indicating the clinical relevance and methodological influence of these publications.

Table 2

#### Top 10 authors in the co-authorship network: Documents, citations, and total link strength

Rank	Author	Documents	% Documents	Citations	% Citations	Total Link Strength	% TLS
1	Hari Bogabathina	4	13.3 %	144	29.1 %	14	16.9 %
2	Pavan Katikaneni	3	10.0 %	40	8.1 %	7	8.4 %
3	Kalgi Modi	3	10.0 %	40	8.1 %	7	8.4 %
4	Runhua Shi	2	6.7 %	35	7.1 %	6	7.2 %
5	Sampath Singireddy	2	6.7 %	30	6.1 %	6	7.2 %
6	Liam Morris	2	6.7 %	28	5.7 %	6	7.2 %
7	Abdulrahman Abdalbaki	2	6.7 %	24	4.8 %	5	6.0 %
8	Henock Zabher	2	6.7 %	22	4.4 %	5	6.0 %
9	J.A. Akoh	2	6.7 %	20	4.0 %	4	4.8 %
10	E.K. Peden	2	6.7 %	18	3.6 %	4	4.8 %
Total	–	30	100 %	501	100 %	84	100 %

The co-authorship network demonstrates a highly centralised structure. Hari Bogabathina emerges as the key hub, producing the highest proportion of publications and citations, supported by a smaller group of mid-level contributors such as Pavan Katikaneni and Kalgi Modi. The remaining authors form a more distributed periphery, indicating moderate international collaboration but a concentration of influence within a few leading researchers. This pattern reflects a hub-and-spoke configuration, where a limited number of core investigators drive much of the scientific output in the field. To further explore thematic patterns, keyword mapping using VOSviewer was conducted. Figure 3

presents the network visualisation of terms appearing in titles and abstracts of publications on AV fistula bleeding between 2005 and 2025.

Four major clusters were identified: (1) clinical complications and patient risk factors (blue), (2) diagnostic and interventional techniques (green), (3) anatomical and procedural determinants (red), and (4) outcome-oriented and methodological studies (yellow). These clusters collectively depict the multidisciplinary nature of the field and its evolution from technical management toward patient-centred care and evidence-based evaluation. Temporal analysis using overlay mapping (Fig. 4) reveals a chronological shift in research focus.

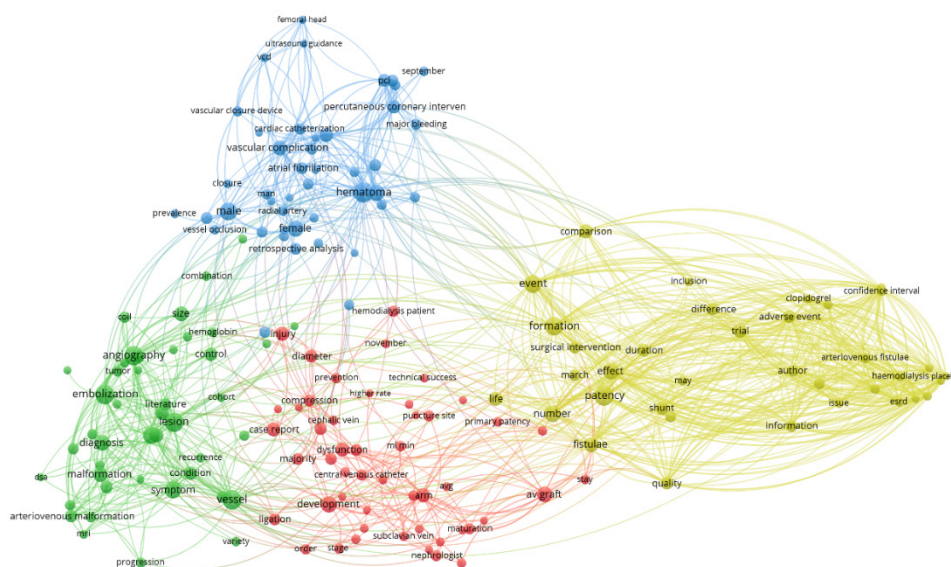


Fig. 3. Network visualization map of terms in the title/abstract fields of publications related to AV Fistula Bleeding from 2005-2025. *The VOSviewer network map reveals four main research clusters on AV fistula bleeding: blue for clinical complications and patient risk factors (e.g. haematoma, vascular complication), green for diagnostic and interventional techniques (e.g. angiography, embolisation), red for anatomical and procedural determinants (e.g. puncture site, central vein), and yellow for outcomes and methodological studies (e.g. patency, adverse events, trials). Overall, the field has progressed from technical and anatomical issues towards patient-centred outcomes and evidence-based evaluation.*

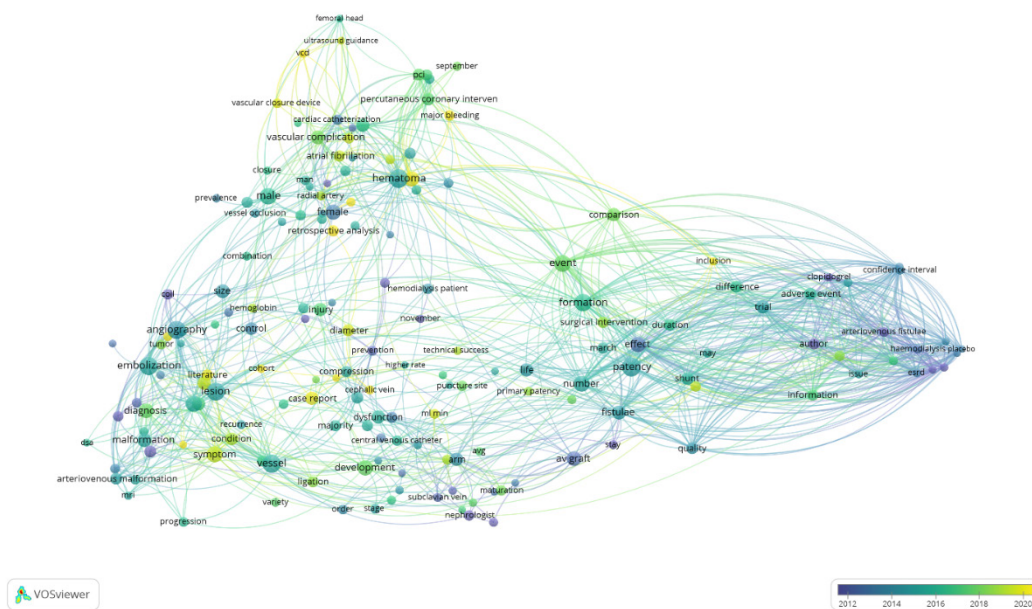


Fig. 4. Overlay visualization map of terms in the title/abstract fields of publications related to AV fistula bleeding from 2005-2025. *The VOSviewer overlay map shows a chronological shift in AV fistula bleeding research. Early studies (blue-green, 2012-2015) focused on technical and diagnostic issues such as angiography, embolisation and vascular complications, whereas more recent work (yellow, around 2018-2020) highlights patient-centred outcomes, clinical trials and methodological rigour, reflecting a move toward evidence-based evaluation and safety monitoring.*



Research priorities differ by setting: high-income countries often emphasise interventional radiology and AI-based risk prediction, whereas low- and middle-income countries, including Indonesia, rely more heavily on nurse-led surveillance and patient education due to limited access to advanced technologies [10, 42–45].

Future research should prioritise large multicentre randomised trials, systematic reviews and cost-effectiveness analyses, while integrating patient-reported outcomes to capture the full clinical and psychosocial impact [1, 46–54]. Addressing these gaps will require coordinated global policies that strengthen national vascular-access registries, support nurse-led surveillance, and invest in context-appropriate technologies, in line with the World Health Organization's Global Patient Safety Action Plan and the United Nations Sustainable Development Goal 3 agenda [55–57].

Building on the above findings, recent bibliometric investigations show that although research output from LMICs is growing, authors affiliated solely with LMIC institutions are underrepresented in senior authorship positions—especially in multicountry studies and high-impact journals [58,59]. This finding aligns with patterns seen in global emergency medicine and broader global health literature, where leadership tends to cluster in high-income countries even when studies are conducted in LMICs [60, 61]. Therefore, our co-authorship results suggest there is room to improve equity of research leadership by enabling more LMIC-based researchers to take leading roles through funding, capacity building and deliberate partnership structures [58–61].

This study is subject to several limitations. First, restricting the search to English-language publications indexed in Scopus and PubMed may have excluded relevant studies published in other languages or non-indexed sources. Second, citation counts inherently favour older publications, which have had more time to accumulate citations, and tend to privilege research output from high-income countries where visibility and academic networks are stronger. These factors may bias the apparent influence of particular authors, countries or institutions and should be considered when interpreting the bibliometric indicators.

Future research should build on these findings through well-designed multicentre clinical trials and the development of national or international vascular-access registries. Such initiatives would allow robust evaluation of prevention and management strategies for AV fistula bleeding across different populations and healthcare settings. In addition, AI-based risk predic-

tion models and other machine-learning approaches could be explored to identify high-risk patients and to guide personalised interventions. These steps would provide a more comprehensive evidence base and increase the practical relevance of future work.

**Conclusions.** This bibliometric study provides a comprehensive overview of research trends in AV fistula bleeding over the last two decades, identifying four main thematic clusters: clinical complications, diagnostic and interventional strategies, anatomical considerations, and outcome-based evaluations, showing a gradual evolution from technical management toward more patient-centred, evidence-based approaches. The density and overlay visualisations highlight a chronological shift, with recent studies focusing on pharmacological safety, adverse-event monitoring, and long-term fistula patency. Moving forward, research should prioritise standardised bleeding-management protocols, stronger roles for nursing and multidisciplinary teams, integration of patient-reported outcomes, and predictive analytics using machine learning, alongside studies on educational interventions, simulation-based training, and quality-of-life impacts. These directions underscore the need for integrated, evidence-based strategies in which clinicians emphasise early detection and standardised management while researchers explore innovative models and under-addressed topics. Greater involvement of multidisciplinary teams, including nursing, together with investment in patient education and outcome tracking, will strengthen both prevention and intervention strategies and support the development of holistic, preventive, and personalised approaches to vascular access care in haemodialysis.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest in this study.

**Acknowledgement.** The authors gratefully acknowledge the support of the Doctoral Programme in Nursing, Faculty of Health Sciences, Jenderal Soedirman University, throughout this study.

**Funding.** The authors received no financial support from any organization for this study.

**Authors' contributions.**

**Novita Anggraeni:** conceived the study, designed the methodology, and drafted the initial manuscript;

**Saryono:** contributed to data collection, data analysis, and critical revision of the manuscript. Both authors read and approved the final version of the manuscript.

**Data availability.** The corresponding author will provide interested parties with access to the dataset upon reasonable request.

## Reference

1. Woo K, Fuld R, Grandinetti A, Lawson J, Litchfield T, Ohan M, et al. Patient-reported outcomes in hemodialysis vascular access: A call to action. *J Vasc Access* 2021;23:973–80. doi: 10.1177/11297298211018295.
2. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline For Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4 Suppl 2):1-164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.

3. *Al-Jaishi AA, Liu AR, Lok CE, Zhang JC, Moist LM.* Complications of the Arteriovenous Fistula: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1839–50. doi: 10.1681/asn.2016040412.
4. *Santoro D, Benedetto F, Mondello P, Pipitò N, Barillà D, Spinelli F, et al.* Vascular access for hemodialysis: Current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:281–94. doi: 10.2147/IJNRD.S46643.
5. *Jose MD, Marshall MR, Read G, Lioufas N, Ling J, Snelling P, et al.* Fatal Dialysis Vascular Access Hemorrhage. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:570–5. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.05.014.
6. *Varghese A, Zachariah S, Jagdale R.* Assessment of Hemorrhagic Risk in Maintenance Hemodialysis Population using Different Clinical Tools. *Journal of Applied Hematology.* 2024;15:30–4. doi: 10.4103/joah.joah\_76\_23.
7. *Habas E, Habas A, Elgamal M, Shraim B, Moursi M, Ibrahim A, et al.* Common complications of hemodialysis: A clinical review. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences.* 2021;13:161–72. doi: 10.4103/ijmbs.ijmbs\_62\_21.
8. *Nguyen DB, Arduino MJ, Patel PR.* Hemodialysis-Associated Infections. *Chronic Kidney Dis Dial Transplant.* 2018;29:389–410.e8 doi: 10.1016/B978-0-323-52978-5.00025-2.
9. *Milosevic E, Forster A, Moist L, Rehman F, Thomson B.* Non-surgical interventions to control bleeding from arteriovenous fistulas and grafts inside and outside the hemodialysis unit: a scoping review. *Clin Kidney J.* 2024;17 (5):sfae089. doi: 10.1093/ckj/sfae089.
10. *Johnston PF, Padmanaban V, Jalloh S, Balarezo LL, Valenzuela R, Tran A, et al.* Integrating Bleeding Control Training Into Surgical Missions in Low- and Middle-Income Countries. *J Surg Res.* 2019;241:53–6. doi: 10.1016/j.jss.2019.03.020.
11. *Roetker NS, Guo H, Ramey DR, McMullan CJ, Atkins GB, Wetmore JB.* Hemodialysis Vascular Access and Risk of Major Bleeding, Thrombosis, and Cardiovascular Events: A Cohort Study. *Kidney Med.* 2022;4(6):100456. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100456.
12. *Sidiq M.* PANDUAN ANALISIS BIBLIOMETRIK SEDERHANA Mathematics Learning Media for Industry 4.0 View project 2019. doi: 10.13140/RG.2.2.15688.37125.
13. *Tanudjaja I, Kow GY.* Exploring Bibliometric Mapping in NUS using BibExcel and VOSviewer. [Internet]. 2018. Available from: <https://repository.ifla.org/rest/api/core/bitstreams/bb011284-d53e-4941-90c7-1138454722d4/content>.
14. *Djajakusumah TM, Hapsari P, Nugraha P, Muhammad A, Lukman K.* Characteristics of Vascular Access Cannulation Complications in End Stage Kidney Disease Patients in West Java from 2018 to 2022: A Retrospective Observational Study. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2024;17:47–58. doi: 10.2147/IJNRD.S440467.
15. *Eka Putra R, Edi P.* Rupture infected pseudoaneurysm on brachiocephalic AV-fistula: emergency and definitive management. *J Indonesia Vascular Access.* 2022;2:29–31. doi: 10.51559/jinava.v2i2.28.
16. *Karam S, Wong MMY, Jha V.* Sustainable Development Goals: Challenges and the Role of the International Society of Nephrology in Improving Global Kidney Health. *Kidney360.* 2023;4(10):1494-1502. doi: 10.34067/KID.0000000000000237.
17. *Wang Y, Yang L, Lei Y.* The global status of nursing research on hemodialysis: A bibliometric and visualized analysis. *Medicine (United States).*2024;103:e39707. doi: 10.1097/MD.00000000000039707.
18. *Ma H, Ismail L.* Bibliometric analysis and systematic review of digital competence in education. *Humanit Soc Sci Commun.* 2025;12:185. doi: 10.1057/s41599-025-04401-1.
19. *Kresnowati L, Suhartono S, Shaluhayah Z, Widjanarko B.* Finding the new potential research on diabetic kidney disease and hemodialysis in healthcare insurance databases: A bibliometric analysis. *Narra J.* 2024;4:e827. doi: 10.52225/narra.v4i3.827.
20. *Passas I.* Bibliometric Analysis: The Main Steps. *Encyclopedia.* 2024;4:1014–25. doi: 10.3390/encyclopedia4020065.
21. *Lim W, Kumar S.* Guidelines for interpreting the results of bibliometric analysis: A sensemaking approach. *Global Business and Organizational Excellence.* 2024;43(2):17-26. doi: 10.1002/joe.22229.
22. *Donthu N, Kumar S, Mukherjee D, Pandey N, Lim WM.* How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. *J Bus Res.* 2021;133:285–96. doi: 10.1016/j.jbusres.2021.04.070.
23. *Öztürk O, Kocaman R, Kanbach DK.* How to design bibliometric research: an overview and a framework proposal. *Review of Managerial Science.* 2024;18:3333–61. doi: 10.1007/s11846-024-00738-0.
24. *Zupic I, Čater T.* Bibliometric Methods in Management and Organization. *Organ Res Methods.* 2015;18(3):429-72. doi: 10.1177/1094428114562629.
25. *Kächele M, Bettac L, Hofmann C, Herrmann H, Brandt A, Schröppel B, et al.* Feasibility Analysis of Ultrasound-Guided Placement of Tunneled Hemodialysis Catheters. *Kidney Int Rep.* 2023; 8(10):2001-2007. doi: 10.1016/j.ekir.2023.07.038.

26. *Lo RC, Fokkema MTM, Curran T, Darling J, Hamdan AD, Wyers M, et al.* Routine use of ultrasound-guided access reduces access site-related complications after lower extremity percutaneous revascularization. *J Vasc Surg.* 2015;61:405–12. doi: 10.1016/j.jvs.2014.07.099.
27. *Gu WJ, Tie HT, Liu JC, Zeng XT.* Efficacy of ultrasound-guided radial artery catheterization: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2014;18(3):R93. doi: 10.1186/cc13862.
28. *Kamata T, Tomita M, Iehara N.* Ultrasound-guided cannulation of hemodialysis access. *Ren Replace Ther.* 2016;2(7). doi: 10.1186/s41100-016-0019-1.
29. *Kalish J, Eslami M, Gillespie D, Schermerhorn M, Rybin D, Doros G, et al.* Routine use of ultrasound guidance in femoral arterial access for peripheral vascular intervention decreases groin hematoma rates. *J Vasc Surg.* 2015;61:1231–8. doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.003.
30. *Niekamp A, Sheth RA, Kuban J, Avritscher R, Ganguli S.* Palliative Embolization for Refractory Bleeding. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34:387–97. doi:10.1055/s-0037-1608862.
31. *Fujitsuna R, Sugihara F, Yasui D, Saito H, Ueda T, Shirai S, et al.* Novel treatment of vascular injury from delayed hemodialysis catheter migration by transvenous balloon-assisted embolization with n-butyl cyanoacrylate. *Radiol Case Rep.* 2020;15:1450–4. doi: 10.1016/j.radcr.2020.05.077.
32. *Peralta R, Sousa L, Cristovão AF.* Cannulation Technique of Vascular Access in Hemodialysis and the Impact on the Arteriovenous Fistula Survival: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12:5946. doi: 10.3390/jcm12185946.
33. *Feldman HI, Koblin S, Wasserstein A.* Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(4):523–35. doi: 10.1681/ASN.V74523.
34. *Shafi T, Coresh J.* Chronic Kidney Disease: Definition, Epidemiology, Cost, and Outcomes. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation.* 2018; 2–22.e3. doi: 10.1016/B978-0-323-52978-5.00001-X.
35. *Silva EFD, Lins SMSB, Tavares JMAB, Marta CB, Fuly PDSC, Broca PV.* Nursing care with surgical arteriovenous shunt in renal dialysis: a validation study. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(6):e20190012. doi: 10.1590/0034-7167-2019-0012.
36. *Michou V.* Optimizing Clinical Nursing Interventions for Hemodialysis Patients with Arteriovenous Fistula. *Kidney Dial.* 2025;5(3):31. doi: 10.3390/kidneydial5030031.
37. *Loukas C, Nikiteas N, Kanakis M, Georgiou E.* Evaluating the Effectiveness of Virtual Reality Simulation Training in Intravenous Cannulation. *Simul Healthc.* 2011;6(4):213–7. doi: 10.1097/SIH.0b013e31821d08a9.
38. *Yokoyama I, Sarai T, Asai T, Kitou N, Nozaki H, Kondo Y, et al.* Virtual reality and augmented reality applications and simulation in vascular access management with three-dimensional visualization. *J Vasc Access.* 2019;20:65–70. doi: 10.1177/1129729818776904.
39. *Jensen U, Jensen J, Ahlberg G, Tornvall P.* Virtual reality training in coronary angiography and its transfer effect to real-life catheterisation lab. *EuroIntervention.* 2016;11:1503–10. doi: 10.4244/EIJY15M06\_05.
40. *Shu P, Huang L, Wang X, Wen Z, Luo Y, Xu F.* Machine learning-based prediction model for arteriovenous fistula thrombosis risk: a retrospective cohort study from 2017 to 2024. *BMC Nephrol.* 2025;26(1):304. doi: 10.1186/s12882-025-04201-4.
41. *Shu P, Huang L, Huo S, Qiu J, Bai H, Wang X, et al.* Machine learning-based risk prediction model for arteriovenous fistula stenosis. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):217. doi: 10.1186/s40001-025-02490-x.
42. *Cash-Gibson L, Rojas-Gualdrón DF, Pericàs JM, Benach J.* Inequalities in global health inequalities research: A 50-year bibliometric analysis (1966–2015). *PLoS One.* 2018;13(1):e0191901. doi: 10.1371/journal.pone.0191901.
43. *Ghimire A, Shah S, Chauhan U, Ibrahim KS, Jindal K, Kazancioglu R, et al.* Global variations in funding and use of hemodialysis accesses: an international report using the ISN Global Kidney Health Atlas. *BMC Nephrol.* 2024;25(1):159. doi: 10.1186/s12882-024-03593-z.
44. *Ramachandran R, Bhargava V, Jasuja S, Gallieni M, Jha V, Sahay M, et al.* Interventional nephrology and vascular access practice: A perspective from South and Southeast Asia. *J Vasc Access.* 2021;23(6):849–60. doi: 10.1177/11297298211011375.
45. *Zha D, Yang X, Yang Y, Zhang H, Jin Y, Li N, Zhou Y.* The Impact of Multidisciplinary Collaborative Nursing Intervention on Arteriovenous Fistula in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clin Nurs Res.* 2021;31:1158–63. doi: 10.1177/10547738211037132.
46. *Ahrabi A, Poshtdar S, Salimi J, Ashouri M, Yaseri M.* Patient perspective and satisfaction with different types of vascular access in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2025;26(1):457. doi: 10.1186/s12882-025-04393-9.
47. *Rognoni C, Tozzi M, Tarricone R.* Endovascular versus surgical creation of arteriovenous fistula in hemodialysis patients: Cost-effectiveness and budget impact analyses. *J Vasc Access.* 2021;22(1):48–57. doi: 10.1177/1129729820921021.
48. *Ullah K, Bashir M, Ain NU, Sarfraz A, Sarfraz Z, Sarfraz M, et al.* Medical Adjuvant Therapy in Reducing Thrombosis With Arteriovenous Grafts and Fistulae Use: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211063882. doi: 10.1177/10760296211063882.

49. *Fadzli NFAM, Rasani AAM, Keng SL*. Assessing the financial burden of hemodialysis treatment in Malaysia. *Belitung Nurs J*. 2021;7(6):529–34. doi: 10.33546/bnj.1804.
50. *Rahman T, Mina MH, Das P, Karmaker K, Adhikari LR*. Financial Burden and Psychological Impact on Patients and Family with Chronic Kidney Disease on Haemodialysis: A Cross-sectional Study in Rural Bangladesh. *SSB Global Journal of Medical Science*. 2025;6(01):9–15. doi: 10.61561/ssbgjms.v6i01.63.
51. *Yazdizadeh B, Majdzadeh R, Salmasian H*. Systematic review of methods for evaluating health-care research economic impact. *Health Res Policy Syst*. 2010;8:6. doi: 10.1186/1478-4505-8-6.
52. *Leong FF, Binte Abu Bakar Aloweni F, Choo JCJ, Lim SH*. Patient education interventions for haemodialysis and peritoneal dialysis catheter care: An integrative review. *Int J Nurs Stud Adv*. 2023;5:100156. doi: 10.1016/j.ijnsa.2023.100156.
53. *Balamuthusamy S, Dhanabalsamy N, Thankavel B, Bala MS, Pfaffle A*. Utility of a ML analytics on real time risk stratification and re-intervention risk prediction on AV access outcomes and cost. *J Vasc Access*. 2023;25(4):1224–8. doi: 10.1177/11297298231156632.
54. *Krackov W, Sor M, Razdan R, Zheng H, Kotanko P*. Artificial Intelligence Methods for Rapid Vascular Access Aneurysm Classification in Remote or In-Person Settings. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):636–41. doi: 10.1159/000515642.
55. *Forcey D, Tran D, Connor J, Ayudhya PKN, Ocampo C, Nelson C, et al*. Improving assessment and escalation of threatened haemodialysis access: results of a nursing-led program. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):268. doi: 10.1186/s12882-023-03321-z.
56. *Salman L, Rizvi A, Contreras G, Manning C, Feustel PJ, Machado I, et al*. A Multicenter Randomized Clinical Trial of Hemodialysis Access Blood Flow Surveillance Compared to Standard of Care: The Hemodialysis Access Surveillance Evaluation (HASE) Study. *Kidney Int Rep*. 2020;5(11):1937–44. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.034.
57. *Polkinghorne KR, Lau KKP, Saunder A, Atkins RC, Kerr PG*. Does monthly native arteriovenous fistula blood-flow surveillance detect significant stenosis—a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2498–506. doi: 10.1093/ndt/gfl242.
58. *Ghani M, Hurrell R, Verceles AC, McCurdy MT, Papali A*. Geographic, Subject, and Authorship Trends among LMIC-based Scientific Publications in High-impact Global Health and General Medicine Journals: A 30-Month Bibliometric Analysis. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11:92–7. doi: 10.2991/jegh.k.200325.001.
59. *Shambe I, Thomas K, Bradley J, Marchant T, Weiss HA, Webb EL*. Bibliometric analysis of authorship patterns in publications from a research group at the London School of Hygiene & Tropical Medicine, 2016–2020. *BMJ Glob Health*. 2023;8(2):e011053. doi: 10.1136/bmjgh-2022-011053.
60. *Garbern SC, Hyuha G, González Marqués C, Baig N, Chan JL, Dutta S, et al*. Authorship representation in global emergency medicine: a bibliometric analysis from 2016 to 2020. *BMJ Glob Health*. 2022;7(6):e009538. doi: 10.1136/bmjgh-2022-009538.
61. *Nyangulu WJ*. Global health collaborative research: beyond mandatory collaboration to mandatory authorship. *Glob Health Res Policy*. 2023;8:48. doi: 10.1186/s41256-023-00334-x.



# 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

I. Mykhaloiko<sup>1</sup>, R. Yatsyshyn<sup>1</sup>, I. Dudar<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.03

## Thrombinuria as a link between intrarenal coagulation and inflammation in patients with glomerulonephritis

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Citation:

Mykhaloiko I, Yatsyshyn R, Dudar I. Thrombinuria as a link between intrarenal coagulation and inflammation in patients with glomerulonephritis. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;4(88):21-30. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.03.

**Abstract.** *To investigate urinary thrombin levels in patients with glomerulonephritis (GN), evaluate their relationship with the morphological type of GN, disease activity, and assess the diagnostic value of thrombinuria.*

**Methods.** *A cross-sectional study was conducted in 72 patients with biopsy-proven GN and 40 healthy controls. Serum and urinary concentrations of thrombin, IL-6, TNF- $\alpha$ , and TGF- $\beta$ 1 were measured using ELISA. Clinical data and renal biopsy findings were analyzed. Statistical methods included correlation and group comparison tests.*

**Results.** *Urinary thrombin was markedly elevated in GN patients compared with controls (median 9.4 vs. 0.38 ng/ml;  $p = 0.013$ ), while serum thrombin showed no significant difference. Thrombinuria was detected in 80.6% of patients and correlated positively with daily proteinuria ( $r = 0.514$ ), urinary IL-6 ( $r = 0.438$ ), and urinary TNF- $\alpha$  ( $r = 0.372$ ). An inverse correlation was observed with urinary TGF- $\beta$ 1 ( $r = -0.534$ ) and the chronicity index ( $r = -0.783$ ), suggesting that thrombinuria characterizes active inflammatory phases, while its decline accompanies fibrotic remodeling. No significant associations were found between serum thrombin and systemic inflammatory markers.*

**Conclusions.** *Thrombinuria may reflect local activation of coagulation–inflammation pathways. It demonstrates associations with proteinuria, pro-inflammatory cytokines. These results suggest that thrombinuria could serve as a potential non-invasive biomarker of disease activity in GN; however, due to the cross-sectional design and limited sample size, the findings should be interpreted with caution and confirmed in larger longitudinal studies.*

**Keywords:** *glomerulonephritis, thrombinuria, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, biomarkers, inflammation, coagulation.*

**Conflict of interest statement.** The authors declare no competing interests.

© I. Mykhaloiko, R. Yatsyshyn, I. Dudar, 2025.

Correspondence should be addressed to Iryna Mykhaloiko: [iralisn@gmail.com](mailto:iralisn@gmail.com)

### Article history:

Received August 26, 2025

Received in revised form

October 03, 2025

Accepted October 14, 2025



© Михалойко І. С., Яцишин Р. І., Дудар І. О., 2025

УДК: 616.611-002:[612.115.12+616.151.5]

І.С. Михалойко<sup>1</sup>, Р.І. Яцишин<sup>1</sup>, І.О. Дудар<sup>2</sup>

## Тромбінурія як ланка між інтраренальною коагуляцією та запаленням у хворих на гломерулонефрит

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м.Київ, Україна

**Резюме.** Метою цієї роботи було дослідити рівень тромбіну сечі пацієнтів із гломерулонефритом (ГН), оцінити його взаємозв'язок із біохімічними та морфологічними формами, активність хвороби та визначити діагностичну цінність тромбінурії.

**Методи.** Проведено поперечне дослідження за участю 72 пацієнтів із морфологічно підтвердженим ГН та 40 практично здорових осіб контрольної групи. Концентрації тромбіну, ІЛ-6, TNF- $\alpha$  та TGF- $\beta_1$  у сироватці крові та сечі визначали методом ІФА. Проаналізовано клінічні дані та результати біопсії нирок. Для статистичної обробки застосовували кореляційний аналіз і методи порівняння груп.

**Результати.** Рівень тромбіну в сечі був значно підвищений у пацієнтів із ГН порівняно з контрольною групою (медіана 9.4 проти 0.38 нг/мл;  $p = 0.013$ ). Тромбінурію виявлено у 80,6% пацієнтів; вона позитивно корелювала з добовою протеїнурією ( $r = 0.514$ ), рівнем ІЛ-6 ( $r = 0.438$ ) та TNF- $\alpha$  ( $r = 0.372$ ) у сечі. Водночас встановлено зворотню кореляцію з рівнем TGF- $\beta_1$  сечі ( $r = -0.534$ ) та індексом хронічності ( $r = -0.783$ ), що свідчить: тромбінурія відображає активність запально-коагуляційних процесів.

**Висновки.** Тромбінурія у хворих на ГН є наслідком локальної активації коагуляції внаслідок запалення. Її величина асоціюється з рівнями протеїнурії, прозапальних цитокінів і залежить від морфологічної форми ГН. Отримані результати свідчать, що тромбінурія може розглядатися як потенційний неінвазивний біомаркер активності гломерулонефриту; однак, з огляду на поперечний дизайн дослідження та обмежену вибірку, ці результати слід інтерпретувати з обережністю та підтвердити у більших проспективних дослідженнях.

**Ключові слова:** гломерулонефрит, тромбінурія, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ , біомаркери, запалення, коагуляція.

**Introduction.** Glomerulonephritis (GN) comprises a heterogeneous group of renal disorders characterized by inflammatory injury of the glomerular apparatus. Despite the diversity of etiological triggers and morphological presentations, most forms of GN converge on common pathogenetic mechanisms. These include immune-mediated damage of the glomerular filtration barrier, activation of complement cascades, recruitment of leukocytes into the glomerular compartment, and stimulation of intraglomerular coagulation pathways [1]. The interplay of these mechanisms results in a self-perpetuating cycle, whereby inflammation amplifies coagulation, and coagulation, in turn, sustains inflammation, accelerating the progression of glomerular injury [2].

Within this context, thrombin emerges as a central player. Formed by proteolytic cleavage of prothrombin by activated factor X (Xa) in the presence of calcium, phospholipids, and cofactor V, thrombin is classically regarded as the terminal enzyme of the coagulation

cascade, responsible for the conversion of fibrinogen to fibrin and clot formation. However, increasing evidence demonstrates that thrombin is not limited to hemostasis; rather, it acts as a potent signaling mediator at the interface of coagulation and inflammation [3]. By binding to and activating protease-activated receptors (PAR) expressed on endothelial cells, mesangial cells, macrophages, and platelets, thrombin induces a cascade of pro-inflammatory events. These include endothelial activation and dysfunction, increased permeability of the glomerular basement membrane, stimulation of leukocyte recruitment, and secretion of cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Moreover, thrombin-mediated signaling has been implicated in the upregulation of transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), a key profibrotic cytokine that promotes extracellular matrix accumulation, mesangial expansion, and progressive glomerulosclerosis. Collectively, these processes contribute to fibrin deposition, disruption of the glomerular barrier, and advancement of both inflammatory and fibrotic injury within the kidney [4].

Physiologically, the relatively high molecular weight of thrombin (~36 kDa) prevents its filtration across an intact glomerular barrier. The detection of thrombin in urine (thrombinuria) is therefore considered an abnormal phenomenon that may reflect either

Iryna Mykhaloiko  
iralisn@gmail.com

structural disruption of the glomerular filtration barrier or intraglomerular generation of thrombin with subsequent excretion into the urine [5]. This concept has been supported by several clinical investigations. Kitamoto et al. (2004) demonstrated the presence of urinary thrombin in approximately two-thirds of patients with GN, while it remained undetectable in healthy controls and in individuals with systemic disseminated intravascular coagulation [6]. A subsequent study by the same group (2015) highlighted the diagnostic utility of thrombinuria, reporting sensitivity of 70.6% and specificity of 90.1% for rapidly progressive forms of GN [7]. Furthermore, in patients with diabetic nephropathy, urinary thrombin was found with increasing frequency at advanced stages of chronic kidney disease (CKD stages III–IV), where it correlated with decreased glomerular filtration rate (GFR) and more pronounced proteinuria, thus suggesting its potential role as a marker of disease progression [8].

Nevertheless, despite accumulating evidence, the clinical role of thrombinuria remains insufficiently established. Most published studies are small in scale, cross-sectional in design, and descriptive in nature, while standardized laboratory methods for urinary thrombin detection have not been widely implemented. Several key questions remain unresolved: does urinary thrombin simply mirror structural barrier damage, or does it signify active intraglomerular coagulation-inflammation? How consistently does it correlate with traditional clinical parameters such as proteinuria, eGFR, and histological markers? Could it serve as a predictor of therapeutic response to immunosuppressive regimens or as a potential indication for anticoagulant interventions? Addressing these questions is essential for translating thrombinuria from an intriguing laboratory finding into a clinically meaningful biomarker.

In this regard, systematic evaluation of urinary thrombin in patients with GN, along with its association with clinical, biochemical, and morphological indicators of disease activity, is highly relevant. Such studies have the potential to refine our understanding of the pathophysiological crosstalk between coagulation and inflammation in glomerular disorders and may pave the way for novel diagnostic approaches and therapeutic strategies that target this critical interface.

**The objective** of this study was to investigate urinary thrombin levels in patients with GN and to determine their correlations with clinical, laboratory, and morphological markers of disease activity, with the aim of evaluating the diagnostic and prognostic value of thrombinuria as a biomarker of glomerular injury.

**Materials and methods.** In this cross-sectional observational study, we included 72 patients with primary GN admitted to the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital during 2022–2024.

This research was conducted in accordance with internationally accepted ethical standards for studies involving human subjects, including the principles of bioethics and biospecimen collection established by the

World Medical Association's Declaration of Helsinki and the UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights.

The control group consisted of 40 practically healthy individuals matched to the study cohort by key characteristics.

Of the 72 enrolled patients, the majority were male—58 individuals (80.6%; 95% CI: 69.3–88.4)—while 14 were female (19.4%; 95% CI: 11.6–30.7). The average age of the study population was 45 years, with an interquartile range of 40–49 years.

Inclusion criteria comprised age >18 years, a morphologically verified diagnosis of glomerulonephritis, and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) above 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Exclusion criteria included age <18 years, refusal to participate, systemic connective tissue disorders, systemic vasculitis, diabetes mellitus (type 1 or 2), prior thromboembolic or cardiovascular events, chronic heart failure (NYHA class III–IV), acute infections of any origin, malignancies, acute or chronic hepatic failure, and psychiatric illnesses.

All 72 cases of GN included in the study were morphologically confirmed. The most frequent subtype was mesangioproliferative glomerulonephritis, diagnosed in 19 patients (26.4%; 95% CI: 17.1–37.8). Membranous nephropathy accounted for 17 cases (23.6%; 95% CI: 14.9–34.8), focal segmental glomerulosclerosis was observed in 16 patients (22.2%; 95% CI: 13.5–33.9), minimal change disease in 13 cases (18.1%; 95% CI: 10.3–28.9), and membranoproliferative (mesangiocapillary) glomerulonephritis in 7 patients (9.7%; 95% CI: 4.4–19.0).

At baseline, nephrotic syndrome was documented in 38 patients (52.8%; 95% CI: 41.2–64.2), whereas isolated urinary syndrome was observed in 34 individuals (47.2%; 95% CI: 35.8–58.8).

According to the histological subtype of GN and the clinical course, patients received pathogenetic therapy consisting of glucocorticosteroids and cytotoxic agents. All participants were prescribed either angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers. In addition, 63 patients (87.5%; 95% CI: 77.6–93.6) were treated with sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors.

The clinical diagnosis of GN was established in accordance with standard diagnostic protocols and the Kidney Disease Classification, as well as current clinical practice guidelines for the management of glomerular disorders [9]. All patients underwent a comprehensive baseline assessment that incorporated general clinical evaluation, biochemical profiling, and instrumental investigations. Biochemical analyses were performed in the certified clinical laboratory of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, using standardized methodologies to ensure accuracy and reproducibility of results.

Quantitative determination of thrombin concentrations in blood serum and urine was performed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with

commercial reagent kits (MyBioSource, USA). Morning urine specimens were collected, centrifuged at 1500 rpm for 10 minutes, and 1–2 ml of the supernatant was subjected to analysis. Aliquots of supernatant were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until further processing. The assay had a detection range of 0.312–20 ng/ml and an analytical sensitivity of 0.06 ng/ml.

Inflammatory markers were assessed in both serum and urine samples. The cytokines analyzed included interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). IL-6 concentrations were measured using a sandwich ELISA kit (MyBioSource, USA) with a detection range of 7.8–500 pg/ml and sensitivity  $<2.9$  pg/ml. TNF- $\alpha$  levels were determined by an analogous method using a kit from the same manufacturer, with a detection range of 15.6–1000 pg/ml and sensitivity  $<7$  pg/ml. TGF- $\beta$ 1 was quantified using a sandwich ELISA kit (MyBioSource, USA) with a detection range of 31.25–2000 pg/ml and an analytical sensitivity of 18.75 pg/ml.

Statistical analysis was performed using STATISTICA 8 software (StatSoft, serial number STA862D175437Q). Qualitative variables were ex-

pressed as absolute numbers (n) and percentages (%) with 95% confidence intervals (CI). Quantitative data were tested for normality using the Shapiro–Wilk test. Normally distributed variables were presented as mean  $\pm$  standard deviation ( $M \pm SD$ ), while non-normally distributed data were expressed as median and interquartile range (Me (Q25–Q75)).

Comparisons between groups were carried out using Student's t-test for normally distributed variables, the Mann–Whitney U test for non-normal data, and Fisher's exact test for categorical variables. Correlations were assessed using Pearson's coefficient for normally distributed data and Spearman's coefficient for non-normally distributed data. All statistical tests were two-tailed. Given the exploratory nature of the study, no formal correction for multiple comparisons was applied. A p-value  $<0.05$  was considered statistically significant.

**Results.** The levels of thrombin, pro-inflammatory cytokines, and the profibrotic marker were analyzed in both blood serum and urine of patients with GN, and the results are presented in Table 1.

Table 1

### Thrombin, inflammatory, and fibrotic biomarkers in serum and urine of patients with glomerulonephritis

Parameter	Control cohort (n=40)	Patient cohort (n=72)	p-value
Thrombin in serum, ng/ml Me (Q25–Q75)	0.6 (0.4–0.8)	0.8 (0.6–1.0)	p=0.623
Thrombin in urine, ng/ml Me (Q25–Q75)	0.3 (0.3–0.4)	9.4 (6.6–14.2)	p=0.013
IL-6 in serum, pg/ml Me (Q25–Q75)	25.3 (19.6–27.5)	67.8 (33.2–93.4)	p=0.045
IL-6 in urine, pg/ml Me (Q25–Q75)	8.3 (7.1–9.5)	43.2 (28.5–77.5)	p=0.018
TNF- $\alpha$ in serum, pg/ml Me (Q25–Q75)	27.8 (25.3–29.7)	54.4 (33.6–70.5)	p=0.039
TNF- $\alpha$ in urine, pg/ml Me (Q25–Q75)	16.6 (15.1–19.3)	32.4 (23.7–43.5)	p=0.023
TGF $\beta$ 1 in serum, pg/ml Me (Q25–Q75)	68.4 (51.7–75.9)	125.4 (65.2–158.5)	p=0.005
TGF $\beta$ 1 in urine, pg/ml Me (Q25–Q75)	35.8 (31.5–38.4)	457.5 (325.3–656.2)	p<0.001

Abbreviations: IL-6 – interleukin-6; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor-alpha; TGF- $\beta$ 1 – transforming growth factor-beta 1; Me (Q25–Q75) – median and interquartile range.

Notes: p - statistical difference between the study group and the control group.

In this study, serum thrombin concentrations did not differ significantly between patients with glomerulonephritis and healthy controls ( $p = 0.623$ ). In contrast, urinary thrombin levels were markedly elevated in the patient cohort ( $p = 0.013$ ), suggesting its diagnostic relevance as a marker of glomerular injury.

Pro-inflammatory cytokine levels were consistently higher among patients. Serum IL-6 was more than doubled compared with the control group ( $p = 0.045$ ), while urinary IL-6 showed an even greater increase ( $p = 0.018$ ). TNF- $\alpha$  concentrations demonstrated a similar trend: serum levels were significantly higher in patients ( $p = 0.039$ ), as were urinary levels ( $p = 0.023$ ).

The most pronounced differences were observed for the profibrotic mediator TGF- $\beta$ 1. Serum concentrations were significantly elevated in the GN group compared to controls ( $p = 0.005$ ). Urinary TGF- $\beta$ 1 levels showed an over tenfold increase in patients relative to healthy individuals ( $p < 0.001$ ).

Collectively, these findings highlight a clear dysregulation of the coagulation–inflammation axis in glomerulonephritis, characterized by elevated thrombinuria, activation of systemic and local pro-inflammatory cytokines, and strong upregulation of fibrotic signaling through TGF- $\beta$ 1.

In healthy individuals, urinary thrombin concentrations did not exceed 1 ng/ml; therefore, values below this threshold were interpreted as the absence of throm-

binuria. The threshold of 1 ng/ml was selected as the upper limit of urinary thrombin concentration among healthy controls and in line with previous studies [6]. Among patients with GN, thrombinuria was absent in 14 of 72 cases (19.4%; 95% CI: 10.9–29.6). Conversely, elevated urinary thrombin ( $>1$  ng/ml) was detected in 58 patients (80.6%; 95% CI: 70.4–89.1), with a median concentration of 9.4 ng/ml (interquartile range: 6.6–14.2).

On this basis, the study cohort was stratified into two groups: Group I – patients without thrombinuria ( $<1$  ng/ml), and Group II – patients with thrombinuria ( $>1$  ng/ml). The principal demographic, clinical, and laboratory characteristics of both groups are summarized in Table 2.

Table 2

**Baseline characteristics of patients with glomerulonephritis stratified by thrombinuria status**

	Group I (n = 14)	Group II (n = 58)	p-value
Age, years Me (Q25–Q75)	43 (37–48)	46 (40–51)	0.378
Sex, male (%; 95% CI)	71.4 (44.7–88.3)	82.8 (73.1–92.4)	0.451
Sex, female (%; 95% CI)	28.6 (11.7–55.3)	17.2 (7.5–26.9)	0.451
Mesangioproliferative GN (%; 95% CI)	28.6 (4.7 – 52.4)	25.9 (14.5–37.2)	0.714
Membranous nephropathy (%; 95% CI)	21.4 (0 – 42.9)	24.1 (13.0–35.3)	0.569
FSGS (%; 95% CI)	21.4 (0 – 42.9)	22.4 (11.5–33.3)	0.623
Minimal change GN (%; 95% CI)	14.3 (0 – 32.7)	19.0 ( 8.7–29.2)	0.512
Mesangiocapillary GN (%; 95% CI)	14.3 (0 – 32.7)	8.6 (1.4–15.8)	0.615
Creatinine, $\mu$ mol/L Me (Q25–Q75)	126.4 (74.5–157.6)	112.3 (71–141.7)	0.665
Urea, mmol/L Me (Q25–Q75)	8.7 (6.8–9.7)	8.2 (6.9–9.5)	0.856
Serum albumin, g/L Me (Q25–Q75)	32 (26–36)	24 (19–28)	0.046
eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> Me (Q25–Q75)	55 (47–65)	58 (45–75)	0.654
Daily proteinuria, g/day Me (Q25–Q75)	1.8 (0.8–2.9)	4.9 (3.2–5.8)	0.001
D-dimer, mg/L Me (Q25–Q75)	0.5 (0.2–1.2)	0.8 (0.5–1.4)	0.248
Fibrinogen, g/L Me (Q25–Q75)	3.8 (2.9–4.8)	4.1 (3.9–4.9)	0.412

Abbreviations: CI – confidence interval; eGFR – estimated glomerular filtration rate; GN – glomerulonephritis; FSGS – focal segmental glomerulosclerosis; Me (Q25–Q75) – median and interquartile range.

When comparing baseline characteristics between the groups, no significant differences were observed in age, sex, morphological variants of GN, or laboratory measures, including creatinine, urea, estimated GFR, D-dimer, and fibrinogen ( $p > 0.05$ ).

However, Group II demonstrated a markedly lower serum albumin level ( $p = 0.046$ ) and substantially higher daily proteinuria ( $p = 0.001$ ), suggesting more severe glomerular damage in patients with thrombinuria.

The correlation analysis highlighted distinct patterns linking urinary thrombin concentrations with daily proteinuria and biomarkers of inflammation and fibrosis in patients with GN.

In patients with GN, a moderate positive correlation was observed between urinary thrombin levels and daily proteinuria ( $r = 0.514$ ;  $p = 0.013$ ) (Fig. 1).

Significant correlations were also established between thrombinuria and pro-inflammatory cytokines, including IL-6 ( $r = 0.438$ ; ( $p = 0.021$ ) and TNF- $\alpha$  ( $r = 0.372$ ;  $p = 0.037$ ) (Figs. 2, 3). These findings indicate that thrombin may act not only as a marker of

structural glomerular injury but also as an active mediator of inflammatory responses, enhancing cytokine production and promoting immune-inflammatory damage to renal tissue.

Of particular importance is the inverse correlation identified between urinary thrombin levels and urinary TGF- $\beta_1$  concentrations ( $r = -0.534$ ;  $p = 0.028$ ) (Fig. 4). Elevated TGF- $\beta_1$ , a key profibrotic cytokine, was associated with reduced thrombin excretion, suggesting a pathogenetic shift from predominant inflammatory-coagulatory activity toward fibrotic remodeling processes.

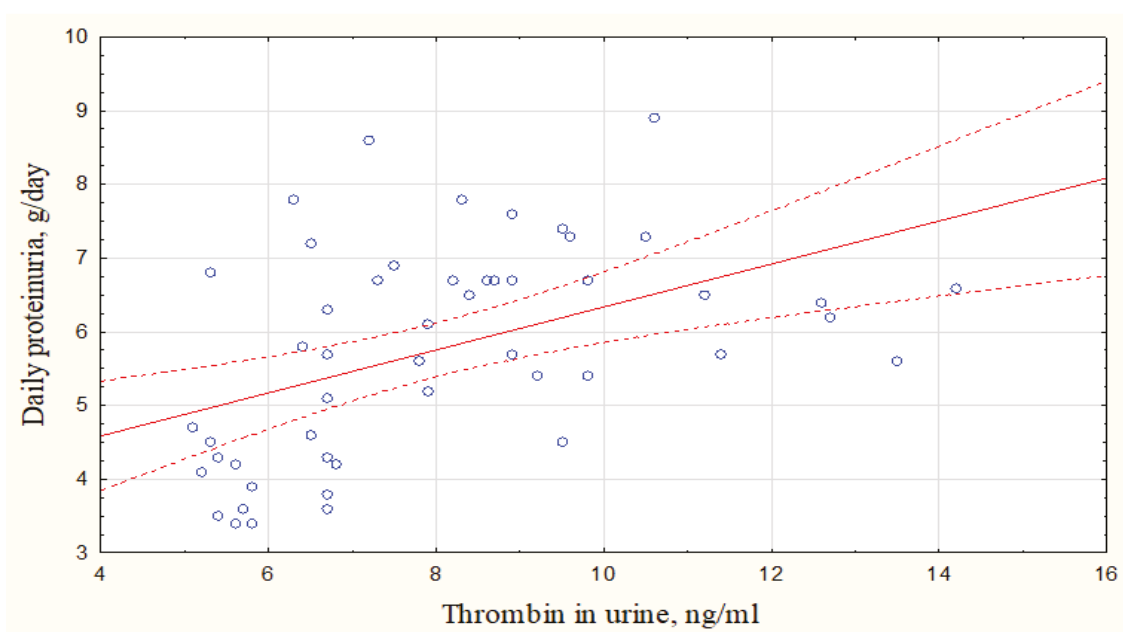


Fig. 1. Correlation between daily proteinuria (g/day) and urinary thrombin concentration (ng/ml) in patients with glomerulonephritis ( $p = 0.013$ ).

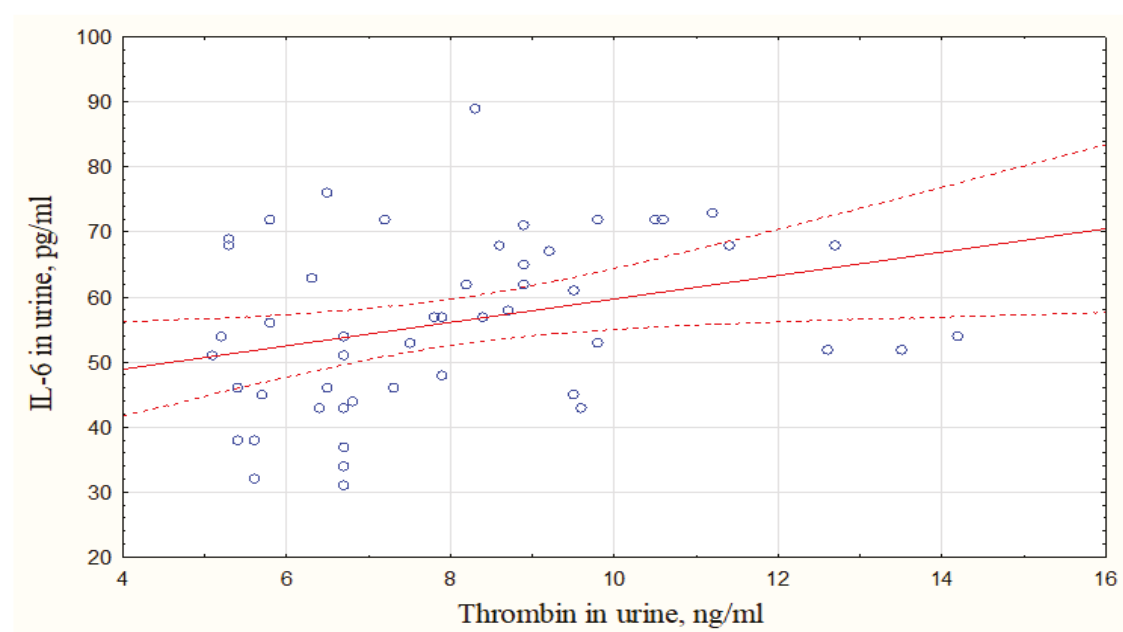


Fig. 2. Correlation between urinary interleukin-6 (pg/ml) and urinary thrombin concentration (ng/ml) in patients with glomerulonephritis ( $p = 0.021$ ).

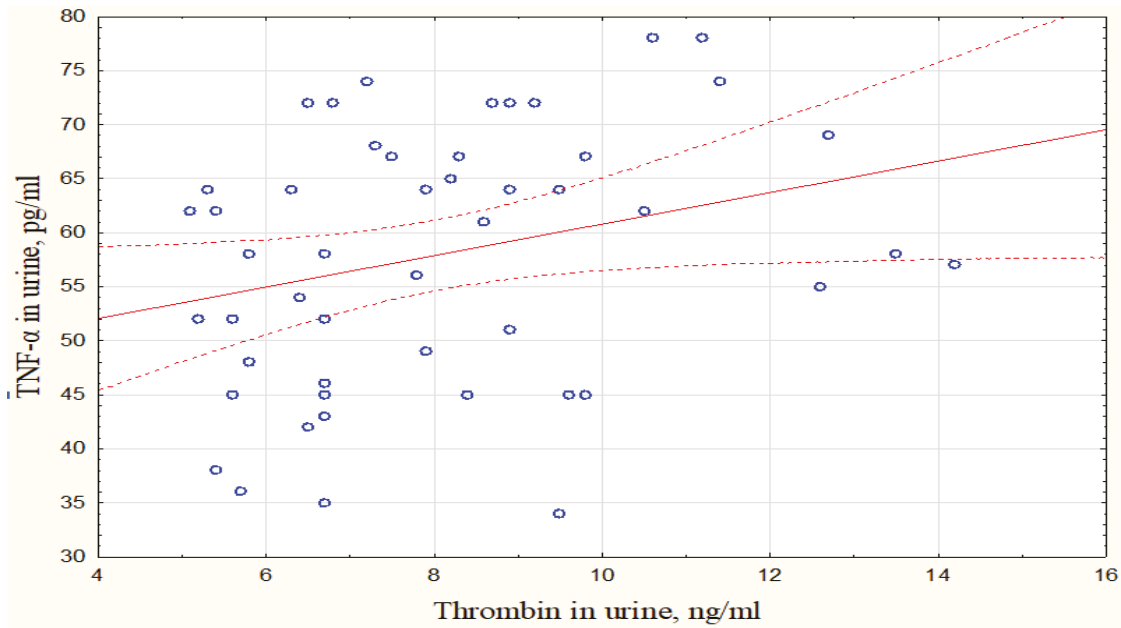


Fig. 3. Correlation between urinary tumor necrosis factor-alpha (pg/ml) and urinary thrombin concentration (ng/ml) in patients with glomerulonephritis ( $p = 0.037$ ).

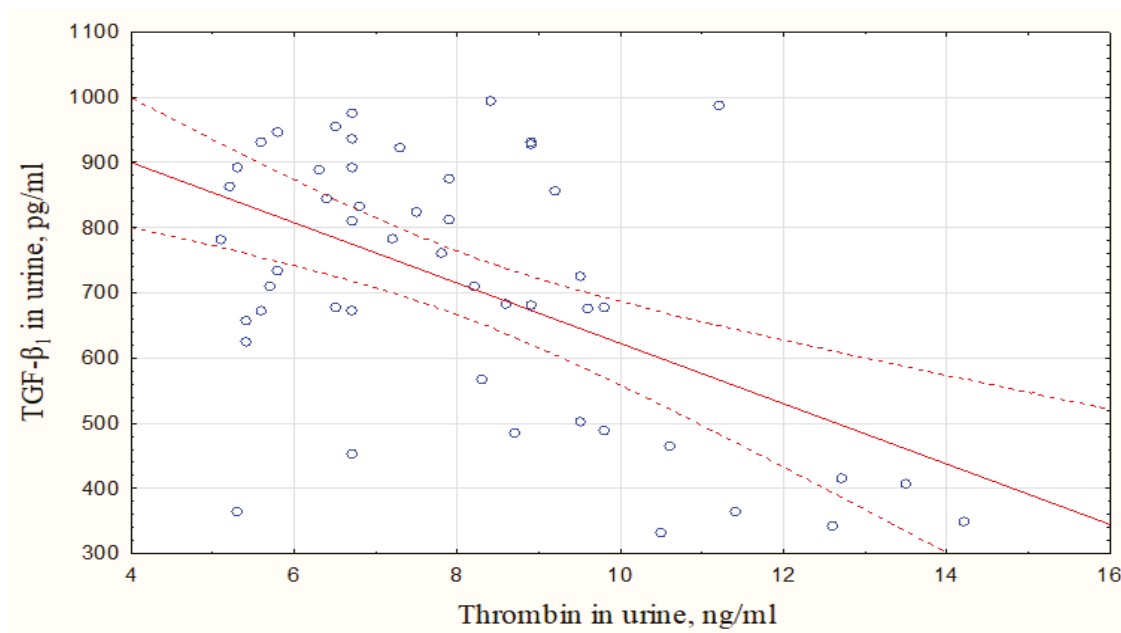


Fig. 4. Correlation between urinary transforming growth factor-beta 1 (pg/ml) and urinary thrombin concentration (ng/ml) in patients with glomerulonephritis ( $p = 0.028$ ).

Additionally, the study analyzed the relationship between thrombinuria and morphological features of renal tissue injury. A strong inverse correlation was found between urinary thrombin levels and the overall chronicity score ( $r = -0.783$ ;  $p = 0.006$ ), which encompassed the degree of interstitial fibrosis, tubular

atrophy, and global glomerulosclerosis (Fig. 5). This indicates that lower thrombinuria levels are characteristic of advanced and chronic morphological lesions, whereas elevated thrombinuria may reflect active inflammatory-coagulatory processes in earlier disease stages.

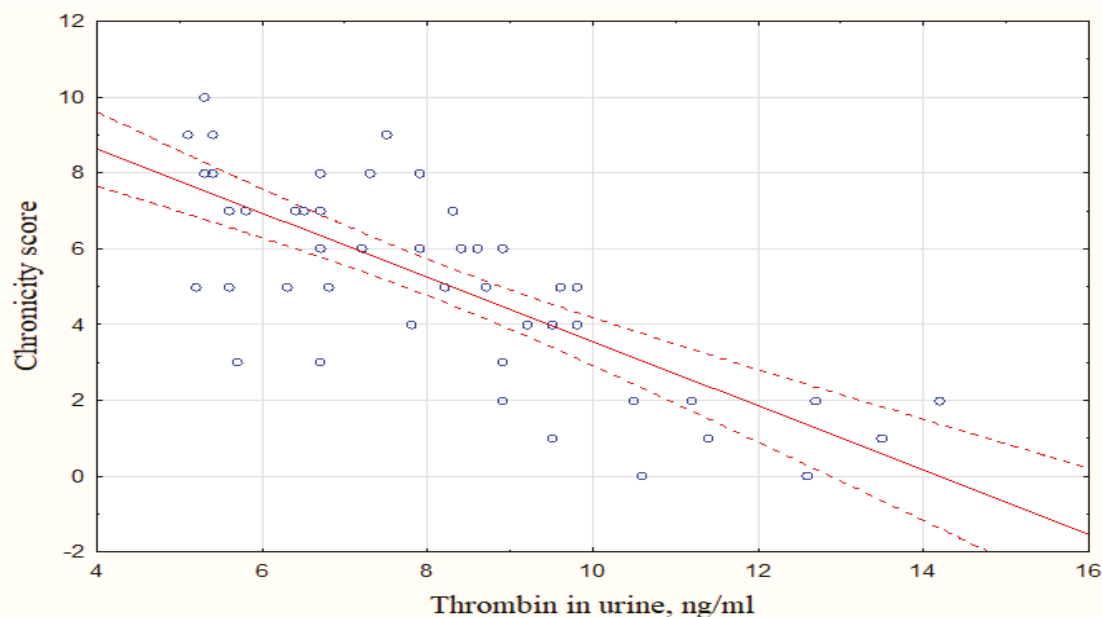


Fig. 5. Correlation between renal chronicity score and urinary thrombin concentration (ng/ml) in patients with glomerulonephritis ( $p = 0.006$ ).

Taken together, these findings highlight the pathogenetic interplay between immune-inflammatory mediators, urinary thrombin generation, and structural fibrotic remodeling of the kidney. This underscores the potential of thrombinuria to serve as an integrated biomarker of both disease activity and stage in glomerular injury.

At the same time, serum analysis did not reveal statistically significant correlations between thrombin concentration and systemic inflammatory markers (IL-6, TNF- $\alpha$ ). This result may indicate the local nature of pathological changes in renal tissue, where thrombin production and cytokine activation occur predominantly at the level of the glomeruli and tubulointerstitium, rather than being reflected in the systemic circulation.

The obtained data emphasize the importance of assessing urinary markers for studying the pathogenesis of GN, since they reflect the local activity of inflammatory and coagulation cascades, whereas plasma analysis may underestimate these changes.

**Discussion.** In the present study, we demonstrated a significant increase in urinary thrombin levels in patients with GN, while serum thrombin concentrations did not differ significantly from those of the control cohort. Thrombinuria was detected in over 80% of patients, underscoring its potential role as a local marker of glomerular injury. These findings align with earlier reports by Kitamoto et al. (2004, 2015), who highlighted the diagnostic value of thrombinuria in rapidly progressive forms of GN, with high sensitivity and specificity [6, 7]. Our findings are consistent with more recent evidence in diabetic nephropathy, where the presence of thrombin in urine was associated with both proteinuria and a decline in GFR, indicating that this biomarker may have wider relevance across various renal diseases [8].

The correlations identified in our study further strengthen the pathogenetic link between thrombin generation and disease activity. Urinary thrombin levels were positively associated with daily proteinuria and urinary concentrations of IL-6 and TNF- $\alpha$ , two key pro-inflammatory cytokines. This observation is in line with experimental studies demonstrating that thrombin, through activation of protease-activated receptors, induces cytokine secretion and endothelial dysfunction, thereby sustaining renal inflammation [3]. Comparable associations were described in lupus nephritis, where thrombin activity was linked to intrarenal inflammatory burden and histological severity [10]. Such cross-disease consistency supports the hypothesis that thrombinuria reflects not merely passive leakage but active local intraglomerular coagulation and immune activation.

A particularly noteworthy observation, consistent with both our findings and prior reports, is that free thrombin in the urine may be generated locally within the glomeruli under the influence of tissue factor released by mesangial cells in response to pro-inflammatory cytokines. This supports the concept that thrombinuria should be regarded not only as an indicator of glomerular barrier disruption but also as a manifestation of a localized, DIC-like process within the kidneys [11, 12]. The absence of thrombinuria in patients with systemic disseminated intravascular coagulation further underscores this local nature [13]. Importantly, analogous phenomena have been described beyond nephrology: thrombin has been identified in bronchoalveolar lavage fluid of patients with pulmonary fibrosis, as well as immunohistochemically localized in brain tissue of individuals with Alzheimer's disease [14]. Together, these findings highlight thrombin's universal role as a marker of tissue-specific inflammatory-coagulation activity across multiple organ systems.

Interestingly, our study also revealed an inverse relationship between urinary thrombin and urinary TGF- $\beta_1$  levels, as well as between thrombinuria and the chronicity index of renal pathology. The inverse association between urinary thrombin and TGF- $\beta_1$ /chronicity index may indicate a transition from active inflammatory-coagulative processes to fibrotic remodeling. In early disease stages, thrombin generation reflects active glomerular injury, while in advanced fibrosis, its reduction parallels loss of cellular activity and progressive matrix accumulation. These findings may indicate a pathogenetic shift: elevated thrombinuria appears to characterize earlier and more inflammatory phases of GN, whereas reduced urinary thrombin accompanies advanced fibrosis and irreversible structural remodeling. This interpretation resonates with observations in chronic kidney disease of various etiologies, where urinary thrombin levels were shown to decline in late-stage fibrosis (Kitamoto et al., 2021) [8]. Taken together, these results position thrombinuria as a dynamic biomarker reflecting both activity and chronicity of glomerular injury.

The absence of correlations between serum thrombin and systemic markers of inflammation (IL-6, TNF- $\alpha$ ) further underscores the local nature of these processes. This is consistent with previous reports demonstrating that plasma-based assays may underestimate intrarenal activity, whereas urinary biomarkers provide a more sensitive reflection of localized pathophysiological changes [15]. The parallels with other organ systems where thrombin accumulates locally—without systemic elevation—reinforce its significance as a marker of localized coagulation–inflammation interplay.

From a clinical perspective, our findings suggest that urinary thrombin could be integrated into diagnostic algorithms as a non-invasive marker of disease activity in GN. Elevated thrombinuria may help identify patients at higher risk of progressive injury, guide therapeutic decision-making, and potentially serve as a surrogate marker for treatment response. Moreover, considering the established profibrotic and pro-inflammatory role of thrombin, targeting thrombin-mediated pathways may open new therapeutic avenues.

Other urinary biomarkers such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) have also been extensively investigated as indicators of renal inflammation and tubular injury. NGAL reflects early tubular stress and neutrophil activation, while MCP-1 is a chemokine responsible for monocyte recruitment and interstitial inflammation [16, 17]. In this context, thrombinuria complements these markers by emphasizing the coagulation–inflammation axis that characterizes glomerular injury. However, thrombinuria is not specific to glomerulonephritis alone—it has also been observed in diabetic nephropathy and lupus nephritis [7, 8]. Therefore, its diagnostic and prognostic significance should be interpreted in conjunction with clinical findings and histopathological evaluation.

Limitations. The single-center, cross-sectional design and relatively small cohort limit the generalizability of the findings. Furthermore, the absence of longitudinal follow-up precluded assessment of thrombinuria dynamics under treatment or its predictive value for renal outcomes. Due to the cross-sectional design, causal relationships between thrombinuria and inflammatory or fibrotic parameters cannot be established. Despite these limitations, our results provide compelling evidence that thrombinuria is a promising biomarker of local renal inflammation and coagulation, warranting further validation in larger, multicenter, prospective studies.

### Conclusions:

1. Thrombinuria was observed in a substantial proportion of patients with glomerulonephritis.
2. Urinary thrombin showed positive associations with proteinuria and local inflammatory cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ), suggesting a possible link between coagulation activity and intrarenal inflammation.
3. Inverse correlations between urinary thrombin, TGF- $\beta_1$  levels, and the chronicity index may reflect a shift from inflammatory to fibrotic processes as glomerular injury advances.
4. Thrombinuria may represent a promising non-invasive biomarker of renal inflammatory activity; however, given the cross-sectional design and limited cohort size, these findings should be interpreted with caution. Further longitudinal and mechanistic studies are needed to confirm these preliminary observations.

**Ethics statement.** The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine (Protocol No. 124/21, November 29, 2021). All participants provided written informed consent prior to enrollment in the study and for the collection and analysis of their clinical and laboratory data.

**Conflict of interest.** The authors declared no competing interests.

**Findings.** The research was performed within the framework of the institutional project “Immunological and biochemical disorders in internal organ pathology: differentiated approaches to treatment” (State registration No. 0124U002921).

**Funding source.** The authors received no financial support for the research.

**Information about the contribution of the authors.**

**I. Mykhaloiko:** literature search, study design planning, data analysis, manuscript writing and submission;

**R. Yatsyshyn:** concept and management of the work;

**I. Dudar:** concept and management of the paper.

**References:**

1. *Dudar I, Mykhaloiko I.* The role of hemostatic disorders in the progression of chronic kidney disease. *Ukr J Nephrol Dial.* 2019;4(64):49-55. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07.
2. *Esmon CT.* Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas.* 2004;47(4):305-314. doi: 10.1016/j.maturitas.2003.10.015.
3. *Coughlin SR.* Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature.* 2000;407(6801):258-264. doi: 10.1038/35025229.
4. *Cunningham MA, Rondeau E, Chen X, Coughlin SR, Holdsworth SR, Tipping PG.* Protease-activated receptor 1 mediates thrombin-dependent, cell-mediated renal inflammation in crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med.* 2000;191(3):455-462. doi: 10.1084/jem.191.3.455.
5. *Qiu Z, Pang X, Xiang Q, Cui Y.* The Crosstalk between Nephropathy and Coagulation Disorder: Pathogenesis, Treatment, and Dilemmas. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(11):1793-1811. doi: 10.1681/asn.000000000000199.
6. *Kitamoto Y, Tomita K, Imamura T.* Assessment of thrombin in the urine of glomerulonephritic patients by enzyme-linked immunosorbent assay. *Ann Clin Biochem.* 2004;41(2):133-137. doi: 10.1258/000456304322880023.
7. *Kitamoto Y, Arizono K, Fukui H, Tomita K, Kitamura H, Taguma Y, Imamura T.* Urinary thrombin: a novel marker of glomerular inflammation for the diagnosis of crescentic glomerulonephritis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118704. doi: 10.1371/journal.pone.0118704.
8. *Kitamoto Y, Imamura T, Taguma Y, Tomita K.* Urinary Thrombin as a Marker of Glomerular Inflammation Associated with Renal Injury in Type 2 Diabetes. *Tohoku J Exp Med.* 2021;253(1):41-49. doi: 10.1620/tjem.253.41.
9. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group.* KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:1-276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
10. *de Zubiria Salgado A, Herrera-Diaz C.* Lupus nephritis: an overview of recent findings. *Autoimmune Dis.* 2012;2012(1):849684. doi: 10.1155/2012/849684.
11. *Lin KY, Kwong GA, Warren AD, Wood DK, Bhatia SN.* Nanoparticles that sense thrombin activity as synthetic urinary biomarkers of thrombosis. *ACS Nano.* 2013;7(10):9001-9. doi: 10.1021/nn403550c.
12. *Mykhaloiko I.* Urinary thrombin as a marker of local disseminated intravascular coagulation in patients with chronic kidney disease. *Med. perspekt.* 2021;26(4):81-6. doi: 10.26641/2307-0404.2021.4.248157.
13. *Levi M, Ten Cate H.* Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341(8):586-592. doi: 10.1056/NEJM199908193410807.
14. *Howell DC, Goldsack NR, Marshall RP, McAnulty RJ, Starke R, Purdy G, et al.* Direct thrombin inhibition reduces lung collagen accumulation, matrix metalloproteinase-9 expression, and neutrophil recruitment in pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 2001;159(4):1383-1395. doi: 10.1016/s0002-9440(10)62525-4.
15. *Xiao M, Tang D, Luan S, Hu B, Gong W, Pommer W, et al.* Dysregulated coagulation system links to inflammation in diabetic kidney disease. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2023;4:1270028. doi: 10.3389/fcdhc.2023.1270028.
16. *Zhang WR, Parikh CR.* Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol.* 2019;81:309-333. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114605.
17. *Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):595-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.01.020.



## 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

doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.04

**Ban Badran Adnan, Ayad M. Gaidan, Hawazin Ahmed Abid**

### **Immunological signatures of candida-associated urinary tract infections in urolithiasis: Role of interleukins and complement components**

Department of Biology, College of Sciences, University of Tikrit, Tikrit, Iraq

**Citation:**

Adnan BB, Gaidan AM, Abid HA. Immunological signatures of candida-associated urinary tract infections in urolithiasis: Role of interleukins and complement components. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;4(88):31-38. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.04.

**Abstract.** *Urinary tract infections (UTIs) are prevalent among individuals with urolithiasis. Bacterial pathogens are commonly associated with UTIs; however, fungal infections are increasingly recognised, particularly in patients with pre-existing urological abnormalities.*

*The present cross-sectional study aimed to investigate the relationship between UTIs caused by Candida species (Candida spp.) and selected interleukins (ILs) and complement component 2 (C2) and 4 (C4) in patients with urolithiasis.*

*Methods.* One hundred urine samples were collected from patients with urolithiasis and twenty urine samples from healthy individuals (controls). Candida spp. were detected in 47% of the urine samples from patients (versus none in the control group), based on growth characteristics on Sabouraud dextrose agar (SDA) and staining with Gram stain and lactophenol cotton blue (LPCB). Urine levels of IL-6, IL-17, IL-22, C2, and C4 were measured using commercially available ELISA assay kits.

*Results.* The most common species was Candida albicans (C. albicans) (59.5%), while the least common was Candida krusei (C. krusei) (6.3%). Levels of IL-6, IL-17 and IL-22 were significantly increased ( $P < 0.05$ ) in urolithiasis patients ( $19.6 \pm 2.4$  pg/ml,  $77.8 \pm 16.34$  pg/ml and  $93.5 \pm 11.9$  pg/ml, respectively) compared with the control group ( $11.5 \pm 3.7$  pg/ml,  $22.5 \pm 6.41$  pg/ml and  $38.6 \pm 9.4$  pg/ml, respectively). Levels of C2 were significantly reduced ( $P < 0.05$ ) in patients compared with the control group ( $51.03 \pm 9.44$  ng/ml vs.  $195.21 \pm 13.8$  ng/ml).

*Conclusions.* The obtained data indicate that Candida-associated UTIs in patients with urolithiasis are accompanied by a pronounced local immune response and may worsen the course of the underlying disease. Measurement of urinary levels of IL-6, IL-17, IL-22, and C2 may be useful as additional biomarkers of Candida infection and the intensity of the inflammatory process. These markers could potentially improve diagnosis and risk stratification of complications in this patient population.

**Keywords:** urinary tract infection, urolithiasis; Candida spp., candidiasis.

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

© Ban Badran Adnan, Ayad M. Gaidan, Hawazin Ahmed Abid, 2025.

Correspondence should be addressed to Ayad M. Gaidan: [ayad.muqdad@tu.edu.iq](mailto:ayad.muqdad@tu.edu.iq)

**Article history:**

Received September 13, 2025

Received in revised form  
November 07, 2025

Accepted October 12, 2025



© Аднан Б. Б., Гайдан А. М., Абід Х. А., 2025

УДК: 616.61/62-022:616.61/62-003.7

Бан Бадран Аднан, Айяд М. Гайдан, Хавазін Ахмед Абід

## Імунологічні маркери кандидо-асоційованої інфекції сечової системи у хворих на уролітіаз: роль інтерлейкінів і компонента комплементу

Кафедра біології, Коледж наук, Тікритський університет, Тікрит, Ірак

**Резюме.** Інфекції сечової системи (ІСС) є поширеними серед пацієнтів з уролітіазом. Бактеріальні патогени традиційно пов'язані з ІСС, однак грибкові інфекції отримують дедалі більше визнання, особливо у пацієнтів із наявними урологічними порушеннями.

Метою цього одномоментного дослідження було визначити взаємозв'язок між ІСС, спричиненою *Candida* (*Candida spp.*) та концентрацією інтерлейкінів (ІЛ) -6, -17, -22 і компонента комплементу 2 (С2) і 4 (С4) у пацієнтів з уролітіазом.

**Методи.** У дослідження включено 100 зразків сечі від пацієнтів з уролітіазом та 20 зразків сечі від здорових добровольців (контрольна група). Визначення *Candida spp.* проводили шляхом посіву на щільне поживне середовище Сабуро (*Sabouraud dextrose agar, SDA*) з подальшою оцінкою ростових характеристик колоній. Ідентифікацію підтверджували мікроскопією мазків, забарвлених за Грамом та лактофенол-бавовняним синім (*lactophenol cotton blue*). Концентрацію ІЛ-6, -17, -22, а також компонентів комплементу С2 і С4 у сечі визначали імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів згідно з інструкціями виробника.

**Результати.** Найпоширенішим видом була *Candida albicans* (*C. albicans*) (59,5%), а найрідше визначався *Candida krusei* (*C. krusei*) (6,3%). Рівні ІЛ-6, -17 та -22 були статистично-значущо підвищеними ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів з уролітіазом ( $19,6 \pm 2,4$  нг/мл;  $77,8 \pm 16,34$  нг/мл та  $93,5 \pm 11,9$  нг/мл відповідно) порівняно з контрольною групою ( $11,5 \pm 3,7$  нг/мл;  $22,5 \pm 6,41$  нг/мл та  $38,6 \pm 9,4$  нг/мл, відповідно). Проте, рівні С2 були достовірно зниженими ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів порівняно з контрольною групою ( $51,03 \pm 9,44$  нг/мл проти  $195,21 \pm 13,8$  нг/мл).

**Висновки.** Отримані дані свідчать, що *Candida*-асоційовані ІСС у пацієнтів з уролітіазом супроводжуються вираженою місцевою імунною відповіддю та можуть погіршувати перебіг основного захворювання. визначення рівнів ІЛ-6, -17, -22 і С2 у сечі може бути корисним уякості додаткових біомаркерів кандидозної інфекції та інтенсивності запального процесу, що потенційно дозволить покращити діагностику та стратифікацію ризику ускладнень у цій категорії хворих.

**Ключові слова:** інфекції сечових шляхів, уролітіаз, *Candida spp.*, кандидоз.

**Introduction.** Urinary tract infections (UTIs) are among the most common infectious diseases worldwide and may involve the kidneys, bladder, or urethra [1]. Clinically, UTIs are classified as uncomplicated (uUTIs) or complicated (cUTIs) [2]. The ability of uropathogens to adhere to and invade host tissues is mediated by various virulence factors [3–6]. In the presence of predisposing risk factors, even mild or atypical UTIs can progress to severe and life-threatening infections [7].

Urolithiasis is a prevalent urological condition that significantly increases the risk of urinary tract infection and associated morbidity. Globally, approximately 12% of the population is affected by kidney stones, with recurrence rates of 70–81% in men and 47–60% in women [8, 9].

*Candida* species represent the leading cause of healthcare-associated fungal infections worldwide

[10,11]. In healthy individuals, *Candida spp.* exist as harmless commensals on the skin and mucosal surfaces [12]. However, in immunocompromised patients or those with predisposing conditions (e.g., diabetes mellitus, chronic kidney disease, malignancy, or indwelling urinary catheters), these organisms can become opportunistic pathogens and cause urinary candidiasis [13].

Host immune responses to *Candida* are complex and involve both humoral and cellular mechanisms. Effective clearance of *Candida* infections typically requires a predominant T-helper 1 (Th1) response characterized by the production of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), whereas a shift toward a T-helper 2 (Th2) profile, with cytokines such as interleukins (IL)-4 and IL-10, may impair fungal elimination due to their anti-inflammatory effects [14–16]. An exaggerated Th2 response can suppress essential proinflammatory pathways, thereby facilitating persistence of the infection.

The present study aimed to investigate the association between *Candida*-associated UTIs and levels of selected interleukins (IL-6, IL-17, IL-22) and complement components (C2 and C4) in patients with urolithiasis.

**Materials and methods.** This cross-sectional study was conducted in full accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by

Ayad Gaidan

ayad.muqdad@tu.edu.iq.

the Ethics Committee of the Institute of Genetic Engineering and Biotechnology for Postgraduate Studies, University of Baghdad, Iraq (Reference No. 30/7289, dated 30 November 2023). Informed consent was obtained from all participants before inclusion in the study.

**Sample collection.** Between October to December of 2024, a hundred urine samples were collected from urolithiasis patients who visited the Saladin Province teaching hospital. Twenty further urine samples were taken from people who seemed to be in good health to act as controls.

**Isolation of *Candida* species from urine samples.** After being incubated at 37°C for 48 hours, all urine samples were cultured on Sabouraud Dextrose Agar supplemented with 0.5 µg/mL chloramphenicol (Hi-media, India). The characteristics of the *Candida* colonies, including their shape, ability to form germ tubes, and number of chlamydospores, were used to identify the species. Under 40× and 100× oil immersion magnification, Gram staining and Lactophenol Cotton Blue preparations were used for the microscopic investigation. Carbohydrate fermentation assays provided additional evidence of species difference.

**Immune markers.** Urine levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17), interleukin-22 (IL-22),

complement component C2 (Sunlong, China), and complement component C3 (Sunlong, China) were measured using commercially available assay kits. The procedures were executed in a meticulous manner in line with the protocols provided by the manufacturers.

**Statistical analysis.** All data were coded and entered into IBM SPSS Statistics software, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The normality of distribution of continuous variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. Since all continuous variables demonstrated a normal distribution, they are presented as mean ± standard deviation (M ± SD).

Comparisons of continuous variables between two independent groups were performed using the independent-samples Student's t-test. Categorical variables are expressed as absolute numbers and percentages (n, %) and were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, as appropriate.

A two-tailed p-value < 0.05 was considered statistically significant for all analyses [17].

**Results. Demographic and clinical characteristics of the study participants.** A total of 100 patients diagnosed with urolithiasis and 20 healthy controls were enrolled in the study. The demographic and clinical characteristics of both groups are summarized in Table 1.

Table 1

Demographic characteristics of the study population

Variables	Patients (n = 100)	Controls (n = 20)	p-value
<b>Age, years</b> M ± SD Range	45.59 ± 11.17 21-66	42.45 ± 11.45 22-61	0.225
<b>Sex</b> Male Female	77 (77%) 23 (23%)	13 (65%) 7 (35%)	0.258
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b> M ± SD Range	27.84 ± 3.03 22.5-36.2	28.18 ± 3.33 21.8-34.0	0.358
<b>Smoking</b> Never Ex/current smokers	69 (69%) 31 (31%)	16 (80%) 4 (20%)	0.323
<b>Comorbidities</b> Hypertension Diabetes mellitus Chronic kidney disease	14 (14%) 12 (12%) 3 (3%)	2 (10%) 1 (5%) 0	0.631 0.693 1.00
<b>Affected side</b> Right Left Both	45 (42%) 47 (47%) 8 (8%)		
<b>Stone size, cm</b> M ± SD Range	3.81 ± 1.57 1.5-7.0		
<b>Disease duration, years</b> M ± SD Range	4.82 ± 3.11 1.1-14.5		

Abbreviations: BMI: body mass index, M: mean, SD: standard deviation,

As indicated in Table 1, there was no significant difference ( $p = 0.225$ ) in the mean age between the sick group ( $45.59 \pm 11.17$  years) and the control group ( $42.45 \pm 11.45$  years). With 77% of patients being male and 65% of controls being male ( $p = 0.258$ ), the gender distribution was also similar between the two groups.

There was no significant difference in the body mass index (BMI), with patients averaging  $27.84 \pm 3.03$  kg/m<sup>2</sup> and controls  $28.18 \pm 3.33$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.358$ ). With 31% of patients and 20% of controls being current or past smokers ( $p = 0.323$ ), there was also no significant difference in smoking habits.

There were no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ) between the groups in terms of comorbid illnesses; however, 14% of patients and 10% of controls had hypertension, 12% had diabetes mellitus, and 5% had chronic kidney disease.

Among the patients surveyed, 8% had stones on both sides of their kidneys, 47% on the left, and 45% on the right. With a range of 1.5-7.0 cm, the average stone size was  $3.81 \pm 1.57$  cm, and the average duration of the disease was  $4.82 \pm 3.11$  years, with a range of 1.1-14.5 years.

Out of the 100 urine samples analyzed, *Candida* species were detected in 47% of cases (47/100) based on colony morphology on Sabouraud Dextrose Agar and confirmed by Gram staining and Lactophenol Cotton Blue staining (Fig. 1).

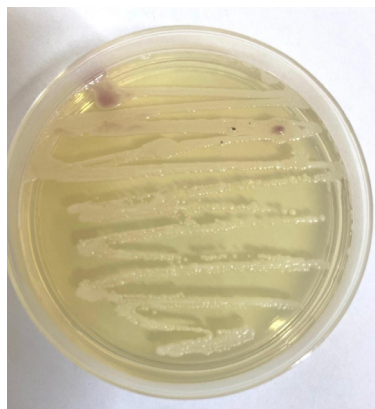


Fig. 1. *Candida* grows in Sabouraud's dextrose agar.

According to growth characteristics and biochemical activity, four species of *Candida* were isolated, as shown in Table 2.

Table 2

#### Growth characteristics and biochemical activity of *Candida* species isolated from the urine of patients with urolithiasis

<i>Candida spp</i>	Germ tube formation	Chlamydo spores formation	Sugar fermentation				
			Sucrose	Glucose	Maltose	galactose	Trehalose
<i>C. albicans</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>C. tropicalis</i>	-	-	+	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	-	-	-	+	-	-	-
<i>C. Krusei</i>	-	-	-	+	-	+/-	-

*Candida albicans* was the most prevalent species (28 isolates, 59.5%), whereas *Candida krusei* was the least frequent (3 isolates, 6.3%) (Fig. 2).

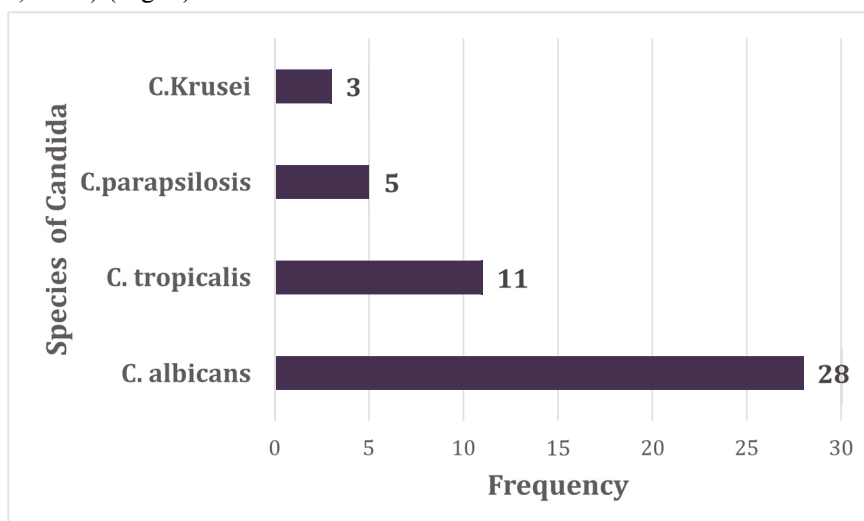


Fig. 2. Distribution of *Candida spp.* isolated from urine samples of patients with urolithiasis.

Urine level of interleukins and complement components. Concentrations of selected interleukins in the research groups are displayed in Table 3.

Table 3

### Interleukin concentration in urine from healthy humans and Urolithiasis patients infected with UTI

Interleukins	Patients (n = 100)	Controls (n = 20)	p-value
IL-6, pg/ml	19.6 ± 2.4	11.5 ± 3.7	0.009
IL-17, pg/ml	77.8 ± 16.34	22.5 ± 6.41	<0.001
IL-22, pg/ml	93.5 ± 11.9	38.6 ± 9.4	<0.001

As presented in Table 3, urinary levels of all studied cytokines (IL-6, IL-17, and IL-22) were significantly higher in patients with urolithiasis compared to healthy controls ( $p < 0.001$  for all markers).

Urinary concentrations of complement components C2 and C4 in patients with urolithiasis and healthy controls are presented in Table 4.

Table 4

### Urine complement concentrations from healthy humans and Urolithiasis patients infected with UTI

Complement (ng/ml)	Patients (n = 100)	Controls (n = 20)	p-value
C2, ng/ml	51.03 ± 9.44	195.21 ± 13.8	<0.001
C4, ng/ml	138.12 ± 15.06	149.82 ± 11.93	0.451

Patients with urolithiasis exhibited significantly lower urinary C2 levels compared to healthy controls ( $p < 0.001$ ), suggesting possible consumption or impaired production within the classical complement pathway. No significant difference was observed in urinary C4 levels between the two groups ( $p = 0.451$ ).

**Discussion.** *Candida spp.* were found in 47% of UTI patients in this investigation, indicating a high incidence of fungal involvement. Our findings confirm Altayyar et al. [18] and Ghaddar et al. [19]'s significant *Candida* prevalence in UTI samples. This study found that vaginal swabs isolated *Candida* better than urine samples, similar to Sahal and Bilkay [20]. Mohsin and Ali [21] cultivated samples on SDA, a selective medium that promotes fungal growth, and identified isolates using macroscopic and microscopic methods. SDA is still a standard medium in clinical mycology due to its selectivity for *Candida spp.* and the use of antimicrobials such as cycloheximide and chloramphenicol to reduce bacterial contamination [22]. To confirm the morphological diagnosis, we stained with Lactophenol Cotton Blue (LPCB). Potassium hydroxide (KOH) treatment often produces *Candida*-like hyphae, pseudohyphae, and budding yeast cells [23-25]. The germ tube test distinguished *Candida albicans* from other non-*albicans* species [26]. Musa et al. [27] examined urine samples from pregnant women using Chromogenic Agar, an early *Candida* species categorization method based on colony pigmentation. *Candida albicans* (23.52%), *krusei* (17.66%), *dubliniensis* (11.76%), *tropicalis* (5.68%), and *glabrata* (41.18%) were discovered. Overall positivity was 8.67%. These findings highlight the great variety of *Candida* species and the significance of selective medium and microscopy for urinary tract *Candida* infection detection.

In this study, urolithiasis patients had greater levels of IL-6, IL-17, and IL-22, indicating an enhanced inflammatory and immunological response. This supports Romani et al. [28], who showed that wild-type controls were less vulnerable to systemic candidiasis than IL-6-deficient animals [29]. IL-17, a host defense cytokine, is mostly produced by T-helper 17 (Th17) cells during *Candida* infections. IL-17 induces chemokines to attract and activate macrophages and neutrophils, improving *Candida spp.* phagocytic clearance [30]. IL-17 also induces the synthesis of strong antifungal antimicrobial peptides, including defensins and cathelicidins [31]. Thus, IL-17 production or signaling issues are commonly connected to long-term or systemic *Candida* infections [32].

However, the association between IL-17 expression and neutrophil recruitment appears complex. Yano et al. [33] showed no correlation between vaginal IL-17 levels and early neutrophil migration. Chemotactic proteins from epithelial cells stimulate early neutrophil recruitment after *Candida albicans* exposure, according to studies. Interesting, neutrophil counts increased steadily but IL-17 levels rose slowly throughout resolution. Increased immunological activity can worsen tissues and symptoms in vulvovaginal candidiasis, which is a critical clinical issue because neutrophil infiltration is linked to symptoms [34]. In general, the ILs were applied in different medical fields [35-37], but IL-6, IL-17, and IL-22 levels are considerably greater in urolithiasis patients than in healthy controls, suggesting that inflammatory cytokine activity may rise with severity. An acute inflammation marker, IL-6, may be associated with more severe or symptomatic stone disease, occasionally aggravated by infection [38]. Due to mucosal injury, persistent inflammation, or fungal co-infection,

Th17 cells release more IL-17 and IL-22, indicating an active immune system. In addition to protecting local tissues, these cytokines can aggravate tissue injury, impede healing, and cause stones to recur or develop chronic problems [39]. Thus, their growth may indicate disease severity and prognosis in individuals with infectious or immune-mediated urolithiasis. According to our findings, patients had considerably lower urine complement C2 levels than healthy controls. Heidenreich and Dierich [40] discovered that *Candida albicans* did not change adherence to C2-coated erythrocytes. Recurrent *Candida* infections were related to reduced C2 levels, even if complement C4 levels were not substantially different between the control and patient groups, according to Atallah et al. [41]. C4 concentrations were greater in vulvovaginal candidiasis patients, suggesting that C4 protects against fungal infection [42]. C4 activity, which facilitates leukocyte migration to infection sites, may improve fungal infection clearance. C2 and C4 perform distinct but potentially complementary roles in the host's *Candida* defenses. This study's low C2 levels suggest immunological dysregulation or stone-induced inflammation that consumes complement components, reducing classical complement pathway activation. This dysfunction may impede the immunological response, causing repeated or severe clinical episodes, delayed inflammation resolution, or persistent urinary infections [43]. Even if C4 concentrations remained stable, complement activation imbalance may affect disease duration and progression. These findings show a link between complement dysfunction, notably reduced C2 activity, and disease severity in urolithiasis patients. This research improves our understanding of *Candida*-induced urolithiasis immune responses; however, there are several limitations. The small sample size, especially of the control group (n = 20), limits statistical power

and generalizability. Lack of fungal burden quantification and molecular identification methods like PCR may have affected *Candida* detection sensitivity and species distinction, which suggests employing the molecular techniques in detection, because they were applied in different medical areas [44-47]. Serum cytokine and complement levels were not evaluated simultaneously, which would have helped explain local and systemic immune responses. Uncontrolled variables such as stone composition, comorbidities, and antibiotic treatment may have impacted infection susceptibility and immunological activity.

**Conclusions.** The present study demonstrates that *Candida albicans* was the predominant species responsible for *Candida*-associated UTIs in patients with urolithiasis, confirming its leading role among *Candida* species in this clinical setting. *Candida*-associated UTIs in patients with urolithiasis are accompanied by a pronounced local immune response and may worsen the course of the underlying disease. Measurement of urinary levels of IL-6, IL-17, IL-22, and C2 may be useful as additional biomarkers of *Candida* infection and the intensity of the inflammatory process. These markers could potentially improve diagnosis and risk stratification of complications in this patient population.

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

**Funding.** This research received no external funding. The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**Data availability statement.** The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Authors' contributions.** Both authors contributed equally to the development of the research plan, the statistical analysis of the results, and the writing of the manuscript.

## References:

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269–84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
2. Johnson JR. Definitions of complicated urinary tract infection and pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(3):390. doi: 10.1093/cid/ciw712.
3. Lewis AJ, Richards AC, Mulvey MA. Invasion of host cells and tissues by uropathogenic bacteria. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6):359–81. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0026-2016.
4. Abdullah MM, Al-Rubaii BA. Effect of Lactobacillus supernatant on swarming-related gene expression in *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract infections. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2024;4(84):39-48. doi: 10.31450/ukrjnd.4(84).2024.05.
5. Ibrahim GJ, Laftaah BA. The efficiency of certain amino acids in regulating chABC1 gene expression in *proteus mirabilis*. *Iraqi J of Science.* 2024; 65(9):4983-92. doi: 10.24996/ij.s.2024.65.9.15.
6. Husain AG, Alrubaii BA. Molecular detection and expression of virulence factor encoding genes of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical samples. *Biomedicine.* 2023;43(5):1514-9. doi: 10.51248/v43i5.3263.
7. Zagaglia C, Ammendolia MG, Maurizi L, Nicoletti M, Longhi C. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli* strains—new strategies for an old pathogen. *Microorganisms.* 2022;10(7):1425. doi: 10.3390/microorganisms10071425.
8. Soundararajan P, Mahesh R, Ramesh T, Begum HV. Effect of *Aerva lanata* on calcium oxalate urolithiasis in rats. *Indian J Exp Biol.* [Internet]. 2006;44:981-6. Available from: <https://europepmc.org/article/med/17176671>.

9. *Vijaya T, Sathish KM, Ramarao NV, Babu NA, Ramarao N.* Urolithiasis and its causes—short review. *J Phytopharmacol.* 2013;2(3):1–6. doi: 10.31254/phyto.2013.21309.
10. *Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R.* Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Cent Eur J Urol.* 2015;68(1):96–101. doi: 10.5173/ceju.2015.01.474.
11. *Mohammed IS, Al-Bayati A, Hashim ST, Saleh TH, Laftaah BA, Hasoon BA.* The effect of zinc oxide on inhibition of *Candida albicans* isolated from leukemia patients. *Microbial Biosystems.* 2025;10(2):202–212. doi: 10.21608/mb.2025.366586.1265.
12. *Yapar N.* Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:95–105. doi: 10.2147/TCRM.S40160.
13. *Bilal H, Shafiq M, Hou B, Islam R, Khan MN, Khan RU, et al.* Distribution and antifungal susceptibility pattern of *Candida* species from mainland China: a systematic analysis. *Virulence.* 2022;13(1):1573–89. doi: 10.1080/21505594.2022.2123325.
14. *Ashman RB, Farah CS, Wanasaengsakul S, Hu Y, Pang G, Clancy RL.* Innate versus adaptive immunity in *Candida albicans* infection. *Immunol Cell Biol.* 2004;82(2):196–204. doi: 10.1046/j.0818-9641.2004.01217.x.
15. *Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, Willment JA, van Spriel AB, Venselaar H, et al.* Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1760–7. doi: 10.1056/NEJMoa0901053.
16. *Tuite A, Mullick A, Gros P.* Genetic analysis of innate immunity in resistance to *Candida albicans*. *Genes Immun.* 2004;5(8):576–87. doi: 10.1038/sj.gene.6364130.
17. *Othman KI, Shorish MA, Belan A, Mjda M.* Isolation and identification of *Candida* spp. from urine and antifungal susceptibility test. *Iraqi J Sci.* [Internet]. 2018;59(4B):1981–8. Available from: <https://ijs.uobaghdad.edu.iq/index.php/eijs/article/view/554>.
18. *Altayyar IA, Alsanosi AS, Osman NA.* Prevalence of vaginal candidiasis among pregnant women attending different gynecological clinics in South Libya. *Eur J Exp Biol.* [Internet]. 2016;6(3):25–9. Available from: <https://www.primescholars.com/articles/prevalence-of-vaginal-candidiasis-among-pregnant-women-attending-different-gynecological-clinic-at-south-libya.pdf>.
19. *Ghaddar N, El Roz A, Ghsssein G, Ibrahim JN.* Emergence of vulvovaginal candidiasis among Lebanese pregnant women: prevalence, risk factors, and species distribution. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2019;2019:1–8. doi: 10.1155/2019/5016810.
20. *Sahal G, Bilkay IS.* Distribution of clinical isolates of *Candida* spp. and antifungal susceptibility of high biofilm-forming *Candida* isolates. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(5):644–50. doi: 10.1590/0037-8682-0136-2018.
21. *Mohsin ZA, Ali WS.* Antagonistic activity of bacteriocin-producing *Lactobacillus* against *Candida* spp. *Iraqi J Sci.* 2021;62(5):2153–62. doi: 10.24996/ijs.2021.62.7.4.
22. *Acharya T, Hare J.* Sabouraud agar and other fungal growth media. *Laboratory Protocols in Fungal Biology: Current Methods in Fungal Biology.* [Internet]. 2022:69–86. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-83749-5\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-83749-5_2).
23. *Larone DH.* Medically important fungi: a guide to identification. 5th Edition. Washington, DC: ASM Press; 2011:510 p.
24. *Singh S.* Microbial assay techniques. In: *Medical Microbiology.* 2022 Apr 4. p. 177.
25. *Thammahong A, Kiatsurayanon C, Edwards SW, Rerknimitr P, Chiewchengchol D.* The clinical significance of fungi in atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2020;59(8):926–35. doi: 10.1111/ijd.14941.
26. *Saeed AS, Saadullah AA.* Isolation, identification, and antifungal susceptibility testing of *Candida* species from dermatologic specimens in Duhok Province. *ZANCO J Pure Appl Sci.* 2019;31(4):1–8. doi: <http://dx.doi.org/10.21271/zjpas>
27. *Musa SAM, Magzoub M, Alhassan ASA, Hammad NMA.* Prevalence of *Candida* spp. isolated from urine samples of pregnant women from Kassala State, Sudan. *Am J Microbiol Res.* 2020;8(3):79–82. doi: 10.12691/ajmr-8-3-1.
28. *Romani L, Mencacci A, Cenci E, Spaccapelo R, Toniatti C, Puccetti P, et al.* Impaired neutrophil response and CD4+ T helper cell 1 development in interleukin-6-deficient mice infected with *Candida albicans*. *J Exp Med.* 1996;183(4):1345–55. doi: 10.1084/jem.183.4.1345.
29. *Van Enckevort FHJ, Netea MG, Hermus ARMM, Sweep CGJ, Meis FGM, Van der Meer JWM, et al.* Increased susceptibility to systemic candidiasis in interleukin-6 deficient mice. *Med Mycol.* 1999;37(6):419–26. doi: 10.1046/j.1365-280x.1999.00247.x.
30. *Li Z, Lu G, Meng G.* Pathogenic fungal infection in the lung. *Front Immunol.* 2019;10:1524. doi: 10.3389/fimmu.2019.01524.
31. *Finkina EI, Balandin DV, Ignatova AA, Kanushkina MD, Egorova EA, Voropaev AD, et al.* Antifungal activity, structural stability, and immunomodulatory effects on human immune cells of defensin from the lentil *Lens culinaris*. *Membranes.* 2022;12(9):855. doi: 10.3390/membranes12090855.
32. *Tangye SG, Puel A.* The Th17/IL-17 axis and host defense against fungal infections. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(6):1624–34. doi: 10.1016/j.jaip.2023.04.015.

33. *Yano J, Kolls J, Happel KI, Wormley F, Wozniak L, Fidel PJ.* The acute neutrophil response mediated by S100 alarmins during vaginal *Candida* infections is independent of the Th17-pathway. *PLoS One.* 2012;7(9):e46311. doi: 10.1371/journal.pone.0046311.
34. *Fidel PL.* Immunity in vaginal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18(1):107–11. doi: 10.1097/01.qco.0000160897.74492.a3.
35. *Khalaf ZA, Al-Bashar SH, Ibrahim TK, Al-Rubaii BA.* The correlation among IL-37, IL-6, and IL-10 gene expression in patients infected with *Helicobacter pylori*. *East Ukr Med J.* 2025;13(1):103–110 doi: 10.21272/eumj.2025;13(1):103-110.
36. *Jawad NK, Numan AT, Ahmed AG, Saleh TH, Al-Rubaii BA.* IL-38 gene expression: A new player in Graves' ophthalmopathy patients in Iraq. *Biomedicine.* 2023;43(1):210–5. doi: 10.51248/v43i1.2027.
37. *Jiad AL, Ismael MK, Salih TA, Malik SN, Al-Rubaii BA.* Genotyping and evaluation of interleukin-10 and soluble HLA-G in abortion due to toxoplasmosis and HSV-2 infections. *Annals of parasitology.* 2022;68(2):385–390. doi: 10.17420/ap6802.444.
38. *Liang D, Liu C, Yang M.* The association between C-reactive protein levels and the risk of kidney stones: a population-based study. *BMC Nephrol.* 2024;25(1):39. doi: 10.1186/s12882-024-03476-3.
39. *McAleer JP, Kolls JK.* Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense. *Immunol Rev.* 2014;260(1):129–44. doi: 10.1111/imr.12183.
40. *Heidenreich F, Dierich MP.* *Candida albicans* and *Candida stellatoidea*, in contrast to other *Candida* species, bind iC3b and C3d but not C3b. *Infect Immun.* 1985;50(2):598–600. doi: 10.1128/iai.50.2.598-600.1985.
41. *Atallah RB, Osama AH, Hesham SA, Hagar Ali MA.* Assessment of complement (C2 & C4) in patients with recurrent candidal infections. *Egypt J Hosp Med.* 2019;74(5):994–1002. doi:10.21608/ejhm.2019.25812.
42. *Amna NJ, Hadeel AM, Kalid AH.* Estimation of immunoglobulins and complements and using enzyme-linked immunosorbent assay in identification of vulvovaginal candidiasis. *Baghdad Sci J.* 2009;6(3):427–31. doi: 10.21123/bsj.2009.6.3.427-431.
43. *Dunkelberger J, Song WC.* Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res.* 2010;20:34–50. doi: 10.1038/cr.2009.139.
44. *Jassim TS, Al-Fendi AM, Hashim ST, Saleh TH, Al-Rubaii BA.* Molecular detection of Rubella virus (1E genotype) in clinical sample of pregnant women, and it's related to abortion. *Reproductive health of woman.* [Internet]. 2025;23(3):113–8. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/rzzh\\_2025\\_3\\_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/rzzh_2025_3_17).
45. *Jassim TS, Talib SS, Jaber NR, Sahib DH, Ali RW, Al-Rubaii B.* Impact of hepatitis C virus on IFITM3 gene expression: A comprehensive analysis incorporating serological detection and viral load quantification via qPCR. *Polymers in Medicine.* 2025;55(1):21–30. doi: 10.17219/pim/199333.
46. *Husain AG, Alrubaii BA.* Molecular detection and expression of virulence factor encoding genes of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical samples. *Biomedicine.* 2023;43(5):1514–9. doi: 10.51248/v43i5.3263.
47. *Al-Rubaii BA.* Cloning LasB gene of *Pseudomonas aeruginosa* elastase 10104-2aI in *E. coli* BL21 and *E. coli* DH5 $\alpha$  and investigated their effect on the stripping of Vero cells. *Pakistan J Biotechnol.* [Internet]. 2017;14(4):697–705. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/322303302\\_Cloning\\_LasB\\_gene\\_of\\_pseudomonas\\_aeruginosa\\_eiastase\\_10104-2aI\\_in\\_E\\_coli\\_BL21\\_and\\_e\\_coli\\_DH5\\_and\\_investigated\\_their\\_effect\\_on\\_the\\_stripping\\_of\\_vero\\_cells](https://www.researchgate.net/publication/322303302_Cloning_LasB_gene_of_pseudomonas_aeruginosa_eiastase_10104-2aI_in_E_coli_BL21_and_e_coli_DH5_and_investigated_their_effect_on_the_stripping_of_vero_cells).



# 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

Muhammad Syairozi Hidayat<sup>1</sup>, Yose Waluyo<sup>1</sup>, Sylvia Evelyn Aritonang<sup>1</sup>, Andi Alfian Zainuddin<sup>2</sup>, Haerani Rasyid<sup>3</sup>, Jayarasti Kusumanegara<sup>4</sup>, Umar Usman<sup>4</sup>, Muhammad Zulfadly Nuralim<sup>4</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.05

### Prospective case series on home-based handgrip resistance training with WhatsApp monitoring in patients with newly created arteriovenous fistulas

<sup>1</sup>Hasanuddin University, Physical Medicine and Rehabilitation Department, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

<sup>2</sup>Hasanuddin University, Public Health Department, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

<sup>3</sup>Hasanuddin University, Internal Medicine Department, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

<sup>4</sup>Hasanuddin University, Cardiothoracic Surgery Department, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

## Citation:

Hidayat MS, Waluyo Y, Aritonang SE, Zainuddin AA, Rasyid H, Kusumanegara J, et al. Prospective case series on home-based handgrip resistance training with WhatsApp monitoring in patients with newly created arteriovenous fistulas. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2025;4(88): 39-44. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.05.

**Abstract.** Successful maturation of arteriovenous fistulas (AVFs) remains a challenge for patients with end-stage kidney disease, particularly in resource-limited settings. Handgrip resistance training may enhance vascular hemodynamics and support AVF maturation. This prospective uncontrolled case series evaluated the feasibility, safety, and vascular changes of a four-week home-based handgrip program in patients with new AVFs.

**Methods.** Twenty-eight adults with recent radiocephalic AVF creation performed daily handgrip training for four weeks (three sets of 10 contractions, 10 seconds each with 2-second rests; ~3–5 minutes/day). Adherence was tracked via logbooks and weekly WhatsApp submissions. Feasibility outcomes included adherence, completion, safety, and patient acceptability. Hemodynamic parameters (vein diameter, vein depth, and blood flow volume) were measured using Doppler ultrasonography before and after the intervention.

**Results.** Of 28 participants, 23 (82.1%) completed the program with high adherence ( $\geq 85\%$  sessions). No AVF-related adverse events occurred. Significant vascular changes were observed: vein diameter increased from  $3.1 \pm 0.4$  mm to  $5.5 \pm 0.6$  mm ( $p < 0.001$ ), vein depth decreased from  $2.5 \pm 0.3$  mm to  $2.1 \pm 0.4$  mm ( $p = 0.002$ ), and blood-flow volume increased from  $180 \pm 55$  mL/min to  $565 \pm 110$  mL/min ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Home-based handgrip training with digital monitoring is feasible, safe, and well accepted in patients with new AVFs. The observed vascular changes suggest this low-cost intervention may support AVF maturation and is suitable for integration into dialysis care in resource-limited settings.

**Keywords:** arteriovenous fistula, renal dialysis, exercise therapy, resistance training, hemodynamics.

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

© M. S. Hidayat, Y. Waluyo, S. E. Aritonang, A. A. Zainuddin, H. Rasyid, J. Kusumanegara, U. Usman, M. Z. Nuralim, 2025.

Correspondence should be addressed to Muhammad Syairozi Hidayat: [syairozihidayat25@gmail.com](mailto:syairozihidayat25@gmail.com)

## Article history:

Received September 02, 2025

Received in revised form  
October 10, 2025

Accepted October 11, 2025



© Хідайят М. С., Валуїо Й., Арітонанг С. Е., Зайнулдін А. А., Расід Х., Кусуманегара Д., Усман У., Нуралім М. З., 2025

УДК: 616.13/14-089.86:616.61-085.38-073.27]-082:615.825

Мухаммад Сяйрози Хідайят<sup>1</sup>, Йосе Валуїо<sup>1</sup>, Сільвія Евелін Арітонанг<sup>1</sup>, Анді Алфіан Зайнулдін<sup>2</sup>, Херані Расід<sup>3</sup>, Джаярасті Кусуманегара<sup>4</sup>, Умар Усман<sup>4</sup>, Мухаммад Зульфадлі Нуралім<sup>4</sup>

## Проспективна серія клінічних випадків домашнього тренування кисті з дистанційним контролем через WhatsApp у пацієнтів із новоствореними артеріовенозними фістулами

<sup>1</sup>Університет Хасануїддіна, кафедра фізичної та реабілітаційної медицини,

Макасар, Південне Сулавесі, Індонезія

<sup>2</sup>Університет Хасануїддіна, кафедра громадського здоров'я,

Макасар, Південне Сулавесі, Індонезія

<sup>3</sup>Університет Хасануїддіна, кафедра внутрішньої медицини,

Макасар, Південне Сулавесі, Індонезія

<sup>4</sup>Університет Хасануїддіна, кафедра серцево-торакальної хірургії,

Макасар, Південне Сулавесі, Індонезія

**Резюме.** Успішне дозрівання артеріовенозної фістули (АВФ) залишається складним завданням у пацієнтів із термінальною стадією хронічної хвороби нирок, особливо в умовах обмежених ресурсів. Тренування із стискання кисті з опором може поліпшити судинну гемодинаміку та сприяти дозріванню АВФ. У цьому проспективному неконтрольованому дослідженні серії клінічних випадків оцінювали здійсненність, безпеку та судинні зміни після чотири тижневої програми домашніх вправ із використанням стискання кисті у пацієнтів із новоствореними АВФ.

**Методи.** Двадцять вісім дорослих пацієнтів із нещодавно сформованою радіоцефалічною АВФ виконували щоденні вправи на стискання кисті протягом чотирьох тижнів (три підходи по 10 скорочень тривалістю 10 секунд із 2-секундними інтервалами; загалом приблизно 3–5 хвилин на день). Дотримання програми відстежували за допомогою щоденників і щотижневих звітів через WhatsApp. Основними критеріями здійсненності були дотримання, завершення програми, безпека та прийнятність для пацієнтів. Гемодинамічні параметри (діаметр і глибина вени, об'єм кровотоку) вимірювали за допомогою доплерівського ультразвукового дослідження до та після інтервенції.

**Результати.** Із 28 учасників 23 (82,1%) завершили програму з високим рівнем дотримання ( $\geq 85\%$  занять). Ускладнень, пов'язаних з АВФ, не виявлено. Відзначено значущі зміни судинних параметрів: діаметр вени збільшився з  $3,1 \pm 0,4$  мм до  $5,5 \pm 0,6$  мм ( $p < 0,001$ ), глибина вени зменшилася з  $2,5 \pm 0,3$  мм до  $2,1 \pm 0,4$  мм ( $p = 0,002$ ), а об'єм кровотоку зріс із  $180 \pm 55$  мл/хв до  $565 \pm 110$  мл/хв ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Домашня програма вправ на стискання кисті з дистанційним контролем через цифрові платформи є здійсненою, безпечною та добре сприймається пацієнтами з новоствореними АВФ. Отримані судинні зміни свідчать, що це недороге втручання може сприяти дозріванню АВФ і може бути інтегроване у практику діалізного догляду в умовах обмежених ресурсів.

**Ключові слова:** артеріовенозна фістула, гемодіаліз, лікувальна фізкультура, силові тренування, гемодинаміка.

**Introduction.** Chronic kidney disease (CKD) remains a major global health burden, with a prevalence estimated at 18.4% between 2005 and 2015 [1]. The number of people with end-stage kidney disease is estimated to reach more than 2 million by 2030 [2] there were 406,081 patients who received treatment for end-stage renal disease (ESRD). Hemodialysis is the primary treatment option for ESKD. The adequacy of this treatment is greatly influenced by adequate vascular access [3] peritoneal dialysis (PD).

Compared to other options, Arteriovenous Fistulas (AVF) are more commonly chosen because they have a low complication rate, good long-term patency, and a low mortality rate [4]. However, previous studies have reported that AVFs take 6-12 weeks to mature and have a failure rate of 20-50%, especially in patients with small vein diameters and other comorbidities such as diabetes mellitus [5]. Failure to mature will delay dialysis initiation, reduce adequacy, and increase morbidity and mortality [6].

Exercise has been recognized as a non-invasive intervention that can stimulate vascular remodeling [7]. Muscle contractions increase blood flow and shear stress on the endothelium, promoting vasodilation and vessel enlargement. Previous studies demonstrate that forearm resistance exercises, especially with handgrip devices, can improve vein diameter, blood flow, and

Muhammad Syairozi Hidayat  
syairozihidayat25@gmail.com

ultimately AVF maturation [8, 9]. Nonetheless, exercise protocols vary widely in intensity, frequency, and supervision. More importantly, little attention has been given to whether patients can consistently and safely follow such training outside of hospital settings.

In many low- and middle-income countries, including Indonesia, the practical barriers of repeated hospital visits, limited rehabilitation staff, and patients' socioeconomic constraints make home-based exercise programs an appealing alternative. Digital platforms such as WhatsApp have been increasingly used in chronic disease management to support adherence, provide reminders, and enable remote monitoring [10]. However, the feasibility and patient acceptability of this model in the specific context of AVF rehabilitation remain underexplored.

Therefore, the study aimed to evaluate the feasibility, adherence, safety, and hemodynamic changes of a structured, home-based handgrip resistance training program in patients with newly created AVFs, using WhatsApp for remote monitoring. By focusing on implementation outcomes, this study complements previous efficacy trials and provides practical insights into how exercise can be integrated into routine care for dialysis patients.

**Materials and methods.** This was a prospective uncontrolled case series designed to evaluate feasibility and vascular changes rather than establish causality. This study was conducted from September to October 2024 at Universitas Hasanuddin Teaching Hospital and Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar, Indonesia, with ethical approval from the Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin. Ethics approval was obtained (UH24010038, 14 April 2025). Written informed consent was obtained from all participants. The sample size of 28 participants was determined pragmatically, based on the expected number of eligible patients who underwent new AVF creation during the two-month recruitment period. This approach is consistent with feasibility-study methodology, which prioritizes evaluating process outcomes (adherence, safety, acceptability) over formal power calculations.

Adults aged  $\geq 18$  years with end-stage kidney disease (ESKD) undergoing their first radiocephalic AVF surgery, BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>, and complete clinical records were eligible. Patients with neuromuscular or orthopedic disorders of the upper limb, or those unable to perform handgrip training, were excluded. Participants were withdrawn if they trained fewer than five days per week, developed AVF complications, experienced health deterioration, or withdrew consent.

After in-clinic instruction, patients performed daily handgrip resistance training at home for four weeks. Each session: 3 sets  $\times$  10 contractions at tolerable intensity ( $\sim 20$ – $50\%$  MVIC), 10-second hold with 2-second rest,  $\sim 3$ – $5$  minutes/day. MVIC was measured with a handgrip dynamometer. Adherence was monitored through daily logbooks and weekly WhatsApp submissions (videos and logbook photos). WhatsApp

was also used for reminders, feedback, and reporting of problems. Each participant submitted weekly photos or short videos demonstrating their handgrip sessions through WhatsApp. Investigators reviewed these materials to verify compliance and provided short text-based feedback, encouragement, and reminders. All shared files were stored on password-protected institutional devices accessible only to the research team. To protect privacy, participants were instructed not to include identifiable personal data in their messages, and all communications followed institutional data-protection protocols.

The primary outcomes were feasibility and adherence, defined as the percentage of prescribed sessions completed, with  $\geq 85\%$  considered high adherence. Adherence (%) was calculated as the number of completed sessions divided by the total prescribed sessions  $\times 100$ . Patients recorded daily sessions in personal logbooks, which were verified weekly through WhatsApp submissions containing photos or short videos. While this hybrid method improved monitoring feasibility, self-reported data may still introduce reporting bias, which was considered during interpretation. Additional feasibility measures included completion and dropout rates, reasons for discontinuation, safety (AVF-related or musculoskeletal complications), and patient acceptability based on logbook entries and WhatsApp feedback. Secondary outcomes were hemodynamic parameters of AVF maturation, including cephalic vein diameter (mm), vein depth (mm), and blood flow volume (mL/min), which were assessed using Doppler ultrasonography before and after the four-week intervention by a blinded radiologist. Clinical maturation was defined according to commonly accepted vascular access criteria as achieving a cephalic vein diameter  $\geq 6$  mm, blood flow volume  $\geq 600$  mL/min, and vein depth  $\leq 6$  mm, indicating readiness for successful cannulation for hemodialysis [11].

**Statistical analysis.** Descriptive statistics summarized adherence, safety, and feasibility outcomes. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (range), and categorical variables as frequencies and percentages. Data distribution was examined using the *Shapiro–Wilk test* to assess normality before analysis. Pre–post changes were tested using paired t-tests for normally distributed data or Wilcoxon signed-rank tests for non-normal data. Analyses were conducted using IBM SPSS version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

**Results.** A total of 34 patients were screened for eligibility, of whom 6 were excluded for not meeting the inclusion criteria. Twenty-eight patients with end-stage kidney disease and newly created radiocephalic AVFs were enrolled. Of these, 23 (82.1%) completed the 4-week program, while 5 (17.9%) withdrew due to health deterioration ( $n = 2$ ), low training frequency ( $n = 2$ ), or loss to follow-up ( $n = 1$ ). The participant flow is shown in Figure 1.

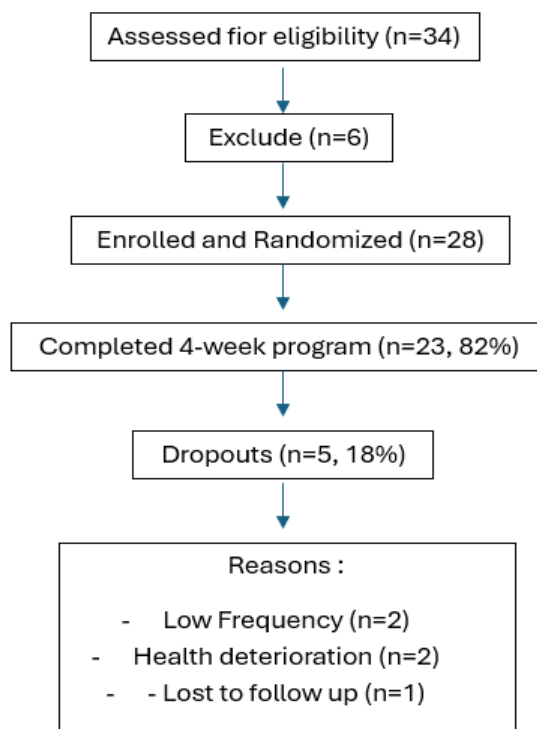


Fig. 1. The study flow chart.

Baseline demographic and clinical characteristics are shown in Table 1.

Table 1

#### Baseline characteristics of the study participants (n=28)

Variable	Value
Age, years (median, range)	53 (19–67)
Male sex, n (%)	15 (53.6%)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (mean±SD)	23.9 ± 2.5
Type 2 Diabetes, n(%)	23 (82.1%)
MVIC, kg (mean±SD)	13.3 ± 2.4

Data are presented as mean ± SD, median (range), or frequency (%).

The median age of participants was 53 years (range 19–67), 53.6% were male, and the mean BMI was 23.9 ± 2.5 kg/m<sup>2</sup>. Most patients (82.1%) had type 2 diabetes mellitus, and the mean MVIC was 13.3 ± 2.4 kg.

Overall feasibility outcomes are summarized in Table 2.

Table 2

#### Feasibility outcomes (n=28)

Outcome	Value
Completed program, n(%)	23 (82.1%)
Dropouts, n (%)	5 (17.9%)
Adherence ≥85%, n (%)	23 (82.1%)
AVF-related adverse event	0
Clinical maturation, n (%)	23 (82.1%)

Of the 28 patients, 23 (82.1%) successfully completed the intervention, and 23 (82.1%) achieved adherence ≥85% of prescribed sessions. No AVF-related adverse events were recorded, and minor transient fatigue was reported in a few participants but resolved spontaneously. Clinical maturation was achieved in 23 patients (82.1%).

Patient feedback is presented in Table 3.

Table 3

#### Patient acceptability feedback

Feedback	Positive Responses, n (%)
Convenience of daily training	22 (78.6%)
Comfort with WhatsApp	23 (82.1%)
Logbook use	18 (64.3%)
Perceived Benefit	21 (75.0%)

Most participants (78.6%) reported that daily training was convenient and easy to integrate into their routine, while 82.1% found WhatsApp monitoring motivating and helpful. The majority (64.3%) considered the logbook simple to use, although some described it as tedious. Overall, 75% of patients perceived direct benefits from training, such as improved arm strength and greater confidence in fistula use.

Hemodynamic outcomes are shown in Table 4.

Table 4

## Pre-post hemodynamic outcome (n=28)

Variable	Pre (M ± SD)	Post (M ± SD)	Δ (M ± SD)	p-value
Vein Diameter (mm)	3.1 ± 0.4	5.5 ± 0.6	+2.4 ± 0.5	<0.001*
Vein Depth (mm)	2.5 ± 0.3	2.1 ± 0.4	-0.4 ± 0.2	0.002*
Blood Flow Volume (mL/min)	180 ± 55	565 ± 110	+385 ± 95	<0.001*

Pre- and post-training hemodynamic parameters measured by Doppler ultrasonography. Values compared using paired t-test or Wilcoxon signed-rank test as appropriate. \*p < 0.05 considered significant.

As presented in Table 4, significant changes were observed after 4 weeks of training: vein diameter increased from 3.1 ± 0.4 mm to 5.5 ± 0.6 mm ( $\Delta = +2.4 \pm 0.5$  mm,  $p < 0.001$ ), vein depth decreased from 2.5 ± 0.3 mm to 2.1 ± 0.4 mm ( $\Delta = -0.4 \pm 0.2$  mm,  $p = 0.002$ ), and blood flow volume increased from 180 ± 55 mL/min to 565 ± 110 mL/min ( $\Delta = +385 \pm 95$  mL/min,  $p < 0.001$ ).

**Discussion.** As a single-group prospective uncontrolled case series, the findings should be interpreted as observational and descriptive rather than causal. The study was intended to assess the feasibility and physiological changes associated with handgrip training, not to confirm the intervention's efficacy. The findings demonstrate that such an intervention is both practical and acceptable, with over 80% of participants completing the program and only a small proportion withdrawing. The five withdrawals (two due to health deterioration, two due to low training frequency, and one due to loss to follow-up) reflect challenges commonly encountered in this patient population rather than exercise-related safety issues. Importantly, no fistula-related adverse events occurred, and significant hemodynamic changes were observed after 4 weeks of training.

We observed an overall completion rate of 82%, with the majority of the patients achieving ≥85% adherence. These findings are comparable with previous studies evaluating exercise interventions in dialysis patients, where adherence rates ranged between 70% and 90% [8, 9]. Kong et al. demonstrated that regular handgrip training could enhance cephalic vein diameter and blood flow, though their study did not report adherence data [9]. Similarly, Poetra et al. found improvements in vascular parameters following exercise but did not assess patient compliance [8]. Our study, therefore, adds new evidence that such programs are not only feasible in real-world settings but also capable of inducing meaningful hemodynamic changes associated with AVF maturation.

No fistula-related adverse events were reported. Minor fatigue was the only complaint, which resolved spontaneously. These results are in line with prior studies suggesting that handgrip exercise is a safe modality for patients with end-stage kidney disease (ESKD) [6]. Chen et al. recently confirmed that both low- and moderate-intensity exercise improved vascular outcomes without complications [12] an advanced program (group B). The absence of adverse events in our study, combined with significant increases in vein diameter and blood flow, highlights that handgrip training was associated with favorable vascular changes without compromising safety.

A unique feature of this study was the use of WhatsApp for remote adherence monitoring. More than 80% of patients rated this approach as convenient and motivating. The combination of video submissions, logbooks, and real-time feedback allowed patients to feel supported while reducing the need for hospital visits. This aligns with broader evidence on the role of digital health in chronic disease management. For example, Ftouni et al. showed that telemedicine platforms such as WhatsApp has been shown to facilitate communication and improved adherence during the COVID-19 pandemic [10], while Dawson et al. demonstrated the feasibility of mobile health tools to promote physical activity in adults [13] but adherence has been poor. Newer mobile health (mHealth). To our knowledge, this is one of the first applications of WhatsApp-based monitoring for AVF rehabilitation in dialysis patients.

Our findings have several implications for clinical practice. First, handgrip training can be implemented safely at home, reducing the need for supervised in-hospital exercise programs, which are resource-intensive. Second, the significant hemodynamic changes observed suggest that even simple, low-burden daily training may support vascular remodeling and may benefit patients. Finally, the integration of digital platforms such as WhatsApp offers a low-cost, scalable solution for supporting adherence, which in turn facilitates the hemodynamic changes observed, particularly in low- and middle-income countries where dialysis services are often under-resourced.

This study has several limitations. The small sample size limits generalizability and statistical power. The intervention duration was short (four weeks), which restricts interpretation of long-term vascular and clinical outcomes such as AVF patency and dialysis adequacy. Adherence data relied partly on self-reports, which may introduce reporting bias despite digital verification. In addition, potential selection bias should be acknowledged, as patients capable of using smartphones and participating in WhatsApp monitoring may differ in motivation or socioeconomic status from those who could not participate. As a single-group case series, the findings should be interpreted descriptively and not as evidence of causality.

Future research should focus on larger multicenter trials with longer follow-up to assess the sustainability of adherence and long-term AVF outcomes. Integration of mobile health platforms into standard dialysis

care should also be explored, including cost-effectiveness analyses and measurement of patient-reported outcomes such as quality of life and satisfaction.

**Conclusions.** This prospective case series shows that home-based handgrip training is feasible, safe, and well accepted in patients with new AVFs, with high adherence and no complications. The observed hemodynamic changes suggest that this simple, digitally supported program may help AVF maturation and could be integrated into routine dialysis care, particularly in resource-limited settings. Future studies with larger cohorts and longer follow-up are needed to confirm these results and determine the impact of such programs on long-term fistula patency, dialysis adequacy, and patient quality of life.

**Acknowledgments.** This research was conducted under the supervision of the Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Hasanuddin University. Participants' information remained confidential.

**Data sharing statement.** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Author contributions.** All authors contributed to the research strategy, evaluations, research question design, and data analysis strategy. All authors read and approved the final manuscript.

**Conflict of interest.** The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

**Funding.** The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

**Ethical statement.** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia (approval number: UH24010038, date: [April 14th 2025]).

**Informed consent statement.** Written informed consent was obtained from all subjects involved in the study prior to participation. Patients were informed about the study objectives, procedures, potential risks, and benefits, and the confidentiality of their data was ensured.

## References:

1. Neuen BL, Chadban SJ, Demaio AR, Johnson DW, Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob. Heal.* 2017;2(2):e000380. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000380.
2. Szczech LA, Lazar IL. Projecting the United States ESRD population: Issues regarding treatment of patients with ESRD. *Kidney Int Suppl.* 2004;66(90):3–7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.09002.x.
3. Mazzuchi N, Fernández-Cean J, Carbonell E. Criteria for selection of ESRD treatment modalities. *Kidney Int. Suppl.* 2000;57(74):136–143. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07422.x.
4. Murad MH, Elamin MB, Sidawy AN, Malaga G, Rizvi AZ, Flynn DN, et al. Autogenous versus prosthetic vascular access for hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2008;48(5):34–47. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.044.
5. Aragoncillo I, Ligeró JM, Hevia C, Morales AL, Amézquita Y, Cervera T, et al. Rationale and design of the PHYSICALFAV trial: A randomized controlled trial to evaluate the effect of preoperative isometric exercise on vascular calibre and maturation of autologous arteriovenous fistulas. *Clin Kidney J.* 2018;11(6):841–845. doi: 10.1093/ckj/sfy046.
6. Nantakool S, Rerkasem K, Reanpang T, Worraphan S, Prasannarong M. A systematic review with meta-analysis of the effects of arm exercise training programs on arteriovenous fistula maturation among people with chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2020;24(4):439–453. doi: 10.1111/hdi.12875.
7. Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training?. *J Appl Physiol.* 2004;97(3):1119–28. doi: 10.1152/japphysiol.00035.2004.
8. Poetra J, Andriati A, Poerwandari D. The Effect Of Hand Exercise On Grip Strength, Forearm Circumference, Diameter Of Vein, Blood Flow Volume And Velocity In Patient Who Underwent Arteriovenous Fistula Surgery And On Routine Haemodialysis. *Sura Phys Med Rehab J.* 2019;1(1):14. doi: 10.20473/spmrj.v1i1.2019.14-24.
9. Kong S, Lee KS, Kim J, Jang SH. The effect of two different hand exercises on grip strength, forearm circumference, and vascular maturation in patients who underwent arteriovenous fistula surgery. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(5):648–57. doi: 10.5535/arm.2014.38.5.648.
10. Ftouni R, AlJardali B, Hamdanieh M, Ftouni L, Salem N. Challenges of Telemedicine during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022;22(1):207. doi: 10.1186/s12911-022-01952-0.
11. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4):1–164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
12. Chen JW, Fu HY, Hii IH, Tseng HW, Chang PY, Chang CH, et al. A Randomized Trial of Postoperative Handgrip Exercises for Fistula Maturation in Patients With Newly Created Wrist Radiocephalic Arteriovenous Fistulas. *Kidney Int Rep.* 2022;8(3):566–574. doi: 10.1016/j.ekir.2022.12.019.
13. Dawson JK, Ede A, Phan M, Sequeira A, Teng HL, Donlin A. Feasibility and Acceptability of a Mobile Health Exercise Intervention for Inactive Adults: 3-Arm Randomized Controlled Pilot Trial. *JMIR Form Res.* 2024;8:e52428. doi: 10.2196/52428.



# 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

Abbas Yaseen Hasan<sup>1</sup>, Ryiam Sadeq Joda<sup>2</sup>, Zainab M. Alzubaidy<sup>3</sup>, Tahreer Hadi Saleh<sup>4</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.06

### Probiotic Inhibition of Uropathogenic *Escherichia coli* in Pediatric Urinary Tract Infections: Antibiofilm and Antimicrobial Effects of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum*

<sup>1</sup>Department of Biology, College of Science, University of Diyala, Diyala, Iraq

<sup>2</sup>Department of Medical Laboratories Techniques, College of Health and Medical Techniques, Baghdad, Middle Technical University, Baghdad, Iraq

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

<sup>4</sup>Department of Biology, College of Science, University of Mustansiriyah, Baghdad, Iraq

## Citation:

Hasan AY, Joda RS, Alzubaidy ZM, Saleh TH. Prospective case series on home-based handgrip resistance training with WhatsApp monitoring in patients with newly created arteriovenous fistulas. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;4(88):45-54. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.06.

**Abstract.** *Escherichia coli* is the predominant pathogen in pediatric urinary tract infections (UTIs), yet increasing antimicrobial resistance, virulence gene carriage, and biofilm formation complicate therapeutic success. Probiotic-derived metabolites represent a potential complementary strategy to mitigate persistence of multidrug-resistant (MDR) uropathogens; however, data in pediatric UTIs remain scarce. To determine the antimicrobial resistance pattern, biofilm-forming ability, and virulence gene prevalence among *E. coli* isolates from pediatric UTIs, and to evaluate the antibacterial and antibiofilm activities of cell-free supernatants (CFS) of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus reuteri*.

**Methods.** One hundred urine samples from children aged 1 month to 10 years were analyzed. Bacterial identification was performed using culture, biochemical profiling, and VITEK. Antibiotic susceptibility was tested using the Kirby–Bauer method. Biofilm formation was quantified via crystal violet assay, and the *fimH* and *ompT* genes were detected by PCR. Antibacterial and antibiofilm activities of probiotic CFS were assessed using agar well diffusion and microtiter inhibition assays. Statistical analysis included  $\chi^2$  testing with significance at  $p \leq 0.05$ .

**Results.** Sixty culture samples had *E. coli* (60%). *E. coli* O157:H7 isolates comprised 11.7% ( $p < 0.001$ ). High resistance rates were seen for nalidixic acid (88.6%), ceftazidime (86.6%), cefepime (76.6%), cefotaxime (70%), and aztreonam (73.3%). 55% of isolates had XDR traits and 45% had MDR traits ( $p > 0.05$ ). All MDR isolates had *fimH* and *ompT* virulence genes, with 59% forming moderate biofilms ( $p < 0.05$ ). Antibacterial activity of probiotic CFS was concentration-dependent, with maximum inhibition zones at 75 and 100  $\mu\text{g/mL}$ . *L. reuteri* inhibited *E. coli* O157:H7 more than *L. plantarum* ( $p < 0.05$ ), although *L. plantarum* had stronger antibiofilm effects against robust biofilm-forming isolates ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Uropathogenic *E. coli* provides a treatment challenge because to its multidrug-resistant and extensively drug-resistant phenotypes, biofilm formation, and universal carriage of *fimH* and *ompT* in pediatric UTI isolates. Probiotic metabolites, especially *L. reuteri* against *E. coli* O157:H7 and *L. plantarum* against biofilm-producing *E. coli*, exhibit high antibacterial and antibiofilm activities and can improve treatment outcomes and reduce recurrence in multidrug-resistant pediatric UTIs.

**Keywords:** *Escherichia coli*, urinary tract infection, biofilm, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, *fimH*, *ompT*.

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

© A. Ya. Hasan, R. S. Joda, Z. M. Alzubaidy, T. H. Saleh, 2025.

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



© Hasan A. Ya., Joda R. S., Alzubaidy Z. M., Saleh T. H., 2025

УДК: 616.61/.62-022.7-053.2-085:615.281:615.33

Аббас Ясін Хасан<sup>1</sup>, Ріям Садек Джода<sup>2</sup>, Зайнаб М. Альзубайді<sup>3</sup>, Тахрір Хаді Салех<sup>4</sup>

## Пробіотичне інгібування уропатогенних *Escherichia coli* у дітей з інфекціями сечової системи: антибіоплівкові та антимікробні ефекти *Lactobacillus reuteri* та *Lactobacillus plantarum*

<sup>1</sup>Кафедра біології, факультет природничих наук, Діяльський університет, Діяла, Ірак

<sup>2</sup>Кафедра медичних лабораторних технологій, Коледж медичних і оздоровчих технологій, Багдад, Середній технічний університет, Багдад, Ірак

<sup>3</sup>Кафедра біології, факультет природничих наук, Киркукський університет, Киркук, Ірак

<sup>4</sup>Кафедра біології, факультет природничих наук, Університет Мустансірія, Багдад, Ірак

**Резюме.** *Escherichia coli* є провідним збудником інфекцій сечової системи (ІСС), однак зростання антимікробної резистентності, наявність генів вірулентності та формування біоплівок ускладнюють успішність лікування. Метаболіти, отримані з пробіотиків, розглядаються як потенційна додаткова стратегія для зменшення персистенції мультирезистентних (MDR) уропатогенів; проте дані щодо ІСС у дітей залишаються обмеженими. Метою роботи було визначити профіль антимікробної резистентності, здатність до формування біоплівок та поширеність генів вірулентності серед ізолятів *E. coli* від дітей з ІСС, а також оцінити антибактеріальну й антибіоплівкову активність безклітинних супернатантів (CFS) *Lactobacillus plantarum* і *Lactobacillus reuteri*.

**Методи.** Проаналізовано 100 зразків сечі від дітей віком від 1 місяця до 10 років. Ідентифікацію бактерій виконували за допомогою культурального дослідження, біохімічного профілювання та VITEK. Антибіотикочутливість визначали методом Кірбі-Бауера. Формування біоплівок кількісно оцінювали за допомогою тесту з кристалічним фіолетовим, а гени *fimH* та *otrT* виявляли методом ПЛР. Антибактеріальну та антибіоплівкову активність пробіотичних CFS оцінювали методом дифузії в агарі та тестами інгібування у мікропланшетах. Статистичний аналіз включав  $\chi^2$ -тест із рівнем значущості  $p \leq 0.05$ .

**Результати.** Культурально позитивними були 60 зразків (60%) сечі, усі ідентифіковані як *E. coli*. *E. coli* O157:H7 становила 11,7 % ізолятів ( $p < 0.001$ ). Висока резистентність відзначена до налідиксової кислоти (88,6%), цефтазидиму (86,6%), цефепіму (76,6%), цефотаксиму (70%) та азтреонаму (73,3%). Фенотипи MDR та XDR виявлені у 45% та 55% ізолятів відповідно ( $p > 0.05$ ). Переважало помірне формування біоплівок (59%;  $p < 0.05$ ), а гени вірулентності *fimH* і *otrT* були присутні у 100% MDR-ізолятів. Пробіотичні CFS проявили концентраційно залежну антибактеріальну активність, із максимальними зонами інгібування за 75 і 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . *L. reuteri* продемонструвала значно сильнішу інгібіцію *E. coli* O157:H7 порівняно з *L. plantarum* ( $p < 0.05$ ), тоді як *L. plantarum* виявила значно потужніший антибіоплівковий ефект проти біоплівкоутворюючих ізолятів *E. coli* ( $p < 0.05$ ).

**Висновки.** Ізоляти *E. coli* у дітей з ІСС характеризуються поєднанням MDR/XDR-фенотипів, здатністю до утворення біоплівок і універсальною наявністю *fimH* та *otrT*, що підкреслює складність лікування уропатогенних *E. coli*. Виражені антибактеріальні та антибіоплівкові властивості метаболітів пробіотиків, зокрема *L. reuteri* проти *E. coli* O157:H7 та *L. plantarum* проти біоплівкоутворюючих ізолятів *E. coli*, підтверджують їх потенціал як допоміжних засобів для покращення результатів лікування та зниження рецидивів MDR-асоційованих педіатричних ІСС.

**Ключові слова:** *Escherichia coli*, O157:H7, діти, інфекція сечової системи, біоплівка, антибіотикорезистентність, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, пробіотики, *fimH*, *otrT*.

**Introduction.** One major public health concern around the world is the prevalence of urinary tract infections (UTIs), which are a leading cause of bacterial infections in children [1, 2]. Clinically relevant are their long-term effects, such as pyelonephritis, renal scarring, hypertension, and chronic kidney dis-

ease in old age, and high recurrence rate. Recent epidemiological studies show that UTIs are exceedingly widespread across all age groups internationally, yet diagnostic uncertainty and postponed treatment keep them a burden for healthcare systems [1, 3]. Special consideration must be given to pediatric UTIs due to the substantial correlation between infections in early life and kidney morbidity [2, 4]. About three quarters to three quarters of all UTIs in children are caused by uropathogenic *E. coli* (UPEC), which has strong pathogenic mechanisms such immune-evasive outer membrane proteases and fibrial adherence to uroepithelial cells [5]. Persistent and recurring infections caused by UPEC can be attributed to certain virulence

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

markers, including as fimH and ompT, which facilitate robust epithelial binding and resistance to host defenses [6, 7]. The fact that *E. coli* O157:H7 has been linked to serious urinary tract infections and systemic problems in kids is another cause for worry [8, 9].

UTI care is more complicated due to antibiotic resistance. MDR and XDR pediatric UPEC strains are becoming more common, restricting treatment options and weakening empirical therapy [10, 11]. There is a critical clinical need for complementary or alternative therapy approaches since antibiotic overuse leads to dysbiosis and raises the likelihood of recurring UTIs [12]. The development of biofilms affects both the persistence of UPEC and the therapeutic failure. Recurrence can occur even when a patient appears to be responding well clinically, because bacteria embedded in biofilms are far more resistant to medications [13, 14]. Therefore, to protect kidney health and reduce the chance of recurrence, it may be prudent to employ treatments that restrict bacterial growth and biofilm development. An appealing alternative to antibiotics for treating UTIs, probiotics compete with pathogens for epithelial adhesion sites, produce antimicrobial metabolites, suppress biofilms, and enhance mucosal immunity [15, 16]. Evidence suggests that certain *Lactobacillus* species may reduce UTI recurrence and act synergistically with conventional therapy [17, 18]. However, the inhibitory ability of locally isolated probiotic strains against pediatric UPEC, particularly MDR isolates and *E. coli* O157:H7, remains inadequately explored, and few studies have evaluated the interaction between probiotic metabolites and bacterial virulence determinants such as fimH and ompT [19].

The present study investigates the antibacterial and antibiofilm effects of two locally isolated probiotics, *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum*, against clinical UPEC strains obtained from pediatric patients with UTIs, including *E. coli* O157:H7. The study also evaluates the prevalence of the fimH and ompT virulence genes and examines their association with probiotic susceptibility.

**Materials and methods.** *Study design and sample collection.* A cross-sectional laboratory investigation was conducted between March and August 2024. Ethical approval was obtained from the College of Science, University of Diyala (Approval No. 2024AEBT143). Parental or legal guardian informed consent was obtained prior to sample collection. Patient confidentiality was maintained by anonymizing data throughout the study.

Pediatric patients at Baqubah Teaching Hospital and Al-Batool Teaching Hospital in Diyala Province, Iraq, were clinically diagnosed with UTIs. The patients ranged in age from one month to ten years old, and 100 urine samples were obtained from them. For children who have completed potty training, we used mid-stream clean-catch urine, whereas for babies and toddlers, we used sterile pee bags as needed. In less

than an hour after collection, every single sample had made its way to the microbiological lab for analysis.

*Bacterial isolation and identification.* Urine samples were streaked on MacConkey agar for the primary isolation of Gram-negative bacteria. Suspected *Escherichia coli* colonies were purified and sub-cultured on Sorbitol MacConkey agar (SMAC) supplemented with cefixime (50 µg/L) and potassium tellurite (2.5 mg/L) for selective isolation of *E. coli* O157:H7. Plates were incubated aerobically at 42 °C for 24 hours as previously described by Bedada et al. [20].

Biochemical identification was performed using standard diagnostic tests, including oxidase, catalase, indole production, methyl red, Voges–Proskauer, citrate utilization, urease, sugar fermentation, motility, and decarboxylation of ornithine and lysine [21]. Hemolysis type was assessed on 5% sheep blood agar following 24 hours of incubation at 37 °C. Final confirmation was achieved using the VITEK Compact 2 System.

*Biofilm formation detection.* Biofilm formation ability of *E. coli* isolates was assessed using the qualitative tube method. Briefly, isolates were cultured in tryptic soy broth supplemented with 1% glucose and incubated at 37 °C for 24 hours. Tubes were washed with distilled water, air-dried, stained with 0.5% crystal violet for 10–15 minutes, rinsed, and allowed to dry. A visible violet layer on the inner wall indicated positive biofilm formation [13].

*Antibiotic susceptibility testing.* Antimicrobial susceptibility was determined for 60 *E. coli* isolates using the Kirby-Bauer disk diffusion technique on Mueller-Hinton agar, following Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. Sixteen commercial antibiotic disks (Himedia, India) were tested: meropenem (10 µg), piperacillin (100 µg), cefotaxime (30 µg), levofloxacin (5 µg), ceftazidime (30 µg), nalidixic acid (30 µg), ciprofloxacin (5 µg), cefoxitin (30 µg), imipenem (10 µg), cefepime (30 µg), tetracycline (30 µg), chloramphenicol (30 µg), augmentin (30 µg), aztreonam (30 µg), piperacillin–tazobactam (30 µg), and ceftriaxone (30 µg). After 24 hours of incubation at 37 °C, inhibition zone diameters were measured and interpreted in accordance with CLSI standards [22, 23].

*Molecular detection of virulence genes.* *DNA extraction.* Genomic DNA was extracted using the Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, USA) following the manufacturer's instructions. DNA purity and concentration were checked using a Nanodrop spectrophotometer and stored at –20 °C.

*PCR amplification of fimH and ompT.* Conventional PCR was performed to detect fimH and ompT genes using gene-specific primers obtained from Macrogen. Primer sequences, annealing temperatures, and expected product sizes are shown in Table 1.

Table 1

**Primer sequences, annealing temperatures, and expected PCR product sizes used to detect *fimH* and *ompT* genes in *E. coli* isolates**

Primer Name	Sequence	Annealing Temp. (°C)	Product size (bp)	Reference
<i>ompT-F</i> <i>ompT-R</i>	5'-ATCTAGCCGAAGAAGGAGGC-3' 5'-CCCGGGTCATAGTGTTCATC-3'	60	559	[23]
<i>fimH-F</i> <i>fimH-R</i>	5'-AACAGCGATGATTTCCAGTTTGTGTG-3' 5'-TTGCGTACCAGCATTAGCAATGTCC-3'	60	465	[24]

Reactions were prepared in 20 µL volumes containing 3 µL DNA template and 17 µL of primer working solution on ice. PCR cycling was performed according to standardized thermal profiles for each primer set [24, 25].

**Gel electrophoresis.** PCR products were separated on 1.5% agarose gel in 1× TBE buffer. Gels were stained with ethidium bromide, run at 5 V/cm<sup>2</sup> for 55 minutes, and visualized under UV transillumination. A 100 bp DNA ladder served as a size marker.

**Source and preparation of probiotic isolates.** Locally isolated *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum* strains were obtained from the Department of Agriculture, University of Salah Al-Din. Identification was confirmed by colony morphology, Gram staining, catalase/oxidase testing, carbohydrate fermentation, growth at 15 °C and 45 °C, and tolerance to bile salts and acidic pH [26].

**Antibacterial activity of probiotic cell-free supernatants.** Antimicrobial activity was evaluated using the agar well diffusion assay. *E. coli* and *E. coli* O157:H7 lawn cultures (10<sup>5</sup>–10<sup>7</sup> CFU/mL) were prepared on Mueller-Hinton agar. Cell-free supernatants (CFS) were obtained by centrifuging probiotic cultures at 6000×g for 15 minutes and filtering through 0.22 µm membranes. Wells (5 mm) were filled with 100 µL of CFS and plates were pre-cooled for 2 hours before incubation at 37 °C for 24 hours. Inhibition zones were measured in millimeters [27].

**Antibiofilm activity of probiotic cell-free supernatants.** Antibiofilm activity was assessed using a modified crystal violet microtiter assay [28]. After co-incubation of bacterial suspensions with 100 µL CFS in 96-well plates for 24 hours at 37 °C, wells were washed with sterile water, fixed with methanol, stained with 0.1% crystal violet, and eluted with ethanol. Absorbance was determined at 570 nm using an ELISA reader. Percentage biofilm inhibition was calculated relative to untreated controls. All experiments were performed in triplicate.

**Statistical analysis.** Clinical and demographic data were reported as percentages and frequencies. The Pearson Chi-square test was used to compare

groups. P-values below 0.05 indicated statistical significance. We ran statistical studies in SPSS 22.0 and Excel 2013.

**Results.** One hundred samples were taken, with 65 from women and 35 from men. Patients reported 62% fever, 71% flank pain, and 58% dysuria. 35% had cystitis, 68% had pyelonephritis.

**Culture characteristics and distribution of *E. coli* isolates.** Sixty percent of the urine samples showed bacterial development, while forty percent did not. Each culture-positive sample was positively identified as belonging to *E. coli* by morphology of the colonies, microscopic evaluation, biochemical testing, and VITEK confirmation. The percentage of *E. coli* positivity was lower in males (54.28%) compared to females (61.07%) ( $p < 0.05$ ). Using Sorbitol MacConkey agar, seven out of sixty *E. coli* isolates (11.66% of the total) were determined to be O157:H7 strains, while fifty-three (88.34%) were determined to be non-O157 strains ( $p < 0.001$ ). Isolation rates of *E. coli* were highest in children ages 1–2 (30%), then in those aged 3–4 (18.33%), and finally in those aged 9–10 (18.33%). The lowest proportions occurred in infants <1 year (11.66%) and children aged 7–8 years (8.33%), with statistically significant differences across age groups ( $p < 0.01$ ).

**Antimicrobial resistance profile.** Antibiotic susceptibility testing demonstrated widespread resistance among the 60 isolates (Fig. 1).

The highest resistance rates were observed for nalidixic acid (88.6%), ceftazidime (86.6%), cefepime (76.6%), aztreonam (73.3%), and cefotaxime (70%). Carbapenem resistance was recorded in 20% of isolates for meropenem and 30% for imipenem. Based on resistance phenotypes, 27 isolates (45%) were classified as multidrug-resistant (MDR) and 33 isolates (55%) as extensively drug-resistant (XDR), with no significant difference between groups ( $p > 0.05$ ).

**Biofilm formation capacity.** Most isolates formed moderate biofilm (59%), followed by strong (22%) and weak (19%) biofilm production categories ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2). Six strong biofilm-producing isolates were selected for subsequent antibiofilm testing.

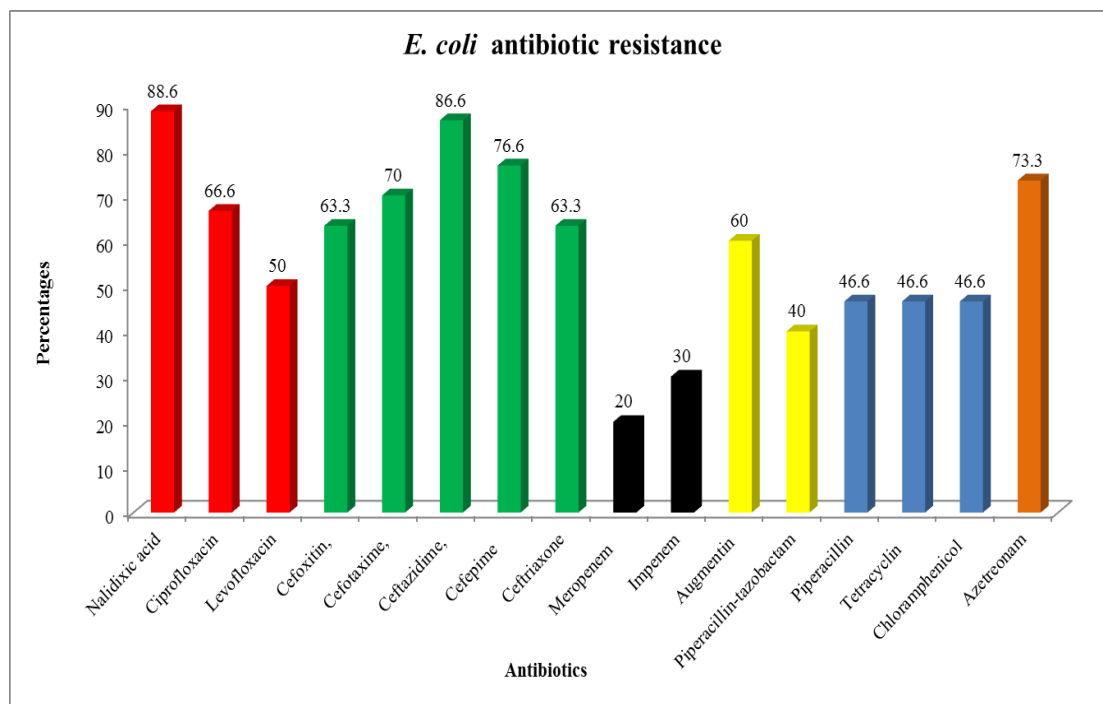


Fig.1. Antibiotic resistance profile of E. coli isolates.

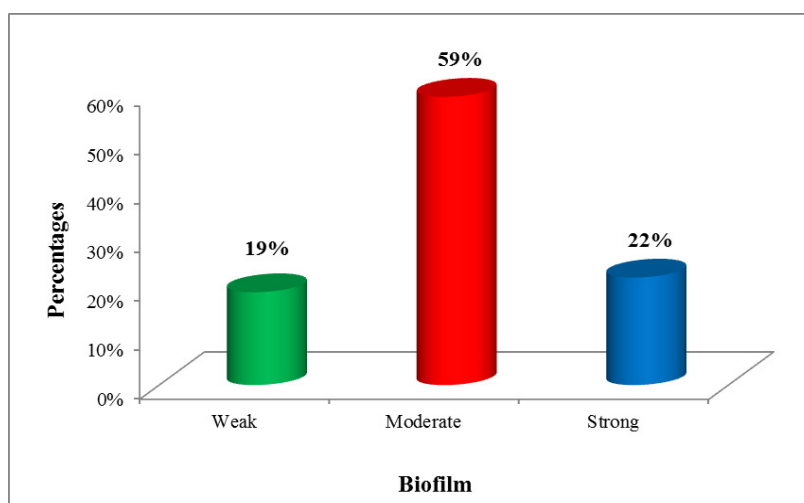


Fig. 2. Biofilm formation capacity of E. coli isolates.

**Detection of fimH and ompT genes.** Multiplex PCR analysis of the 27 MDR E. coli isolates demonstrated that both fimH (465 bp) and ompT (559 bp) genes were present in all isolates (100%). The universal co-occurrence of these adhesion- and immune-evasion-associated genes among MDR isolates suggests a strong virulence profile across the population.

**Antibacterial activity of probiotic cell-free supernatants.** Both *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum* cell-free supernatants exhibited inhibitory effects against E. coli and E. coli O157:H7. At 75 and 100 µg/mL, L. reuteri produced the largest inhibition zones against E. coli (22 mm and 26 mm) and E. coli O157:H7 (27 mm), showing significant differences compared to L. plantarum (p < 0.05) (Table 2; Figures 3 and 4).

Table 2

**Antibacterial activity of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum* cell-free supernatants (CFS) against *E. coli* and *E. coli* O157:H7 expressed as zone of inhibition**

Isolated bacteria	CFS concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	<i>L. reuteri</i> (mm)	<i>L. plantarum</i> (mm)	p-value
<i>E. coli</i>	25	16	12	$p > 0.05$
	50	19	15	$p > 0.05$
	75	22	20	$p > 0.05$
	100	26	22	$p > 0.05$
Overall p-value [ <i>E. coli</i> ]	–	$p < 0.05$	$p < 0.05$	–
<i>E. coli</i> O157:H7	25	15	12	$p > 0.05$
	50	20	14	$p < 0.05^*$
	75	27	18	$p < 0.05^*$
	100	27	18	$p < 0.05^*$
Overall p-value [ <i>E. coli</i> O157:H7]	–	$p < 0.05$	$p < 0.05$	–

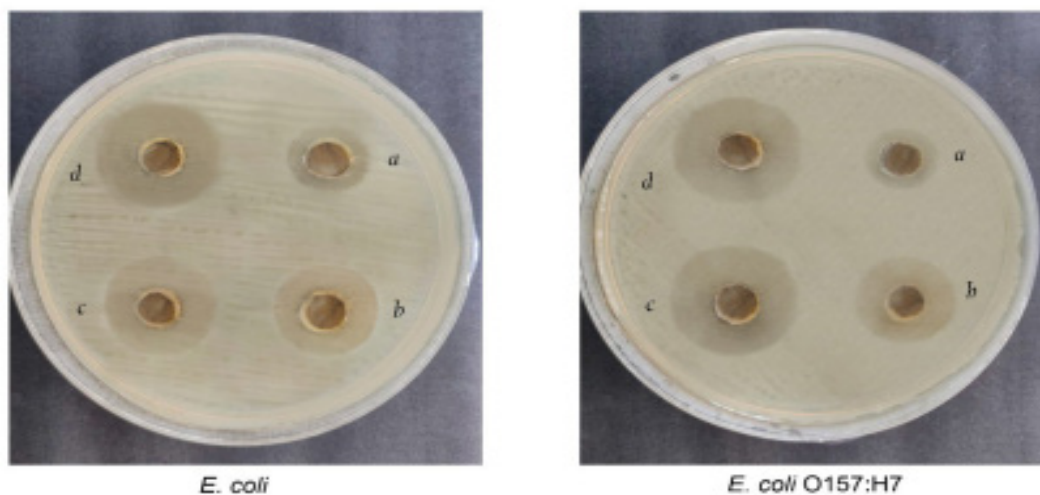


Fig. 3. Antibacterial activity of *Lactobacillus reuteri* (CFS) against *E. coli* and *E. coli* O157:H7. Zone of inhibition (mm) measured by agar well diffusion at CFS concentrations of 25, 50, 75, and 100  $\mu\text{g/mL}$ . Letters (a, b, c, d) correspond to 25, 50, 75, and 100  $\mu\text{g/mL}$  of CFS, respectively.

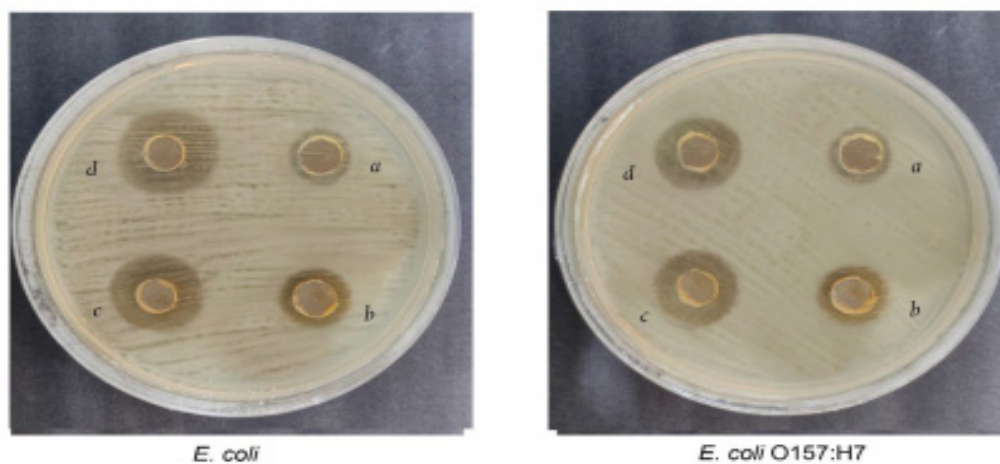


Fig. 4. Antibacterial activity of *Lactobacillus plantarum* (CFS) against *E. coli* and *E. coli* O157:H7. Zone of inhibition (mm) measured by agar well diffusion at CFS concentrations of 25, 50, 75, and 100  $\mu\text{g/mL}$ . Letters (a, b, c, d) correspond to 25, 50, 75, and 100  $\mu\text{g/mL}$  of CFS, respectively.

Antibiofilm effects of probiotic cell-free supernatants. Antibiofilm activity was evaluated using six *E. coli* isolates previously characterized as strong biofilm producers. Both *Lactobacillus reuteri* and *Lacto-*

*bacillus plantarum* cell-free supernatants demonstrated inhibitory effects against biofilm formation, although the magnitude of inhibition varied across isolates (Table 3).

Table 3

**Antibiofilm activity of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus reuteri* cell-free supernatants against strong biofilm-forming *E. coli* and *E. coli* O157:H7 isolates**

Isolate	<i>L. plantarum</i> (inhibition %)	<i>L. reuteri</i> (inhibition %)	p-value
E1 ( <i>E. coli</i> )	37	39	p > 0.05
E2 ( <i>E. coli</i> )	53	61	p > 0.05
E3 ( <i>E. coli</i> )	56	45	p > 0.05
E04 ( <i>E. coli</i> O157:H7)	39	50	p > 0.05
E05 ( <i>E. coli</i> O157:H7)	43	46	p > 0.05
E06 ( <i>E. coli</i> O157:H7)	30	41	p > 0.05
Overall p-value	p < 0.05*	p > 0.05	–

*L. plantarum* showed the greatest antibiofilm activity against isolates E2 and E3 (*E. coli*), with inhibition rates of 53% and 56%, respectively, while the lowest activity was observed against isolate E06 (*E. coli* O157:H7), with 30% inhibition (p < 0.05).

In contrast, *L. reuteri* exhibited relatively uniform inhibition across isolates, and no statistically significant differences were detected between inhibition levels (p > 0.05). When the two probiotic species were compared overall, *L. plantarum* displayed significantly higher antibiofilm activity than *L. reuteri* against the group of strong biofilm-producing isolates (p < 0.05), although the difference was not evident on an isolate-by-isolate basis.

**Discussion.** Although *E. coli* is consistently recognized as the leading cause of pediatric urinary tract infections, there remains a lack of studies that simultaneously evaluate antimicrobial resistance, biofilm formation, virulence gene carriage, and the inhibitory potential of probiotic metabolites against clinical isolates. In regions where antibiotic resistance is rapidly increasing and monitoring is lacking, this difference stands up even more. By integrating clinical microbiology with probiotic inhibitory assays, this study addresses a gap in the literature and provides novel insights.

Some reports were noted that *E. coli* is still prevalent in juvenile UTIs [1, 38], But, Lee [3] brought attention to the challenges of distinguishing between asymptomatic bacteriuria and actual infection. Our findings support these tendencies and add to the increasing amount of data connecting the prevalence of the clinically concerning serotype *E. coli* O157:H7 to infections of the intestines and hemolytic uremic syndrome in children. The challenges in managing recurrent UTIs were emphasized by [12], while the increasing menace of resistant UPEC strains renders the new dataset therapeutically significant [5, 10].

It reflects global antibiotic resistance tendencies. Miller [39] discovered that resistant strains boost UTI complications in susceptible patients. The growing resistance in pediatric isolates were demonstrated [2, 4], supporting our findings. Middelkoop [40] confirmed the emergency diagnostic value of fast microbiological tools. Kherroubi [41], who identified GyrA and ParC mutations as fluoroquinolone resistance pathways, matches our isolates' patterns. Tellapragada [42] and Al-Hasnawy [43] discovered widespread cephalosporin and aztreonam resistance.

Ramírez Castillo [14], Qahtan [44], and Musafir [45] found that biofilms contribute to recurrent UTIs and treatment failure, and a significant percentage of isolates produce biofilms. All MRSA strains have *fimH* and *ompT* genes, supporting Desloges [6] and Zhang [7]'s conclusions that they aid adherence, antimicrobial peptide resistance, and colonization.

Antibiotics are becoming less effective, so research into probiotic-based alternatives or supplements has increased. Latif [15] and Qasemi [16] stressed probiotics' benefits for bacterial infections, but Akgül [17] demonstrated their UTI prevention potential. Luo [46] and Park [47] investigated *Lactobacillus* strains' immunomodulatory effects, and Soltani [19] found that their metabolites diminish pathogenic *E. coli*. Carvalho [48] found that lactobacilli inhibit urinary tract device biofilms. Recent studies have found antibacterial and antibiofilm effects in probiotic metabolites [49].

Our finding that both *L. plantarum* and *L. reuteri* cell-free supernatants inhibited this supports previous findings that *E. coli* and *E. coli* O157:H7 are probiotic-resistant in wastewater systems [20, 21], food models like white-brined cheese and minced beef [50, 51], and biological systems like the intestines, rumen, wounds, and infections [52-57]. Probiotic metabolites decrease bacterial virulence, adhesion, and colonization [18,

58], supporting *L. plantarum*'s better antibiofilm efficacy in this study.

Despite the fact that this study offers valuable therapeutic and microbiological insights, it is crucial to note that there are a number of limitations. To start, the results might not apply to other pediatric groups as the sample was just from one area. And secondly, because the molecular research only looked at the *fimH* and *ompT* genes, other resistance and virulence factors might have gone unnoticed. Thirdly, the study did not evaluate *in vivo* effects, host immunological interactions, or optimal dosing settings; it only examined the antibacterial and antibiofilm efficacy of probiotic cell-free supernatants *in vitro*. Fourth, recurrence rates after probiotic treatment were not assessed by long-term clinical follow-up in this investigation. Lastly, it would have been beneficial to study the effects of mixing probiotics with conventional antibiotics. This knowledge could be useful for real-world clinical implementation. In future studies with a clinical focus, that are multicenter and longitudinal, these limitations should be addressed.

**Conclusions.** Even though *E. coli* O157:H7 only accounts for a small fraction of UTIs in kids, our research confirms that it is the leading cause. The significant influence of the region's frequent empirical antibiotic use is demonstrated by the isolates' impressive resistance to numerous antibiotics.

## References

1. Salari N, Khoshbakht Y, Hemmati M, Khodayari Y, Khaleghi AA, Jafari F, et al. Global prevalence of urinary tract infection in pregnant mothers: a systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2023; 224:58-65. doi: 10.1016/j.puhe.2023.08.016.
2. Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Infecção do trato urinário em pediatria: uma visão geral. *J de Pediatria*. 2020;96:65-79. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.006.
3. Lee Y, Hyun J, Song JE, Park HW, Yun JJ, Kwak YG, Kim YC. Urine Leukocyte Counts for Differentiating Asymptomatic Bacteriuria From Urinary Tract Infection and Predicting Secondary Bacteremia. *Journal of Korean Medical Science*. 2024; 40(9):e30. doi: 10.3346/jkms.2025.40.e30.
4. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. *Pediatrics*. 2021;147(2):e2020012138. doi: 10.1542/peds.2020-012138.
5. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, Gong Z, Li Y, Jin Y, et al. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli*: mechanisms of infection and treatment options. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10537. doi: 10.3390/ijms241310537.
6. Desloges I, Taylor JA, Leclerc JM, Brannon JR, Portt A, Spencer JD, et al. Identification and characterization of *OmpT*-like proteases in uropathogenic *Escherichia coli* clinical isolates. *Microbiologyopen*. 2019;8(11):e915. doi: 10.1002/mbo3.915.
7. Zhang W, An EK, Kim SJ, Park HB, Lee PC, Jin JO. *Escherichia coli* adhesion protein *FimH* exacerbates colitis via CD11b+ CD103-dendritic cell activation. *Front Immunol*. 2023;14:1284770. doi: 10.3389/fimmu.2023.1284770.
8. Moxley RA, Bargar TW, Kachman SD, Baker DR, Francis DH. Intimate attachment of *Escherichia coli* O157:H7 to urinary bladder epithelium in the gnotobiotic piglet model. *Microorganisms*. 2020;8(2):263. doi: 10.3390/microorganisms8020263.
9. Matussek A, Mernelius S, Chromek M, Zhang J, Frykman A, Hansson S, et al. Genome-wide association study of hemolytic uremic syndrome causing Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from Sweden, 1994–2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(6):771-9. doi: 10.1007/s10096-023-04600-1.
10. Frimodt-Møller N, Bjerrum L. Treating urinary tract infections in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(12):1301-8. doi: 10.1080/14787210.2023.2279104.
11. Salamzade R, McElheny CL, Manson AL, Earl AM, Shaikh N, Doi Y. Genomic epidemiology and antibiotic susceptibility profiling of uropathogenic *Escherichia coli* among children in the United States. *Mosphere*. 2023;8(5):e00184-23. doi: 10.1128/msphere.00184-23.
12. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *The Journal of urology*. 2019;202(2):282-9. doi: 10.1097/JU.000000000000296.

13. *Öztürk FY, Darcan C, Kariptaş E.* The determination, monitoring, molecular mechanisms and formation of biofilm in *E. coli*. *Braz J Microbiol.* 2023;54(1):259-77. doi: 10.1007/s42770-022-00895-y.
14. *Ramírez Castillo FY, Guerrero Barrera AL, Harel J, Avelar González FJ, Vogeeler P, Arreola Guerra JM, González Gámez M.* Biofilm formation by *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico. *Microorganisms.* 2023;11(12):2858. doi: 10.3390/microorganisms11122858.
15. *Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW, et al.* Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Front Microbiol.* 2023;14:1216674. doi: 10.3389/fmicb.2023.1216674.
16. *Qasemi A, Lagzian M, Rahimi F, Majd FK, Bayat Z.* The power of probiotics to combat urinary tract infections: A comprehensive review. *Research in Biotechnology and Environmental Science.* 2023;2(1):1-1. doi: 10.58803/RBES.2023.2.1.01
17. *Akgül T, Karakan T.* The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turk J Urol.* 2018;44(5):377-383. doi: 10.5152/tud.2018.48742.
18. *Vagios S, Hesham H, Mitchell C.* Understanding the potential of lactobacilli in recurrent UTI prevention. *Microb Pathog.* 2020;148:104544. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104544.
19. *Soltani N, Abbasi S, Baghaeifar S, Taheri E, Jadid MF, Emami P, et al.* Antibacterial and anti-biofilm activity of *Lactobacillus* strains secretome and extraction against *Escherichia coli* isolated from urinary tract infection. *Biotechnology Reports.* 2022;36:e00760. doi: 10.1016/j.btre.2022.e00760.
20. *Bedada TL, Eshete TB, Desta AF, Yifat FT, Birri DJ, Tullu KD, et al.* Sorbitol MacConkey agar and wastewater coliphages. *Journal of Applied Research in Water and Wastewater.* 2023;10(2):112-8. doi: 10.22126/arww.2024.9527.1305.
21. *Farasat T, Bilal Z, Yunus FU.* Isolation and biochemical identification of *Escherichia coli* from wastewater effluents of food and beverage industry. *Journal of Cell & Molecular Biology.* [Internet]. 2012;10(1).13-18. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/286708353\\_Isolation\\_and\\_biochemical\\_identification\\_of\\_Escherichia\\_coli\\_from\\_wastewater\\_effluents\\_of\\_food\\_and\\_beverage\\_industry](https://www.researchgate.net/publication/286708353_Isolation_and_biochemical_identification_of_Escherichia_coli_from_wastewater_effluents_of_food_and_beverage_industry).
22. *Uwizeyimana JD, Kim D, Lee H, Byun JH, Yong D.* Determination of colistin resistance by simple disk diffusion test using modified Mueller-Hinton agar. *Ann Lab Med.* 2020;40(4):306-11. doi: 10.3343/alm.2020.40.4.306.
23. Clinical and laboratory standards institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 33rd ed. CLSI supplement M100 (ISBN 978-1-68440-170-3. Clinical and laboratory standards institute, USA, 2023.
24. *Adwan G, Adwan K, Bourinee H.* Molecular characterization of some new *E. coli* strains theoretically responsible for both intestinal and extraintestinal infections. *Int J Med Res Health Sci.* [Internet]. 2016;5(6):158-63. Available from: <https://www.ijmrhs.com/medical-research/molecular-characterization-of-some-new-e-coli-strains-theoretically-responsible-for-both-intestinal-and-extraintestinal-infections>.
25. *Tajbakhsh E, Tajbakhsh S, Khamesipour F.* Isolation and molecular detection of Gram negative bacteria causing urinary tract infection in patients referred to Shahrekord hospitals, Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2015;17(5):e24779. doi: 10.5812/ircmj.17(5)2015.24779.
26. *Jassim TS, Al-Fendi AM, Hashim ST, Saleh TH, Al-Rubaii BA.* Molecular detection of Rubella virus (1E genotype) in clinical sample of pregnant women, and it's related to abortion. *Reproductive Health of Woman.* 2025;(3):113-118. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.331563.
27. *Jassim TS, Talib SS, Jaber NR, Sahib DH, Ali RW, Al-Rubaii B.* Impact of hepatitis C virus on IFITM3 gene expression: A comprehensive analysis incorporating serological detection and viral load quantification via qPCR. *Polim Med.* 2025;55(1):21-30. doi: 10.17219/pim/199333.
28. *Hallab NS, Mohammed RA, Rasheed IAAM, AL-Rubaii BAL.* The potential impact of vitamin D on the reduction of C-reactive protein (CRP) levels in patients infected with COVID-19. *East Ukr Med J.* 2025;13(2):544-550. doi: 10.21272/eumj.2025;13(2):544-550.
29. *Khalaf ZA, Al-Bashar SH, Ibrahim TK, Al-Rubaii BA.* The correlation among IL-37, IL-6, and IL-10 gene expression in patients infected with *Helicobacter pylori*. *East Ukr Med J.* 2025;13(1):103-110. doi: 10.21272/eumj.2025;13(1):103-110.
30. *Abdullah MM, AL-Rubaii BA.* Effect of *Lactobacillus* supernatant on swarming-related gene expression in *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract infections. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2024;4(84):39-48. doi:10.31450/ukrjnd.4(84).2024.05.
31. *Ibrahim GJ, Laftaah BA.* The efficiency of certain amino acids in regulating chABC1 gene expression in *proteus mirabilis*. *Iraqi Journal of Science.* 2024;4983-92. doi: 10.24996/ijcs.2024.65.9.15.
32. *Husain AG, Alrubaii BA.* Molecular detection and expression of virulence factor encoding genes of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical samples. *Biomedicine.* 2023;43(5):1514-9. doi: 10.51248/v43i5.3263.
33. *Jiad AL, Ismael MK, Muhsin SS, Al-Rubaii BA.* ND2 gene sequencing of sub fertile patients recovered from COVID-19 in association with toxoplasmosis. *Bionatura.* 2022;7(3):45. doi: 10.21931/RB/2022.07.03.45.
34. *Al-Rubaii BA.* Cloning LasB gene of *Pseudomonas aeruginosa* elastase 10104-2a1 in *E. coli* BL21 and *E. coli* DH5 $\alpha$  and investigated their effect on the stripping of Vero cells. *Pakistan J Biotechnol.* 2017;14(4):697-705.
35. *Pohanka M.* D-lactic acid as a metabolite: toxicology, diagnosis, and detection. *Biomed Res Int.* 2020;2020(1):3419034. doi: 10.1155/2020/3419034.
36. *Cizeikiene D, Jagelaviciute J.* Investigation of antibacterial activity and probiotic properties of strains belonging to *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* genera for their potential application in functional food and feed products. *Probiotics and Antimicrobial Proteins.* 2021;13(5):1387-403. doi: 10.1007/s12602-021-09777-5.

37. *Mastoor S, Nazim F, Rizwan-ul-Hasan S, Ahmed K, Khan S, Ali SN, Abidi SH.* Analysis of the antimicrobial and anti-biofilm activity of natural compounds and their analogues against *Staphylococcus aureus* isolates. *Molecules.* 2022;27(20):6874. doi: 10.3390/molecules27206874.
38. *Alabbasi AM.* Isolation and identification some of bacteria causing nosocomial infections in the general of Samarra hospital. *Tamjeed Journal of Healthcare Engineering and Science Technology.* [Internet]. 2024;2(2):25-8. Available from: <https://tamjeedpub.com/index.php/TJHEST/article/view/87/37>.
39. *Miller SJ, Carpenter L, Taylor SL, Wesselingh SL, Choo JM, Shoubridge AP, et al.* Intestinal microbiology and urinary tract infection associated risk in long-term aged care residents. *Commun Med (Lond).* 2024;4(1):164. doi: 10.1038/s43856-024-00583-y.
40. *Middelkoop SJ, de Joode AA, van Pelt LJ, Kampinga GA, Ter Maaten JC, Stegeman CA.* Clinical usefulness of urine Gram stain for diagnosing urinary tract infections at the emergency department. *Infect Dis (Lond).* 2024;56(12):1093-101. doi: 10.1080/23744235.2024.2389478.
41. *Kherroubi L, Bacon J, Rahman KM.* Navigating fluoroquinolone resistance in Gram-negative bacteria: a comprehensive evaluation. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 2024;6(4):dlae127. doi: 10.1093/jacamr/dlae127.
42. *Tellapragada C, Razavi M, Peris PS, Jonsson P, Vondracek M, Giske CG.* Resistance to aztreonam-avibactam among clinical isolates of *Escherichia coli* is primarily mediated by altered penicillin-binding protein 3 and impermeability. *Int J Antimicrob Agents.* 2024;64(3):107256. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107256.
43. *Al-Hasnawy HH, Ridha Judi M, Jasim Hamza H.* The dissemination of multidrug resistance (MDR) and extensively drug resistant (XDR) among uropathogenic *E. coli* (UPEC) isolates from urinary tract infection patients in Babylon Province, Iraq. *Baghdad Science Journal.* 2019;16(4):24. doi: 10.21123/bsj.2019.16.4(Suppl.).0986.
44. *Qahtan A, Alzubaidy ZM.* Detection of adhesion genes, biofilm formation of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from women suffering from UTI. *AIP Conference Proceedings* 2023;2475(1):030001. doi: 10.1063/5.0103304.
45. *Musafer HK, Jaafar FN, Alkhafaji MH.* The Correlation between Adhesion Genes and Biofilm Formation among *Escherichia coli* Clinical Isolates. *Clinical Laboratory.* 2024;70(2). doi: 10.7754/Clin.Lab.2023.230525.
46. *Luo Z, Chen A, Xie A, Liu X, Jiang S, Yu R.* *Limosilactobacillus reuteri* in immunomodulation: molecular mechanisms and potential applications. *Front Immunol.* 2023;14:1228754. doi: 10.3389/fimmu.2023.1228754.
47. *Park C, Ji SY, Hwangbo H, Shin SY, Kim MY, Lee K, et al.* Enhancement of immune functions by *limosilactobacillus reuteri* KBL346: in vitro and in vivo studies. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):141. doi: 10.3390/ijms25010141.
48. *Carvalho FM, Mergulhão FJ, Gomes LC.* Using lactobacilli to fight *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* biofilms on urinary tract devices. *Antibiotics.* 2021;10(12):1525. doi: 10.3390/antibiotics10121525.
49. *Agrawal P, Paunekar VM.* Urinary Tract Infection in Children: A Narrative Review. *Cureus.* 2024;16(1):e51469. doi: 10.7759/cureus.51469.
50. *Al-Nabulsi AA, Osaili TM, Oqdeh SB, Olaimat AN, Jaradat ZW, Ayyash M, Holley RA.* Antagonistic effects of *Lactobacillus reuteri* against *Escherichia coli* O157: H7 in white-brined cheese under different storage conditions. *Journal of Dairy Science.* 2021;104(3):2719-34. doi: 10.3168/jds.2020-19308.
51. *Salman JA, Khalil GM, Abdul-Razaq RA.* The Inhibitory Effect of *Lactobacillus plantarum* and Some Spices in Growth of *E. coli* O157: H7 in Minced Beef. *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Science.* [Internet]. 2017;22(3). Available from: <https://jih.uobaghdad.edu.iq/index.php/j/article/view/1195>.
52. *Bertin Y, Habouzit C, Dunière L, Laurier M, Durand A, Duchez D, et al.* *Lactobacillus reuteri* suppresses *E. coli* O157: H7 in bovine ruminal fluid: Toward a pre-slaughter strategy to improve food safety?. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187229. doi: 10.1371/journal.pone.0187229.
53. *Rezaei R, Aliha MM, Andouhjerdi RB, Ebrahimi MT.* Molecular investigation of effects of probiotic on papG and iutA genes in different strains of *E. coli* isolated from urinary tract infection. *Archive of Urological Research.* 2023;7(1):017-025. doi: 10.17352/aur.000045.
54. *Rocha-Ramírez LM, Hernández-Chiñas U, Moreno-Guerrero SS, Ramírez-Pacheco A, Eslava CA.* In vitro effect of the cell-free supernatant of the *Lactobacillus casei* strain IMAU60214 against the different pathogenic properties of diarrheagenic *Escherichia coli*. *Microorganisms.* 2023;11(5):1324. doi: 10.3390/microorganisms11051324.
55. *Kowalska B, Szczech M, Lisek A.* Inhibition of *Botrytis cinerea* and *Escherichia coli* by lactic acid bacteria on leafy vegetables. *Agriculture.* 2024;14(8):1228. doi: 10.3390/agriculture14081228.
56. *Sadaqat MH.* Antibacterial, antiviral, antifungal, and immunomodulatory properties of probiotics. *Afghanistan Journal of Basic Medical Science.* 2024;1(2):111-20. doi: 10.62134/ajbms/v2.i2.khatamuni.10.
57. *Bernal AM, Sosa FN, Todero MF, Montagna DR, Vermeulen ME, Fernandez-Brando RJ, et al.* Nasal immunization with H7 flagellin protects mice against hemolytic uremic syndrome secondary to *Escherichia coli* O157: H7 gastrointestinal infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1143918. doi: 10.3389/fcimb.2023.1143918.
58. *Colautti A, Orecchia E, Comi G, Iacumin L.* Lactobacilli, a weapon to counteract pathogens through the inhibition of their virulence factors. *J Bacteriol.* 2022;204(11):e0027222. doi: 10.1128/jb.00272-22.



## 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. Kushnirenko, O. Lysianska

doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.07

### Clinical profile and prognostic significance of intradialytic hypoxemia in patients undergoing hemodialysis

P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Citation:

Kushnirenko S, Lysianska O. Clinical profile and prognostic significance of intradialytic hypoxemia in patients undergoing hemodialysis. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;4(88):55-62. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.07.

**Abstract.** *Intradialytic hypoxemia (IH) is a frequently observed but insufficiently characterized phenomenon in maintenance hemodialysis (HD). Its associations with clinical phenotype, nutritional-inflammatory markers, and short-term outcomes in routine HD practice remain inadequately defined. The present study aimed to characterize the clinical profile of patients with IH and determine its prognostic significance for hospitalization rates and one-year survival.*

**Methods.** *A prospective single-center study included 120 HD patients. IH was defined as mean  $SpO_2 < 94\%$ ,  $SpO_2 < 94\%$  for  $\geq 10\%$  of the HD session, and/or  $PaO_2 < 70$  mmHg. Patients were stratified into IH ( $n=26$ ) and non-IH groups ( $n=94$ ). Arterial blood gases,  $SpO_2$  trends, spirometry, biochemical parameters, hospitalization frequency, and survival were evaluated.*

**Results.** *Patients with IH demonstrated a lower  $PaO_2$ :  $68.1 \pm 5.4$  vs.  $87.3 \pm 7.2$  mmHg ( $p < 0.0001$ ); lower mean  $SpO_2$ :  $92.1 \pm 1.8\%$  vs.  $96.4 \pm 1.2\%$  ( $p < 0.001$ ); greater duration of desaturation ( $SpO_2 < 94\%$ ):  $62.6\%$  vs.  $5.1\%$  of session time ( $p < 0.0001$ ); and lower serum albumin:  $34.2 \pm 4.8$  vs.  $38.5 \pm 3.9$  g/L ( $p < 0.001$ ). Concomitant intradialytic hypertension was more frequent in the IH group ( $34.6\%$  vs.  $11.8\%$ ,  $p = 0.0078$ ). Hospitalization frequency was markedly higher among patients with IH:  $1.7-2.1$  hospitalizations per patient per year, depending on the presence of intradialytic hypertension, compared with  $1.2-1.6$  in the non-IH group ( $U = 2359.0$ ;  $p = 2.01 \times 10^{-19}$ ). A trend toward reduced one-year survival was observed in the IH group:  $81.62\%$  vs.  $91.49\%$  (log-rank  $p = 0.06$ ).*

**Conclusions.** *IH in HD patients is associated with significant impairments in oxygenation, lower nutritional-inflammatory status, and substantially higher hospitalization rates, with a trend toward reduced survival. IH may represent a clinically relevant marker of elevated short-term risk. Routine  $SpO_2$  monitoring may improve early identification of high-risk patients.*

**Keywords:** *chronic kidney disease, renal replacement therapy, hemodialysis, survival, intradialytic hypoxemia, intradialytic arterial hypertension.*

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

© S. Kushnirenko, O. Lysianska, 2025.

Correspondence should be addressed to Oksana Lysianska: [lisianskaya.oksna@gmail.com](mailto:lisianskaya.oksna@gmail.com)



#### Article history:

Received September 07, 2025

Received in revised form  
October 23, 2025

Accepted October 24, 2025

© Кушніренко С., Лисянська О., 2025

УДК: 616.12:616.24]-008.46-07:616.61-085.38-073.27

С. Кушніренко, О. Лисянська

## Клінічний профіль та прогностичне значення інтрадіалізної гіпоксемії у пацієнтів з ХХН V стадії, які лікуються методом гемодіалізу

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

**Резюме.** Інтрадіалізна гіпоксемія (ІГ) є поширеним, але недостатньо охарактеризованим явищем серед хворих на хронічну хворобу нирок V, які лікуються методом гемодіалізу (ГД). Її зв'язок з клінічним профілем пацієнтів, та короткостроковими наслідками в умовах реальної клінічної практики залишаються недостатньо визначеними. Метою цієї роботи було оцінити клінічний профіль ІГ у пацієнтів з ХХН V ГД та визначити її прогностичне значення щодо частоти госпіталізацій та однорічної виживаності пацієнтів.

**Методи.** У проспективне одноцентрове дослідження включено 120 ГД пацієнтів. ІГ визначали за критеріями: середнє  $SpO_2 < 94\%$ ,  $SpO_2 < 94\% \geq 10\%$  тривалості процедури та/або  $PaO_2 < 70$  мм рт. ст. Пацієнтів розподілено на групу з ІГ ( $n=26$ ) та без ІГ ( $n=94$ ). Оцінювали газообмін ( $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ,  $HCO_3^-$ ),  $SpO_2$ , спірометрію, лабораторні показники та частоту госпіталізацій. Виживаність аналізували методом Каплана-Майєра.

**Результати.** Пацієнти з ІГ мали нижчий  $PaO_2$ :  $68,1 \pm 5,4$  мм рт. ст. проти  $87,3 \pm 7,2$  мм рт. ст. у групі без ІГ ( $p < 0,0001$ ), нижче середнє  $SpO_2$ :  $92,1 \pm 1,8\%$  проти  $96,4 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,001$ ), більшу тривалість десатурації ( $SpO_2 < 94\%$ ):  $62,6\%$  часу процедури проти  $5,1\%$  ( $p < 0,0001$ ), нижчий рівень альбуміну:  $34,2 \pm 4,8$  г/л проти  $38,5 \pm 3,9$  г/л ( $p < 0,001$ ).

Супутня інтрадіалізна артеріальна гіпертензія (ІАГ) частіше визначалась у пацієнтів з ІГ:  $34,6\%$  проти  $11,8\%$  ( $p = 0,0078$ ). Частота госпіталізацій була статистично значущо вищою у групі ІГ:  $1,7$ - $2,1$  госпіталізацій на пацієнта на рік залежно від наявності ІАГ, порівняно з  $1,2$ - $1,6$  у групі без ІГ ( $U = 2359,0$ ;  $p = 2,01 \times 10^{-19}$ ). Аналіз однорічної виживаності хворих демонстрував тенденцію до зниження у пацієнтів з ІГ:  $81,62\%$  проти  $91,49\%$  (log-rank  $p = 0,06$ ).

**Висновки.** ІГ у ГД пацієнтів асоціюється з більш вираженими порушеннями оксигенації, нутритивно-запальними змінами та значно вищою частотою госпіталізацій. Спостерігається тенденція до зниження однорічної виживаності. ІГ може розглядатися як маркер підвищеного клінічного ризику, а рутинний моніторинг  $SpO_2$  - як ефективний інструмент ранньої стратифікації ризику.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, нирково-замісна терапія, гемодіаліз, виживаність, інтрадіалізна гіпоксемія, інтрадіалізна артеріальна гіпертензія.

**Вступ.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) залишається актуальною медико-соціальною проблемою через високий ризик прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності та необхідність проведення ниркової замісної терапії (НЗТ). Згідно з сучасними даними, поширеність серцево-судинних захворювань серед таких пацієнтів становить  $60\%$ , а смертність наближається до  $50\%$  [1]. Незважаючи на ефективність гемодіалізу (ГД) у підтримці життєво важливих функцій, цей метод нерідко супроводжується розвитком інтрадіалізної гіпоксемії (ІГ), що характеризується зниженням  $SpO_2$  або парціального тиску кисню ( $PaO_2$ ) під час сеансу. Єдиних рекомендацій щодо цільових рівнів  $SpO_2$  під час ГД наразі не існує. Водночас, з огляду

на ризик діаліз-асоційованої гіпоксемії, доцільним є орієнтування на рекомендації ВООЗ (2011) щодо ведення пацієнтів, зокрема на цільові межі сатурації, прийняті в анестезіології, де  $SpO_2 < 95\%$  розцінюється як ознака потенційної гіпоксемії, а значення  $< 90\%$  — як критичні [2-4].

ІГ частіше спостерігається у хворих із супутніми серцево-легеневими захворюваннями, зокрема хронічною серцевою недостатністю, обструктивними порушеннями дихання та синдромом апное чи запальними змінами [3, 5]. Відомо, що гіпоксемія здатна викликати системні зміни, включно з активацією запальних процесів, дисфункцією еритроцитів, порушенням метаболізму та зниженням трофічної підтримки тканин [6-9]. Мультицентрові дослідження свідчать, що тривала або виражена ІГ може бути незалежним фактором ризику госпіталізацій та смертності. Зокрема, Meyring-Wösten та співавт. продемонстрували, що інтрадіалізна сатурація  $< 90\%$  протягом  $\geq 30\%$  від тривалості процедури асоційована з підвищеною частотою госпіталізацій та загальною смертністю [10]. Досліджен-

Оксана Лисянська

lisyanskaya.oksana@gmail.com

ня, присвячені центральній венозній оксигенації ( $ScvO_2$ ), також свідчать, що навіть помірне зниження оксигенації крові корелює зі зростанням ризику несприятливих клінічних подій у ГД пацієнтів та відображає системний дисбаланс між доставкою та споживанням кисню [11, 12].

Попри накопичення окремих даних, клінічний профіль ГД пацієнтів з ІГ, включно з характеристиками газообміну, показниками зовнішнього дихання, супутніми захворюваннями та лабораторними маркерами, залишається недостатньо визначеним. Крім того, мало досліджень оцінюють короткострокове прогностичне значення ІГ (зокрема її вплив на частоту госпіталізації та однорічну виживаність) у реальних умовах рутинної діалітичної практики, що створює потребу в інтегрованому підході до оцінки ІГ як потенційного маркера підвищеного ризику ускладнень.

У цьому контексті **метою** нашого дослідження було оцінити клінічний профіль ІГ у пацієнтів з ХХН V ГД та визначити її прогностичне значення щодо частоти госпіталізацій та однорічної виживаності.

**Матеріали та методи.** В одноцентровому проспективному когортному дослідженні взяли участь 120 пацієнтів із ХХН VГД стадії, які лікувались в умовах КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», що є клінічною базою кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Дослідження проведено відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2013 р.). Протокол дослідження розглянуто та схвалено комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 2 від 01.02.2016). Усі пацієнти надали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Медіана (Me) віку пацієнтів становила 52 роки, IQR (38; 59). Вибірка включала приблизно рівну кількість пацієнтів молодого та середнього віку, тоді як найменша частка припадала на пацієнтів, що мають вік понад 60 років. За статевим розподілом переважали жінки – 68 осіб (56.6%). Середній стаж ГД становив  $51.82 \pm 50.67$  місяця.

Критеріями включення були: вік від 18 років, лікування ГД  $\geq 3$  місяців;  $spKt/V \geq 1,2$ , можливість виконання моніторингу  $SpO_2$  та забору артеріальної крові під час процедури, стабільний клінічний стан пацієнта без ознак гострої інфекції або дихальної декомпенсації.

Критерії виключення: тромбоцитопенія, туберкульоз легень, травматичні ураження або судинна патологія верхніх кінцівок, нігті, покриті лаком, тремор верхніх кінцівок, стійкі порушення ритму, легенева кровотеча, критичний стан, виражена гіпотензія, неможливість забезпечити коректне вимірювання  $SpO_2$  чи виконати артеріальний забір крові.

Усі пацієнти лікувались методом ГД тричі на тиждень з точним волюметричним контролем ульт-

трафільтрації. Лікування здійснювали з використанням біосумісних високопотоккових мембран; швидкість кровотоку 250–350 мл/хв, діалізату – 500 мл/хв.

Ступінь задишки оцінювали за шкалою Borg. Функція зовнішнього дихання визначалась за допомогою спірометрії, що включала об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), а також розрахунок співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ для встановлення типу дихальних порушень. Моніторинг артеріального тиску (АТ) проводився кожні 15 хвилин під час процедури ГД за допомогою пристрою для автоматичного моніторингу у поєднанні з неінвазивним визначенням  $SpO_2$  методом пульсоксиметрії з використанням монітору пацієнта G3H. Це дозволяло здійснювати безперервний контроль АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС) та  $SpO_2$  протягом усього сеансу.

ІГ визначали як: середнє  $SpO_2$  під час сеансу  $<94\%$  або  $SpO_2 <94\% \geq 10\%$  тривалості процедури, або  $PaO_2 < 70$  мм рт. ст. під час ГД. Обстеження проводилось протягом 1-2 тижнів і включало 3-6 сеансів ГД на пацієнта.

Лабораторні показники включали гемоглобін (Hb), гематокрит (Ht), альбумін; гази артеріальної крові (рН,  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ,  $HCO_3^-$ ), стандартні біохімічні тести.

Досліджувана когорта була розподілена на дві групи. Перша група (I) складалась з 26 пацієнтів із ІГ, серед яких було 14 жінок (53.8%), а середній стаж ГД становив  $62 \pm 51.7$  місяця. Друга група (II) – 94 пацієнта без ІГ, із яких жінок було 54 (57.4%), а середній стаж ГД становив  $49 \pm 50.3$  місяця.

Основними оцінюваними параметрами були клінічні та функціональні характеристики пацієнтів залежно від наявності ІГ, показники оксигенації та газообміну, а також частота госпіталізацій та виживаність хворих. Початком спостереження вважали дату підписання інформованої згоди, а аналіз даних здійснювали протягом одного року після первинного обстеження.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програмного забезпечення «Excel» (ліцензована версія) та «SPSS» (26.0, IBM версія Corporation, США). У разі відхилення від нормального розподілу дані представлено як Me та міжквартильний розмах [Q1; Q3]. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за допомогою: t-критерію Стьюдента (для даних із нормальним розподілом), U-критерію Манна-Уїтні (для показників із розподілом, відмінним від нормального),  $\chi^2$ -критерію (для якісних даних). Виживаність оцінювали методом Каплана-Майєра з використанням лог-рангового тесту. Критичний рівень статистичної значущості прийнято  $p < 0.05$ .

**Результати.** Основні клініко-лабораторні показники, супутні захворювання, функціональні параметри дихальної системи, рівень АТ та  $SpO_2$  представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

## Клінічні, лабораторні та функціональні відмінності між пацієнтами з ІГ та без ІГ

Показники	I група (з ІГ) (n=26)	II група (без ІГ) (n=94)	95% ДІ для різниці між групами	p-level
Стаж ГД, міс	62±51.7	49±50.3	13.0 [9.3 –35.3]	0.249
Hb, г/л	91.1±11.7	90.1±12.9	1.0 [4.2– 6.2]	0.722
Ht, %	28.1±3.1	27.8±2.8	0.3 [1.0–1.6]	0.638
Альбумін, г/л	29±1.21	31±1.4	-2.0 [1.41– 2.59]	<0.001*
pH	7.37±0.04	7.38±0.06	-0.01 [-0.030– 0.010]	0.425
PaO <sub>2</sub> мм рт ст	58.9±10.2	73.2±5.2	-14.30 [-18.36–10.24]	<0.0001*
PaCO <sub>2</sub> , мм рт ст	37.8±10.3	34.2±10.44	3.60 [0.89–8.09]	0.121
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	21.36±4.8	19±3.37	2.36 [0.39–4.33]	0.005*
Задишка за шкалою Borg бал Me (IQR)	2.5 [1-3]	1.5[1-2]	1.0 [0.82– 118]	0.507
ХОЗЛ, n (%)	5 [19.23%]	7 [7%]	11.78 [-4.27–27.84]	0.076
ХСН, n (%)	5 [19. 23%]	6 [6.3%]	12.93 [0.3– 254]	0.044*
ЦД, n(%)	4 [15. 38 %]	17 [18. 08%]	-2.7 [-19.2–13.8]	0.748
IDWG, кг	2.5±0.9	2.4±0.8	0.1 [0.28–0.48]	0.584
IDWG (кг %)	2.9±1.0	2.8±1.0	0.10 [0.33–0.53]	0.653
Час процедури ГД (хвилини)	225.7±28.3	228.0±25.1	-2.30 [-14.30–9.70]	0.688
УФО, л	2.6±1.2	2.4±1.0	0.20 [0.30–0.70]	0.390
spKt/V	1.5±0.1	1.5±0.3	0	
SpO <sub>2</sub> ,%	92.1±1.6	95.2±1.3	-3.10 [-3.77; -2.43]	<0.001*
SpO <sub>2</sub> <94%, % часу	62.6±19.1	5.1±7.5	57.5 [46.59; 68.41]	<0.001*
ОФВ1	1.99±0.54	2.04±0.61	-0.55 [-0. 33; 0.14]	0.41
ФЖЕЛ	2.35±0.61	2.34±0.86	0.01 [-0.42;0.44]	0.96
ОФВ1/ФЖЕЛ	0.84±0.08	0.87±0.09	-0.03[-0.067 до 0.007]	0.107
Початковий САТ, Me (IQR), мм.рт.ст.	146 [122.75 – 166.75]	147 [121.75 – 164.0]	-1 [-15;13]	0.89
Кінцевий САТ, Me (IQR), мм.рт.ст.	149 [121.75 – 164.0]	140 [123.75 – 160.5]	9 [-5.3;23.3]	0.19
Частка пацієнтів з ІАГ (n) ч/ж	34.6 [9]. 5/4	11.8 [10] 4/6	23.98 [4.66; 43.3]	0.0078*
ЧСС, уд/хв	73.5 [66;80]	74.5 [68; 82]	-0.1[-5.50;3.50]	0.316

\* Відмінність між групами є статистично значущою,  $p < 0.05$

Примітка: IDWG – міждіалічний приріст маси тіла; УФО – ультрафільтраційний об'єм; n – кількість пацієнтів; САТ – систолічний артеріальний тиск.

Як продемонстровано у табл. 1, між досліджуваними групами не виявлено статистично значущих відмінностей за віком, статевим розподілом, нозологічними формами ХХН, тривалістю та адекватністю проведення ГД, а також за загальними показниками крові. Водночас рівень альбуміну в сироватці крові пацієнтів I групи виявився достовірно нижче, ніж у пацієнтів II групи ( $p < 0.001$ ), що може відобразити наявність хронічного запалення, гіперкатаболізму та погіршення харчового статусу. Пацієнти

I групи (з ІГ) мали тенденцію до більш вираженої задишки за шкалою Borg (2,5 [1;3] проти 1,5 [1;2] у II групі), проте ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p = 0.507$ ). Крім того у пацієнтів цієї ж групи зафіксовано значно нижчий рівень PaO<sub>2</sub> 58.9 ± 10.2 мм рт. ст. у порівнянні з результатами, отриманими в II групі, де відповідний показник PaO<sub>2</sub> становив 73.2 ± 5.2 мм рт. ст.;  $p < 0.0001$ ). Значення бікарбонату (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) у I групі (з ІГ) було вищим, що може свідчити про метаболічну компенсацію хро-

нічної гіпоксемії за рахунок збільшення бікарбонатного резерву ( $p = 0.005$ ).  $\text{PaCO}_2$  у I групі (ІГ) становив  $37.8 \pm 10.3$  мм.рт.ст. проти  $34.2 \pm 10.44$  мм.рт.ст. відповідного показника у II групі, що може свідчити про наявність гіповентиляції або неадекватної респіраторної компенсації і потребує подальшого вивчення. Проте ця відмінність не досягла рівня статистичної значущості ( $p = 0.121$ ). Пацієнти I групи з ІГ також мали нижчі показники  $\text{SpO}_2$  ( $p < 0.001$ ). За отриманими даними, суттєвих відмінностей у показниках зовнішнього дихання (ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ) між групами не виявлено.

Пацієнти I групи мали статистично вищу частку ХСН ( $p = 0,044$ ). Частота супутньої інтрадіалізної артеріальної гіпертензії (ІАГ) також була вищою в групі ІГ – 34,6% проти 11,8% у групі без ІГ ( $p = 0,0078$ ). Крім того, у пацієнтів I групи з ІГ середня кількість госпіталізацій становила 1,7 на одного пацієнта протягом року. За наявності ІАГ у межах цієї групи середня частота госпіталізацій зростала до 2,1 на одного пацієнта на рік.

У II групі (без ІГ) частота госпіталізацій була нижчою: 1,6 на пацієнта на рік за наявності ІАГ та 1,2 – за її відсутності ( $U = 2359,0; p = 2,01 \times 10^{19}$ ) (рис. 1).

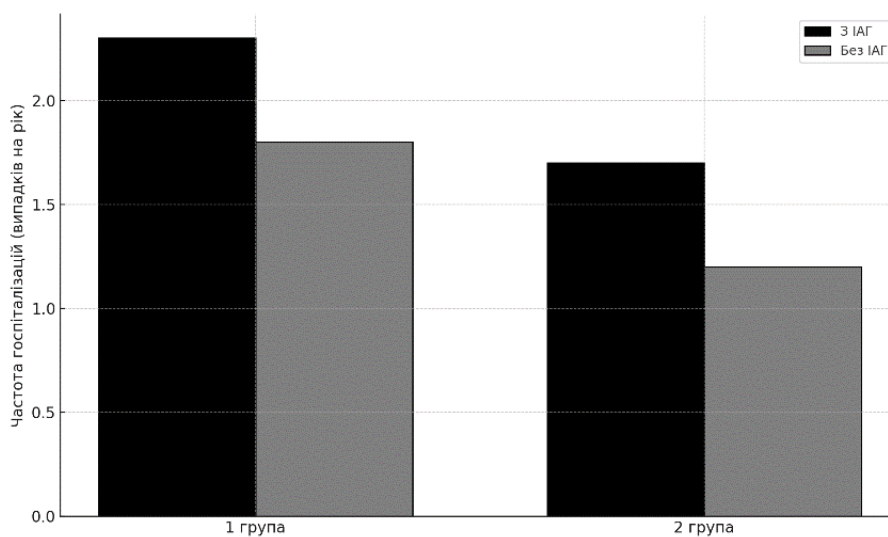


Рис. 1. Частота госпіталізацій залежно від наявності ІАГ у досліджуваних групах.

Аналіз виживаності за методом Каплана–Майєра показав тенденцію до нижчої однорічної виживаності у пацієнтів з ІГ (81,62% проти 91,49%).

Проте, різниця між групами не досягла статистичної значущості (log-rank  $p = 0,06$ ) (рис. 2).

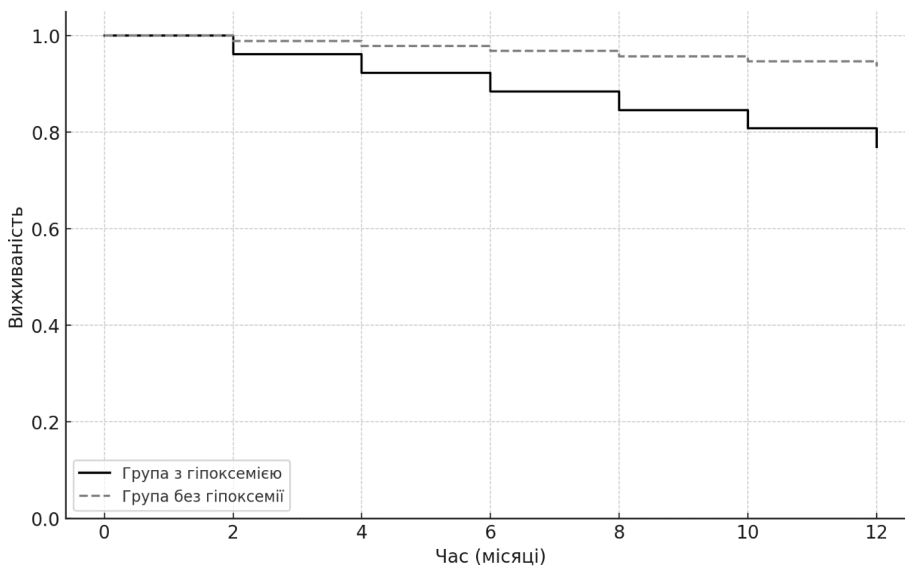


Рис. 2. Крива виживаності пацієнтів різних груп протягом 12 місяців за методом Каплана-Майєра

Найпоширенішою причиною смерті був інсульт, який зафіксований у 50 пацієнтів (41.7%). По одному випадку (8.3%) припало на інфаркт міокарда та раптову зупинку серця. Сепсис став причиною летального наслідку у 2 пацієнтів (16.7%). У

трьох випадках (25%) причина залишилася невстановленою. Статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ( $\chi^2 < 0.0001$ ;  $p = 0.99$ ), що свідчить про багатофакторний характер механізмів смерті (рис. 3)

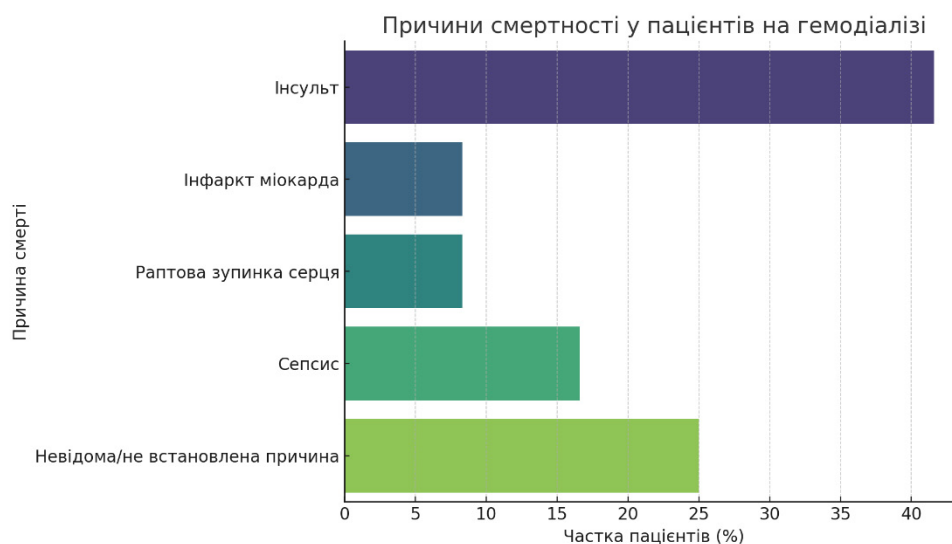


Рис. 3. Причина смертності на ГД

**Обговорення.** Незважаючи на наявність поодиноких публікацій, які висвітлюють окремі аспекти ІГ, цілісне розуміння цього феномену у ГД пацієнтів залишається обмеженим. Отримані нами дані дозволяють окреслити фенотип пацієнтів із ІГ, для якого характерні більш виражені відхилення фізіологічних параметрів та несприятливі клінічні події. Ключові результати можна узагальнити наступним чином: ГД пацієнти з ІГ мали значуще нижчі значення  $PaO_2$  і  $SpO_2$ , знижений рівень альбуміну, вищу частоту ІАГ та госпіталізацій та тенденцію до зниження однорічної виживаності.

Продемонстроване зниження рівня  $PaO_2$  та  $SpO_2$  у пацієнтів І групи узгоджуються з гіпотезою щодо порушення вентиляційно-перфузійного балансу або дисфункцію дихальних м'язів, зумовлену уремичним станом, анемією та серцево-судинною коморбідністю [3, 13, 14].

Зниження рівня альбуміну у пацієнтів з ІГ свідчить про хронічне системне запалення, гіперкатаболізм та порушення нутритивного статусу, що традиційно розглядається як предиктор несприятливого прогнозу у ГД пацієнтів [8, 15]. Отримані результати узгоджуються з даними Meuring-Wösten та співавт., які продемонстрували, що пацієнти з тривалою інтрадіалізною десатурацією мають виражені ознаки запалення та підвищений ризик госпіталізацій і смертності [10].

ІАГ значно частіше спостерігалась у пацієнтів з порушенням оксигенації крові. ІАГ, що визначається як парадоксальне підвищення АТ під час або після діалізу, є серйозним клінічним ускладненням, пов'язаним з підвищеною активністю симпа-

тичної нервової системи, порушенням судинного тону, надмірною ультрафільтрацією або зниженням продукції оксиду азоту [13, 16, 17]. Проте, варто зазначити, що виявлена асоціація з частотою госпіталізацій не може бути інтерпретована як причинно-наслідкова та потребує підтвердження у подальших дослідженнях.

Показники виживаності також вказують на негативний вплив ІГ: пацієнти І групи мали нижчу однорічну виживаність порівняно з ІІ групою (81,62% проти 91,5%). Навіть попри відсутність статистично значущої різниці між групами, факт, що більшість смертей припадали на серцево-судинні події, ще раз доводить: саме серцево-легенева дисфункція залишається ключовим чинником ризику для ГД пацієнтів [7, 18]. Отримані дані узгоджуються з попередніми дослідженнями, які продемонстрували асоціацію зниження оксигенації ( $ScvO_2$ ) зі зростанням ризику смерті [11, 12].

Отже, результати нашої роботи підтверджують, що ІГ є не лише частим явищем під час ГД, але й клінічно значущим чинником ризику госпіталізацій, серцево-судинних ускладнень та зниження виживаності. Рутинне вимірювання  $SpO_2$  може бути простим та ефективним інструментом стратифікації ризику, що узгоджується з рекомендаціями ВООЗ щодо моніторингу сатурації у критичних станах [2] і підтверджує доцільність впровадження регулярної оцінки оксигенації під час ГД.

Дане дослідження має певні обмеження, які необхідно враховувати під час інтерпретації результатів. По-перше, одноцентровий дизайн зменшує узагальнення отриманих результатів на широку по-

пуляцію ГД пацієнтів. По-друге, розмір вибірки, зокрема групи з ІГ, був відносно невеликим, тому результати потребують підтвердження у багатоцентрових проспективних дослідженнях. По-третє, у дослідженні не враховано низку потенційних конфаундерів, таких як тип діалітичної мембрани, параметри ультрафільтрації, склад і температура діалітичного розчину, а також тривалість процедури, що можуть впливати на рівень оксигенації та показники артеріального тиску. Крім того, визначення  $\text{PaO}_2$  та  $\text{PaCO}_2$  проводилось протягом 2-6 ГД сесій, що обмежує можливість повної оцінки динаміки цих параметрів. Насамкінець, період спостереження становив лише один рік, тому довгострокові наслідки ІГ залишаються невизначеними та потребують подальшого вивчення.

Перспективні дослідження мають включати багатофакторний аналіз зв'язку між ІГ, запальними маркерами, нутритивним статусом і серцево-легеневою функцією, а також розроблення протоколів безперервного моніторингу  $\text{SpO}_2$  з метою раннього виявлення пацієнтів високого ризику.

**Висновки.** Отримані результати демонструють клінічне значення виявлення гіпоксемії під час процедури ГД у пацієнтів з ХХН V стадії та її можливу роль як маркера підвищеного ризику госпіталізації та зниження виживаності:

- 1) ІГ є частим феноменом у ГД-пацієнтів і супроводжується зниженням  $\text{PaO}_2$  та  $\text{SpO}_2$ , що свідчить про істотне порушення оксигенації під час процедури;
- 2) ГД пацієнти з ІГ характеризуються менш сприятливим клінічним профілем, включно з ниж-

чим рівнем альбуміну, більшою частотою ІАГ, ХСН та госпіталізацій;

- 3) наявність ІГ асоціюється з тенденцією до зниження однорічної виживаності, що корелює з даними міжнародних досліджень щодо її несприятливого прогностичного значення.

Регулярний контроль  $\text{SpO}_2$  під час процедури ГД може слугувати простим та дієвим інструментом для ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком несприятливих наслідків.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на уточнення патогенетичних механізмів ІГ, валідацію її прогностичного значення та впровадження протоколів постійного моніторингу оксигенації в діалітичних центрах.

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

**Джерела фінансування.** Робота виконана в рамках НДР кафедри нефрології та нирково-змісної терапії НУОЗ України імені П.Л.Шупика «Організація та надання нефрологічної допомоги в умовах обмежених ресурсів та військового стану» (державний реєстраційний номер 0123U101260).

#### Інформація про внесок кожного учасника.

**С. Кушніренко:** концепція та дизайн дослідження, керівництво роботою, науковий нагляд за виконанням дослідження, аналіз результатів, редагування статті.

**О. Лисянська:** обстеження пацієнтів, збір та аналіз клінічних даних, написання тексту статті, аналіз літературних джерел.

#### Література (References):

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Kidney Int Suppl.* [Internet]. 2013;3(1):1–163. Available from: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
2. World Health Organization. Pulse oximetry training manual Geneva: WHO Press. [Internet]. 2011; 24. (WHO Patient Safety). Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/patient-safety/pulse-oximetry/who-ps-pulse-oxymetry-training-manual-en.pdf?sfvrsn=322cb7ae\\_6](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/patient-safety/pulse-oximetry/who-ps-pulse-oxymetry-training-manual-en.pdf?sfvrsn=322cb7ae_6).
3. Kooman JP, Stenvinkel P, Shiels PG, Feelisch M, Canaud B, Kotanko P. The oxygen cascade in patients treated with hemodialysis and native high-altitude dwellers: lessons from extreme physiology to benefit patients with end-stage renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;320(3):249–61. doi: 10.1152/ajprenal.00540.2020.
4. McGuire S, Krishnan N, Malik AR, Waddell A, Russell SL, Denton F, et al. Hypoxia during maintenance hemodialysis—the critical role of pH. *Clin Kidney J.* 2023;16(2):262–71. doi: 10.1093/ckj/sfac191.
5. Bhutta BS, Alghoula F, Berim I. Hypoxia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482316/>.
6. Prasad B, Hemmet J, Suri R. Five things to know about intradialytic hypertension. *Can J Kidney Health Dis.* 2022;9:1–3. doi: 10.1177/20543581221106657.
7. Hartzell S, Haverly M, Farouk S, Kuntsevich V, Cantarelli C, Cravedi P. Prolonged intradialytic hypoxemia is associated with functional disturbances in erythrocytes. *Kidney Int Rep.* 2021;6(10):2702–2705. doi: 10.1016/j.ekir.2021.07.005.
8. Cohen-Hagai K, Nacasch N, Sternschuss A, Ohana M, Wolach B, Benchetrit S, et al. Malnutrition and inflammation in hemodialysis patients: comparative evaluation of neutrophil reactive oxygen formation. *Nutrition.* 2020;78:110793. doi: 10.1016/j.nut.2020.110793.

9. *Rotondi S, Tartaglione L, Muci ML, Pasquali M, Panocchia N, Aucella F, et al.* Oxygen extraction and mortality in patients undergoing chronic haemodialysis treatment: a multicentre study. *J Clin Med.* 2022;12(1):138. doi: 10.3390/jcm12010138.
10. *Meyring-Wösten A, Zhang H, Ye X, Fuertinger DH, Chan L, Kappel F, et al.* Intradialytic Hypoxemia and Clinical Outcomes in Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):616-25. doi: 10.2215/CJN.08510815.
11. *Chan L, Zhang H, Meyring-Wösten A, Campos I, Fuertinger D, Thijssen S, et al.* Intradialytic Central Venous Oxygen Saturation is Associated with Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):8581. doi: 10.1038/s41598-017-09233-x.
12. *Zhang H, Campos I, Chan L, Meyring-Wösten A, Tapia Silva LM, Rivera Fuentes L, et al.* Association of Central Venous Oxygen Saturation Variability and Mortality in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2019;47(1-3):246-253. doi: 10.1159/000494630.
13. *Campos I, Chan L, Zhang H, Deziel S, Vaughn C, Meyring-Wösten A, et al.* Intradialytic hypoxemia in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2016;41(1-3):177-87. doi: 10.1159/000441271.
14. *Dias GF, Bonan NB, Steiner TM, Tozoni SS, Rodrigues S, Nakao LS, et al.* Indoxyl sulfate, a uremic toxin, stimulates reactive oxygen species production and erythrocyte cell death supposedly by an organic anion transporter 2 (OAT2) and NADPH oxidase activity-dependent pathways. *Toxins (Basel).* 2018;10(7):280. doi:10.3390/toxins10070280.
15. *Sahathevan S, Khor BH, Ng HM, Abdul Gafor AH, Mat Daud ZA, Mafra D, et al.* Understanding development of malnutrition in hemodialysis patients: a narrative review. *Nutrients.* 2020;12(10):3147. doi: 10.3390/nu12103147.
16. *Mokhtar SA, Ahmed LI, Hadad SM.* Correlations between intradialytic hypoxemia and complications in patients undergoing regular hemodialysis. *Al-Azhar Int Med J.* 2023;4(12):Article 24. doi: 10.58675/2682-339X.2153.
17. *Iatridi F, Theodorakopoulou MP, Karagiannidis AG, Sarafidis P.* Intradialytic hypertension in maintenance hemodialysis. *Curr Hypertens Rep.* 2024;27(1):1. doi:10.1007/s11906-024-01320-5.
18. *Buchanan C, Mohammed A, Cox E, Kohler K, Canaud B, Taal MW, et al.* Intradialytic cardiac magnetic resonance imaging to assess cardiovascular responses in a short-term trial of hemodiafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;28(5):1269-77. doi: 10.1681/ASN.2016060686.



## 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

Mykyta P. Nechaiev<sup>1,2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.08

### Renal scintigraphy of the transplanted kidney: Innovative approaches to monitoring and prognostic value

<sup>1</sup>State Non-Commercial Enterprise «National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» Ministry of Health of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Citation:

Nechaiev MP. Renal scintigraphy of the transplanted kidney: Innovative approaches to monitoring and prognostic value. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;4(88):63-71. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.08.

**Abstract.** *The preferred treatment for severe chronic kidney disease (CKD) is kidney transplantation. However, delayed graft function and acute graft dysfunction resulting from acute tubular necrosis, rejection, cyclosporine toxicity, urine leak, hematoma, blockage, lymphocele, and renal artery stenosis are frequent post-transplant complications. Renal biopsy remains the gold standard for diagnosis, but it is invasive and associated with complications and sampling errors, underscoring the need for accurate non-invasive alternatives.*

*Renal scintigraphy (RS) is a non-invasive nuclear imaging technique that uses radiopharmaceuticals to evaluate renal structure and function. It has demonstrated value in diagnosing complications such as acute tubular necrosis, acute allograft rejection, urine leakage, urinoma formation, and vesicoureteral reflux. Importantly, baseline RS performed in the early postoperative period may also provide prognostic information on long-term graft survival.*

*Although several reviews have addressed the diagnostic role of RS in transplantation, less attention has been given to its prognostic applications, its integration with emerging techniques such as radiolabeled antibodies and hybrid imaging, and its potential to reduce reliance on invasive biopsies. This review, therefore, aims to synthesize current evidence on both the diagnostic and prognostic value of RS in kidney transplantation, with emphasis on recent innovations and future perspectives that distinguish it from earlier literature.*

**Key words:** renal scintigraphy, implications, kidney transplant, diagnostic values.

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

© Mykyta P. Nechaiev, 2025.

Correspondence should be addressed to Mykyta Nechaiev: [m.nechaiev@ohmatdyt.com.ua](mailto:m.nechaiev@ohmatdyt.com.ua)

**Article history:**

Received September 18, 2025

Received in revised form

October 15, 2025

Accepted October 21, 2025



© Нечаєв М. П., 2025

УДК: 616.61-089.843-073.75

Микита П. Нечаєв<sup>1,2</sup>

## Сцинтиграфія трансплантованої нирки: інноваційні підходи до моніторингу та прогностичне значення

<sup>1</sup>Державне некомерційне підприємство «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України», Київ, Україна

<sup>2</sup>НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

**Резюме.** Оптимальним методом лікування термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) є трансплантація. Затримки функції трансплантата та гостра дисфункція трансплантата внаслідок гострого тубулярного некрозу, відторгнення, токсичності циклоспорину, витоку сечі, гематоми, закупорки сечових шляхів, лімфоцеле, стенозу ниркової артерії тощо є найчастішими проблемами, які виникають під час та після трансплантації

Сцинтиграфія нирок (СН) — це неінвазивна ядерна методика візуалізації, яка використовує радіофармацевтичні препарати для оцінки структури та функції нирок. Вона довела свою цінність у діагностиці ускладнень, таких як гострий тубулярний некроз, гостре відторгнення трансплантата, витік сечі, формування уріноми та рефлюкс сечоводу. Важливо, що базова СС, виконана у ранньому післяопераційному періоді, також може надавати прогностичну інформацію щодо тривалості функції трансплантата

Незважаючи на те, що певна кількість оглядів літератури присвячено діагностичній ролі СН у трансплантації нирки, менше уваги приділено її прогностичним можливостям, інтеграції з новими технологіями, такими як радіомічені антитіла та гібридна візуалізація, а також потенціалу зменшення потреби в інвазивних біопсіях. Тому цей огляд має на меті узагальнити сучасні дані щодо діагностичної та прогностичної цінності СН у трансплантації нирки, з особливим акцентом на новітні інновації та перспективи, які відрізняють його від попередньої літератури.

**Ключові слова:** сцинтиграфія нирки, клінічне значення, трансплантація нирки, діагностика

**Introduction.** Renal scintigraphy (RS) refers to a list of methods using radiopharmaceuticals to assess the structure and function of the kidneys [1]. RS is a non-invasive diagnostic procedure that uses radioactive isotopes; it was originally used in 1965 for post-transplant evaluation. The most popular method for RS is a dynamic planar process that creates two-dimensional images by imaging a radioactive isotope using a gamma camera. Magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), ultrasound, and biopsy with subsequent immunostaining methods can also be employed. Still, all of them have specific restrictions.

A radiopharmaceutical or radiotracer that produces a small amount of radioactivity is injected into the patient during each of the various types of renal scans, which are used to investigate distinct functional features of the kidneys. The radiotracer can assist doctors in determining whether the kidneys are functioning regularly or if there is a problem with them because it interacts differently in different types of tissue. A kidney transplant can also be assessed using renal scintigraphy [1, 2].

Clinicians can use a variety of diagnostic techniques to identify post-transplant problems, including vascular and urologic issues, acute tubular necrosis (ATN), acute rejection (AR), etc. The optimal procedural method for assessing post-transplant renal impairment is still up for debate. It is frequently necessary to do a renal needle biopsy, which is usually regarded as the gold standard for diagnosing complications of kidney transplantation. The majority of medical professionals favor non-invasive techniques, including RS [3-5].

RS is a reasonably priced, noninvasive, and non-nephrotoxic diagnostic technique. The RS results, however, are challenging to interpret [4-6]. At the same time, CT has limits because of the nephrotoxic drugs utilized, but it offers precise views of the architecture of the kidney transplant and the surrounding tissue. MRI is primarily referred to as a second-line diagnostic modality. However, its application for both anatomical and functional evaluation has grown in recent years [5-7].

Although several reviews have summarized the role of RS in kidney transplantation, they have predominantly focused on its diagnostic utility in differentiating ATN from rejection or in detecting surgical complications. Far less attention has been paid to the prognostic role of RS in predicting delayed graft function and long-term allograft survival, or to recent innovations such as radiolabeled antibodies, hybrid imaging, and quantitative approaches that can increase the accuracy of interpretation. Moreover, the clinical impact of RS

Mykyta Nechaiev

m.nechaiev@ohmatdyt.com.ua

in reducing the need for invasive biopsies and guiding individualized treatment strategies has not been comprehensively addressed.

The aim of this paper is therefore to review and synthesize current literature on the main diagnostic and prognostic aspects of RS in kidney transplantation, with particular emphasis on innovative approaches and future perspectives that distinguish this review from previous ones.

**Material and methods.** A review of scientific publications indexed in international scientometric databases was conducted. The databases searched included PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. The search covered articles published between January 2000 and June 2025. The following keywords and their combinations were used: “renal scintigraphy,” “kidney transplantation,” and “allograft rejection. Inclusion criteria were original research articles, systematic reviews, and clinical guidelines addressing the use of renal scintigraphy in kidney transplantation, both in diagnostic and prognostic contexts. Exclusion criteria were case reports, conference abstracts without full text, studies not involving human kidney transplantation, and non-English publications. Additional references were identified through cross-checking citations in relevant articles.

**Renal scintigraphy. Basic principles.** With advancements in other modalities, renal scintigraphy's use and indications have evolved, especially in relation to each modality's capacity to clarify kidney anatomy and assess the kidneys for illness. Scintigraphy continues to play a crucial role in assessing renal function,

even if advancements in anatomic resolution by other modalities have reduced its use for anatomic evaluation. It contributes to the assessment of bladder, ureteral, pyelocalyceal, and renal anatomy [1, 8].

Renal graft structure, blood flow, and function are evaluated by RS, which enables imaging of decreased flow, blockages, or leakage. The three successive stages of renal function are described by the different interpretation methodologies, which include visual, qualitative, and quantitative analysis: The radiotracer's passage through the blood vessels is depicted in the vascular phase, also known as the flow study; the nephrons' extraction of the tracer from the blood occurs during the parenchymal or function phase.

Renovascular hypertension, obstructive uropathy, renal abnormalities, renal transplant, renal parenchymal infections, including pyelonephritis and postinfectious scarring, as well as renal and ureteric trauma, are among the conditions that can be clinically evaluated with nuclear medicine agents.

RS requires gamma scintillation camera systems for RS. These devices create display images from photons released by the radiopharmaceuticals' radiotracer. A collimator, scintillation crystal, photomultiplier tubes (PMTs), and a processing computer make up the gamma camera system [8, 9]. Depending on the distribution of the radiopharmaceutical, the computer of the gamma camera system transforms the output signal into an image. On Figure 1 we present our RS equipment established in National specialized children's hospital «Okhmatdyt» (Kyiv, Ukraine) (Fig. 1).



Fig. 1. Basic scheme of the RS block in the National specialized children's hospital «Okhmatdyt» (Kyiv, Ukraine).

The type of renal scan has an impact on the radiopharmaceutical selection. Renal scintigraphy uses a variety of radiotracer agents. The most often utilized ones are:

Diethylene triamine penta-acetic acid (Tc-99m DTPA) helps measure GFR because it can be mainly eliminated by glomerular filtration.

Tc-99m dimercaptosuccinic acid, sometimes known as technetium-99m DMSA. Technetium-99m DMSA allows cortical imaging by primarily binding to renal tubular cells in the renal cortex. It is mostly utilized for cortical anatomy and the evaluation of diseases such as renal ectopia or renal scarring because of its prolonged binding to the cortex.

Tc-99m MAG3, or technetium-99m mercaptoacetyl triglycine. The proximal renal tubules release the majority of Tc-99m MAG3, with the glomeruli filtering a small portion (about 5%). More effective extraction of Tc-99m MAG3 from plasma results in preserved parenchymal activity, enabling assessment of the renal parenchyma. Compared to Tc-99m DTPA, it has 40% more plasma clearance, which enhances imaging [9, 10].

RS is the precise method, dependent on serial static or dynamic image acquisitions set up at various points during the investigation. It usually takes one second for a radioactive bolus inserted into an antecubital vein to go from the aorta to the renal arteries. Serial dynamic pictures are obtained every one to two seconds for a maximum of one minute in order to assess renal blood flow. In healthy patients, the kidneys often become visible in 5 or 6 seconds after injection and reach their peak activity 30 to 60 seconds later [3-5, 8].

After one minute of the renal perfusion phase, a sequence of pictures is taken in order to assess renal parenchymal function. With 99mTc-DTPA, images are taken every 15–60 seconds for 3–5 minutes, and with 99mTc-MAG3, images are taken every 20–30 minutes. The best imaging of renal architecture by parenchymal uptake is possible at this phase. By minutes 4 to 8, radiotracer activity typically begins to show up in the collecting system or bladder. After taking a diuretic (the dosage of Lasix depends on age and renal function) or walking to encourage pyelocalyceal system drainage, the system is evaluated. Since a full bladder restricts or delays upper urinary tract emptying, patients with urinary bladder non-compliance or difficulties urinating must have an indwelling open bladder catheter [8].

The images obtained are used to visually evaluate renal structure and function (Fig. 2).

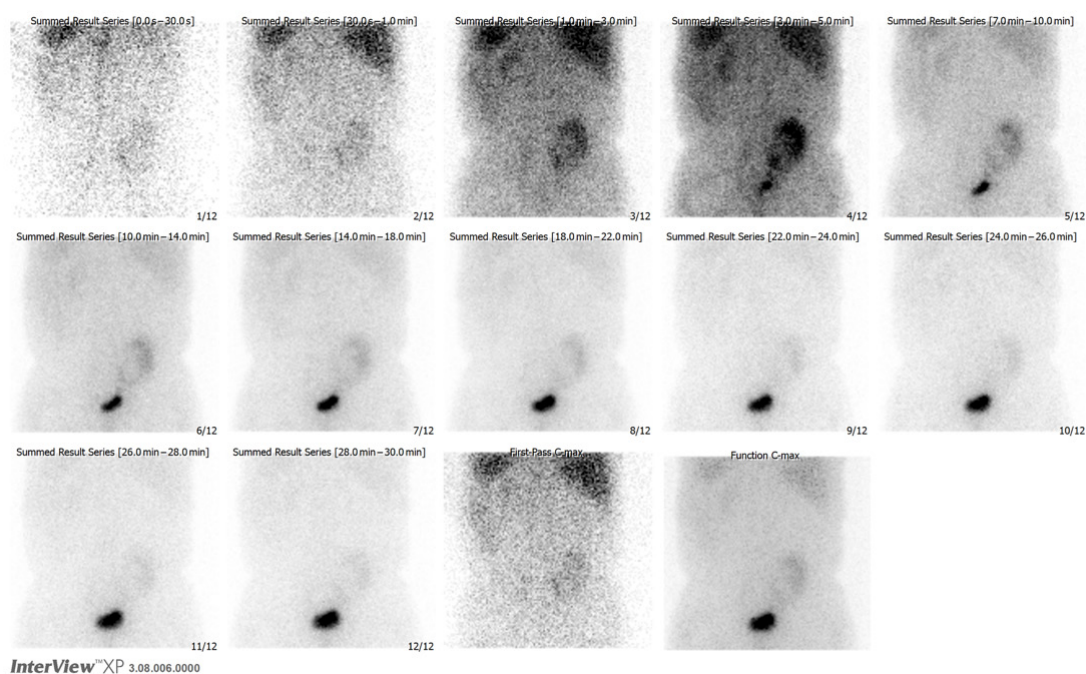


Fig. 2. Dynamic images from a normal functional RS.

Furthermore, the set of pictures is used to construct a time-activity curve, which is then used to quantify renal function in procedures like Tc-99m MAG3 in RS. The computer creates time activity curves by evaluating radionuclide activity over a region of interest (ROI).

Data is shown visually for 20 to 30 minutes following the injection of the radiotracer. There are three phases in a normal renogram. The radiotracer entering the kidneys is represented by phase one, which is referred to as the vascular transit phase. Typically, it lasts between 30 and 60 seconds. When the radiotracer enters the tubules, phase two, sometimes referred to as the tubular concentration phase or parenchymal transit phase, typically lasts for 1 to 5 min. A peak in the renogram serves as its representation. A downslope in the renogram is a sign that the radiotracer's excretion from

the kidneys and removal from the collecting system is indicative of phase three. Usually, it begins 4 to 8 minutes after the radiotracer injection [9-11] (see Fig. 2).

Because the retained radiotracers in the renal pelvis complicate the renal cortical assessment, the ROI should be limited to the renal cortex and exclude renal pelvic activity when assessing renal cortical function. The renogram can be used to obtain a variety of semiquantitative statistics, including half-time excretion (T1/2), relative uptake ratios, time to peak activity (Tmax), and 20-minute time to peak count ratios (20-min/max count ratio) [9, 12].

Renal scintigraphy of the transplanted kidney. 99mTc-MAG3 for RS is used to assess kidney transplant function, complications, and treatment monitoring [13, 14]. For baseline function analysis, scintigra-

phy is done soon after surgery. If there are any concerns about the transplant, such as worsening function or postsurgical complications, follow-up renal scintigraphy imaging is done. Renal cadaveric transplant survival is predicted by measuring the time to peak in  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 clearance early after surgery. The graft exhibits radiotracer activity when perfusion is normal. It is evaluated in connection with the iliac vessels that supply the normal graft [11-14].

Acute tubular necrosis (ATN) and acute allograft rejection (AR) are the most frequent complications of kidney transplantation. ATN typically manifests in the first three to four days following transplantation [15]. ATN typically arises as a result of transplant ischemia following harvesting but prior to transplantation. The most common instance of this is in cadaveric transplants. Reduced renal function and cerebral retention are visible on  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 scintigraphy. The characteristic scintigraphic findings of ATN include gradual accumulation of the radiotracer in the renal cortex, delayed uptake and excretion of tubular secretion agents, such as  $\text{Tc-}^{99m}$  MAG3, and preserved or very slightly diminished perfusion. Since perfusion is less impacted in grafts affected by ATN than those affected by AR, scintigraphic perfusion criteria have been promoted to help with the differential diagnosis between ATN and AR. Also, on serial studies, progressive de-

cline in function and poor perfusion are thought to favour AR [15, 16].

Similar observations of normal uptake and enhanced cortical retention with little to no excretion due to impaired tubular activity are seen in renal transplant damage from the antirejection medications [17]. Likewise, medication poisoning does not have a particular imaging pattern. Although cyclosporine nephrotoxicity can be differentiated from ATN by its correlation with cyclosporine levels and its time of presentation, which typically occurs several weeks after renal transplant, by which time acute tubular necrosis should have resolved, the scan findings seen in this condition have been reported to mimic both ATN and AR [15-17].

Urine leakage and the formation of urinoma are frequently observed as post-operative problems. Usually detected on ultrasonography, a post-transplant fluid collection could be a hematoma, lymphocele, seroma, abscess, or urinoma. Fever and elevated inflammatory markers are common symptoms of an abscess; hematoma, seroma, and urinoma are frequently observed in the initial days after surgery, although a lymphocele usually appears months later. On scintigraphy, a post-transplant fluid collection shows up as a peri-renal photopenic region. Despite a slight degree of filling-in on delayed imaging, a lymphocele appears as a persistent photopenic region (Fig. 3).

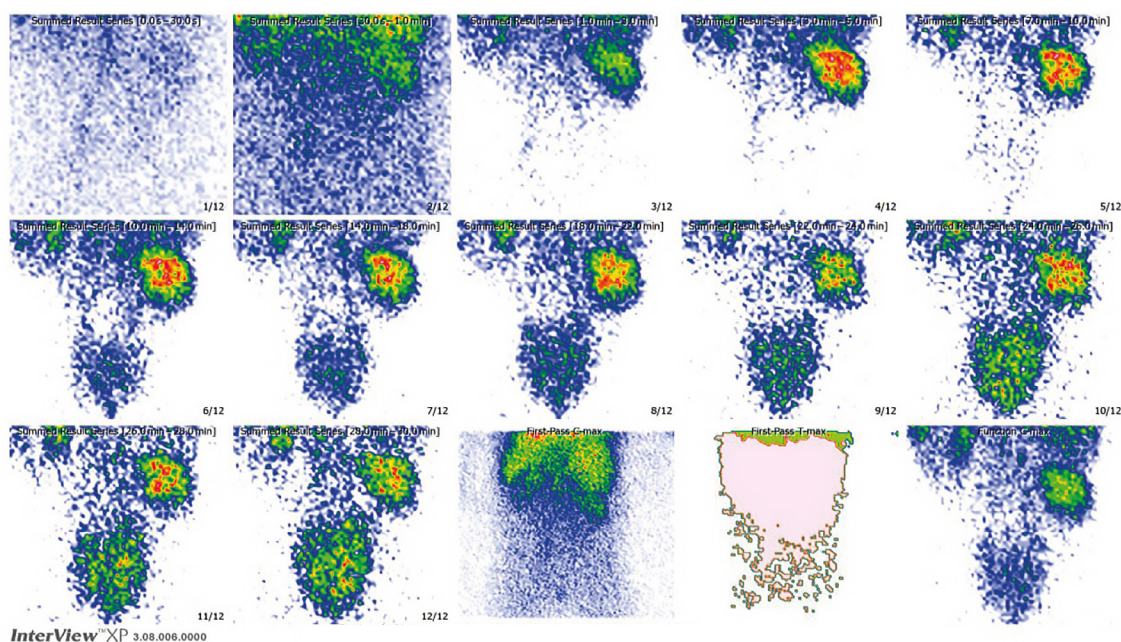


Fig. 3. Sequential Imaging of Renal Perfusion and Function in the case of ureter obstruction.

Urinary leaks are strongly suggested by a photopenic region that gradually fills in with powerful radiotracer during the scan or by discharged activity outside the urinary system. On the other hand, a small leak can make it impossible to differentiate a urinoma from other fluid collections using scintigraphy [18].

Finally, renal transplant rejection may be observed after the transplantation. Depending on when it first appears, renal transplant rejection is typically categorized as hyperacute, acute, or chronic, with each type being caused by a distinct mechanism. RS usually reveals delayed excretion, reduced absorption, and impaired perfusion in rejection (Fig. 4).

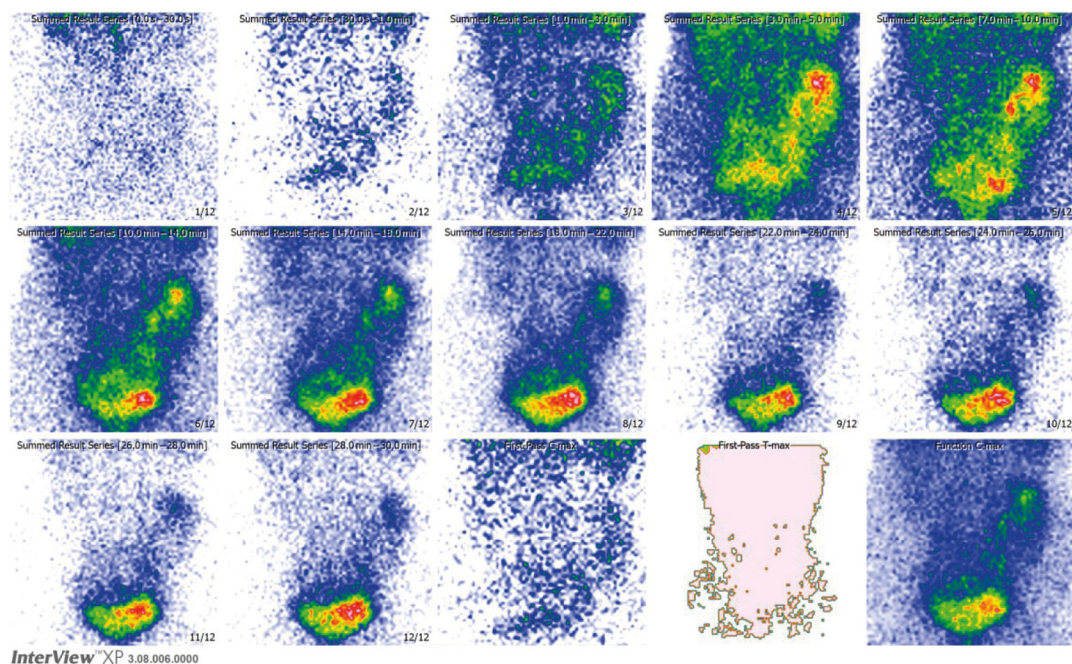


Fig. 4. Sequential Imaging of Renal Perfusion and Function of the rejected kidney after the transplantation.

RS shows no renal perfusion or function within 0–24 hours of surgery in cases of hyperacute transplant rejection. The recipient's pre-existing antibodies to a foreign body, in this case, cause the development of venous thrombosis. Cell-mediated lymphocytic infiltration typically results in acute rejection within two to three months. Reduced renal perfusion, as well as radioactive uptake and excretion, are revealed by RS. An antibody-mediated process that lasts longer than three months to years following surgery is known as chronic rejection. In these situations, nuclear scanning reveals a progressive decline in transplant performance and perfusion [15–19].

It is important to confirm urologic problems as a distinct category of kidney transplant issues. One typical complication that may occur soon after transplant surgery is vesicoureteral reflux [20]. Due to its non-specific symptoms, reflux is often accidentally discovered on Tc-99m MAG3 RS while searching for a cause of graft failure. When reflux occurs, RS typically shows a “double peak” on the time-activity curve. The first peak indicates the beginning of the regular excretory phase, whereas the second peak results from radiotracer re-entrance into the kidney due to bladder reflux. From a visual standpoint, the radiotracer is first removed from the collecting system and expelled from the renal parenchyma [19, 20].

Additionally, the prediction of long-term allograft function may be influenced by baseline scintigraphy done in the early post-operative phase. Graft survival has been found to correlate with a number of quantitative measures of perfusion and/or uptake obtained from Tc-99m DTPA and Tc-99m MAG3 RS conducted one to four days following transplantation. According to a recent study, quantitative evaluation of Tc-99m DTPA perfusion scintigraphy conducted within two days of

transplantation was better than Doppler ultrasonography in measuring the intra-renal resistance index; it was helpful in predicting long-term graft performance for up to five years [21].

In order to identify post-transplant problems including vascular or urological issues, ATN, or rejection, it is essential to monitor renal function following kidney transplantation. Consequently, a more individualized and patient-specific treatment plan and potential decrease in early graft failure could be the outcome of an imaging technique with a high predictive value for post-transplantation problems [3–5].

Depending on the kidney graft type, - donation after circulatory death (DCD), donation after brain death (DBD), or after living donation, and delayed graft function (DGF), this common complication following kidney transplantation can range from 2% to 50%. The definitions of DGF that are most frequently used include [22]:

Dialysis-based DGF, which requires postoperative dialysis within seven days of KTX;

Functional DGF, which is indicated by a blood creatinine level that does not drop by 10% for three days in a row after kidney transplantation.

RS was first used in earlier research as a technique for DGF evaluation and/or prediction. However, because there are numerous quantitative indices and radiopharmaceuticals accessible, accurate acquisition and interpretation are challenging [18, 22].

According to studies, RS results can predict the duration of recovery following DGF and could offer valuable insights into identifying patients who have further allograft pathology. This could make it easier to take image-guided therapy decisions, which would reduce the need for diagnostic biopsies and speed up treatment.

**Discussion.** Nuclear medicine is a fast-developing science, and the continued development of new imaging and radiotracer techniques. This is promising for improving the sensitivity and specificity of nuclear medicine investigations in identifying problems associated with kidney transplants. Renal perfusion, function, and anatomy are all assessed with renal scintigraphy. At the same time, ultrasound, CT scans, and MRIs are the main methods used to evaluate anatomy [1-3].

In terms of anatomy, renal scintigraphy is now utilized in cases where a patient is allergic to the contrast substance used in CT or MRI scans [1, 2]. When renal function is impaired and GFR is altered, IV contrast is

not used in CT or MR scans. In these situations, nuclear scanning agents may be employed. For claustrophobic patients who are unable to have CT or MRI scans, renal scintigraphy is also recommended.

A great technique for both qualitative and quantitative evaluation of kidney transplant performance is RS. It helps detect complications after transplantation. Early detection of kidney transplant function enables prompt management choices, such as transplant removal when irreversible. A patient can avoid needless immunosuppression by having a defective transplanted kidney removed as soon as possible [3-5]. In Table 1, a comparison of the main imaging tools is presented.

Table 1

Comparison of Imaging Modalities for Renal and Transplant Evaluation

Feature	RS	Ultrasound (US)	CT	MRI
Functional assessment	Excellent (perfusion, GFR, excretion)	Limited	Poor	Limited (dynamic contrast studies required)
Anatomical resolution	Low	Moderate	High	High
Radiation exposure	Moderate	None	High	Low (contrast-dependent)
Cost	Moderate	Low	High	High
Contrast requirement	Usually none	None	Iodinated	Gadolinium (risk in CKD)
Use in transplant	Highly sensitive to early functional changes	Useful for hydronephrosis, fluid collections	Detects anatomy, complications	Detects anatomy, perfusion with contrast
Limitations	Limited anatomy; small lesions may be missed	Operator-dependent; limited functional info	Radiation; nephrotoxic contrast	Expensive, motion artifacts; limited availability

Compared to a CT scan, renal scintigraphy continues to be used in the assessment of pediatric renal anatomy, whether it is normal, abnormal, or diseased, due to its extremely minimal radiation dose. To offer high quality investigations, renal scintigraphy requires a coordination and multi-team communication between radiologists, nuclear medicine physicians, nuclear medicine technologists, and the treating physicians and/or surgeons [3-5, 19].

In conclusion, we offer a strategy outlining the primary risks, limitations and benefits of the RS on the kidney transplant (Fig. 5).

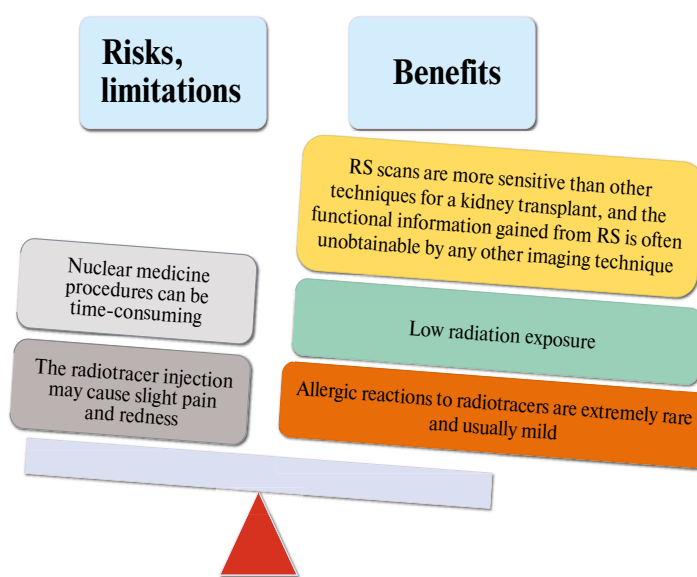


Fig. 5. Comparative analysis of the limitations and benefits of RS.

In summary, RS uses a variety of radioactive tracers to evaluate the kidneys and collecting systems. Perfusion to the kidneys, tracer extraction from the blood, and tracer excretion through the collecting system can all be evaluated with dynamic renal investigations. Perfusional anomalies, assessment of kidney transplants, computation of differential renal function, study of deteriorating renal function, and examination of mechanical renal tract blockage (including pelviureteric and vesicoureteric junction obstruction) are among the indications.

Advanced combined methodologies will be used in the field of kidney transplantation and RS in the future. Acute renal rejection was shown recently to be treated with anti-CD3 monoclonal antibodies. For the purpose of visualizing and detecting acute renal rejection, research teams have labeled anti-CD3 monoclonal antibodies with technetium-99m in several trials. Tc-99m SHNH-visilizumab, a more biocompatible radiolabelled CD3 antibody, is undergoing testing [23].

## References

1. *Altarelli M, Jreige M, Prior JO, Nicod Lalonde M, Schneider AG.* Renal scintigraphy to predict persistent renal failure after acute kidney injury: an observational study. *J Nephrol.* 2023;36(4):1047-1058. doi: 10.1007/s40620-023-01569-0.
2. *Banks KP, Farrell MB, Peacock JG.* Diuretic renal scintigraphy protocol considerations. *J Nucl Med Technol.* 2022;50(4):309-18. doi:10.2967/jnmt.121.263654.
3. *Belhoste M, Allenbach G, Agius T, Meier RPH, Venetz JP, Corpataux JM, et al.* Role of post-transplant graft scintigraphy in kidney donation after circulatory death. *Front Transplant.* 2022;1:1065415. doi: 10.3389/frtra.2022.1065415.
4. *Sugi MD, Joshi G, Maddu KK, Dahiya N, Menias CO.* Imaging of Renal Transplant Complications throughout the Life of the Allograft: Comprehensive Multimodality Review. *Radiographics.* 2019;39(5):1327-1355. doi: 10.1148/rg.2019190096.
5. *Pruett TL, Vece GR, Carrico RJ, Klassen DK.* US deceased kidney transplantation: Estimated GFR, donor age and KDPI association with graft survival. *EclinicalMedicine.* 2021;37:100980. doi: 10.1016/j.eclim.2021.100980.
6. *Wu R, Huang D, Wan C, Wu W, Ma Y, Li K, et al.* Clinical surveillance of split renal function in en bloc kidney transplant recipients using 99mTc-diethylenetriamine-pentaacetic acid (DTPA) dynamic renal scintigraphy: preliminary findings and novel insights. *Quant Imaging Med Surg.* 2024;14(12):8456-66. doi:10.21037/qims-24-861.
7. *Go uch M, Pytlewska A, Sarnecki J, Chodnicka P, liwi ska A, Obrycki , et al.* Evaluation of differential renal function in children—a comparative study between magnetic resonance urography and dynamic renal scintigraphy. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):213. doi: 10.1186/s12887-024-04694-2.
8. *Srivastava MK, Reddy K, Reddy S, Sharma P, Gupta A.* Nuclear imaging in pediatric nephrology. *Indian J Pract Pediatr.* [Internet]. 2024;26(4):333-334. Available from: [https://www.ijpp.in/admin/uploadimage/Vol.26\\_No.4.pdf](https://www.ijpp.in/admin/uploadimage/Vol.26_No.4.pdf).
9. *Banker H, Sheffield EG, Cohen HL.* Nuclear renal scan. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562236/>.
10. *Zhang S, Wang X, Gao X, Chen X, Li L, Li G, et al.* Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):1. doi: 10.1038/s41392-024-02041-6.
11. *Sahafi P, Samadi MH, Sadeghi R.* Atlas of Renal Scintigraphy With Emphasis on SPECT/CT Imaging: Pearls and Pitfalls. *Clin Nucl Med.* 2025. doi: 10.1097/RLU.0000000000005907.
12. *Taylor A.* Nuclear medicine imaging techniques of the kidney. In book: *Clinical Nuclear Medicine.* 2020:323-355. doi: 10.1007/978-3-030-39457-8\_8.
13. *Dhull RS, Joshi A, Saha A.* Nuclear imaging in pediatric kidney diseases. *Indian Pediatr.* [Internet]. 2018;55(7):591-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30129542/>.
14. *Duddalwar VA, Jadvar H, Palmer SL, Boswell WD.* Diagnostic kidney imaging. In book: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Taal MW, Skorecki K, editors. *Brenner and Rector's the kidney.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:846-914.

## Conclusions:

RS is a significant supplementary technique in the assessment of potential issues after kidney transplantation since it is a non-invasive study that offers useful information on the functional condition and structure of an allograft.

It is necessary to combine the interpretation of the scintigraphic results with the clinical presentation and other imaging modalities that are available.

Radiotracer and imaging techniques are still being developed, with the goal of accurately and early detection of kidney transplant-related complications for prompt intervention.

**Acknowledgement.** The corresponding author gratefully acknowledges colleagues from Bogomolets National Medical University for their support and collaboration.

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

**Funding source.** This work was done without finding support.

15. *Goiffon RJ, Depetris J, Dageforde LA, Kambadakone A.* Radiologic evaluation of the kidney transplant donor and recipient. *Abdom Radiol (NY)*. 2025;50(1):272-289. doi: 10.1007/s00261-024-04477-4.
16. *Mller-Suur R, Bodei L, Herrmann K, Kratochwil C, Giesel FL, Haberkorn U, et al.* A comparison of 68Ga-PSMA PET/CT-based split renal function with 99mTc-MAG3 renography. *J Nucl Med*. 2024;65(Suppl 2):2417. doi: 10.2967/jnumed.123.265417.
17. *Ong PW, Kee T, Ho QY.* Impact of tacrolimus versus cyclosporine on one-year renal transplant outcomes: a single-centre retrospective cohort study. *Proc Singapore Healthc*. 2020;29(4):217-22. doi:10.1177/2010105820957370.
18. *Modi A, Sharma A, Sadasukhi N, Singh P, Gupta R.* Management of ureteric complications in renal transplant recipients at a tertiary care center: a retrospective study. *Indian J Transplant*. 2023;17(4):410–3. doi: 10.4103/ijot.ijot\_1\_23.
19. *Ale Ali H, Scherer P.* Renal scintigraphy following kidney transplantation—ATN, rejection, and more. *J Nucl Med*. [Internet].2022;63(2):2668. Available from: [https://jnm.snmjournals.org/content/63/supplement\\_2/2668](https://jnm.snmjournals.org/content/63/supplement_2/2668).
20. *Brescacin A, Iesari S, Guzzo S, Alfieri CM, Darisi R, Perego M, et al.* Allograft vesicoureteral reflux after kidney transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(1):81. doi:10.3390/medicina58010081.
21. *Boey CY, Yee SY, Amir Hassan SZ, Yahya R, Hashim H.* Value of Baseline Post-Transplant MAG3 Renal Scintigraphy in the Evaluation of Graft Function. *Transplantation Proc*. 2022;54(2):320-324. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.12.016.
22. *Gavriilidis P, Inston NG.* Recipient and allograft survival following donation after circulatory death versus donation after brain death for renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020;34(4):100563. doi: 10.1016/j.trre.2020.100563.
23. *Song Y, Wang Y, Wang W, Xie Y, Zhang J, Liu J, et al.* Advancements in noninvasive techniques for transplant rejection: from biomarker detection to molecular imaging. *J Transl Med*. 2025;23(1):147. doi: 10.1186/s12967-024-05964-4.



# 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

L. Korol<sup>1</sup>, I. Shifris<sup>1</sup>, A. Shuba<sup>2</sup>, M. Kolesnyk<sup>1</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.09

## Biomarkers for assessing the quality of donor kidneys

<sup>1</sup>State Institution "O.O. Shalimov National Scientific Centre for Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine," Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

### Citation:

Korol L, Shifris I, Shuba A, Kolesnyk M. Biomarkers for assessing the quality of donor kidneys. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;4(88): 72-87. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.09.

**Abstract.** *The shortage of suitable donor organs and the increase in the proportion of extended criteria donors and donation after circulatory death necessitate the most accurate possible assessment of donor kidney quality, regardless of its origin. Adequate assessment of donor kidneys for transplantation remains insufficiently objective, as it is impossible to predict the severity of post-transplant ischemic-reperfusion injury and the prospects for restoration of transplanted kidney function based on standard approaches. The purpose of this review is to evaluate biomarkers of donor kidney quality prior to transplantation and the prognostic value of these indicators for early and long-term graft function.*

*The paper considers biomarkers of donor kidney quality (blood, urine, biopsies, and perfusate) and markers of acute damage (NGAL, KIM-1, IL-18, CXCL10, etc.), along with "repair" markers (uromodulin, osteopontin), proteomics, and molecular signatures of transcriptomics. Their prognostic value for delayed graft function, primary non-function, acute rejection, and long-term survival of the transplanted kidney is analyzed. Therefore, the most effective approach to assessing the quality of a donor kidney is a multiparametric approach combining traditional assessment methods and prediction using the latest biomarkers.*

**Keywords:** donor organ, biomarkers, graft quality, delayed graft function, machine perfusion, kidney transplantation.

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

© L. Korol, I. Shifris, A. Shuba, M. Kolesnyk, 2025.

Correspondence should be addressed to Lesya Korol: [lesyakorol@meta.ua](mailto:lesyakorol@meta.ua)

### Article history:

Received September 30, 2025

Received in revised form  
November 07, 2025

Accepted November 10, 2025



© Король Л. В., Шіфріс І. М., Шуба А. В., Колесник М. О., В., 2025

УДК: 616.61-089.843-071

Король Л.В.<sup>1</sup>, Шіфріс І.М.<sup>1</sup>, Шуба А.В.<sup>2</sup>, Колесник М.О.<sup>1</sup>

## Біомаркери оцінки якості донорської нирки

<sup>1</sup>Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»

<sup>2</sup>Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

**Резюме.** Дефіцит придатних донорських органів і зростання частки донорів за розширеними критеріями (*extended criteria donors*) та донацією після зупинки кровообігу (*donation after circulatory death*) зумовлюють необхідність максимально можливої оцінки якості донорської нирки незалежно від її походження. Адекватна оцінка донорської нирки для трансплантації залишається недостатньо об'єктивізованою, оскільки прогнозувати глибину післятрансплантаційних ішемічно-реперфузійних пошкоджень та перспективи відновлення функції трансплантованої нирки на підставі стандартних підходів неможливо. Метою цього огляду є оцінка біомаркерів якості донорської нирки до трансплантації та прогностичне значення цих показників для ранньої та довгострокової функції трансплантата.

У роботі розглянуті біомаркери якості донорської нирки (кров, сеча, біоптати і перфузат) та маркери гострого пошкодження (*NGAL, KIM-1, IL-18, CXCL10* тощо), поруч з «репараційними» маркерами (уромодулін, остеопонтин), протеомікою та молекулярними підписами транскриптоміки. Проаналізовано їх прогностичне значення відтермінованої функції трансплантата (*delayed graft function*), первинної нефункції (*primary non-function*), гострого відторгнення та довгострокового виживання трансплантованої нирки.

Отже, найбільш ефективним є мультипараметричний підхід оцінки якості донорської нирки – поєднане застосування традиційних методів оцінки і прогнозування за новітніми біомаркерами.

**Ключові слова:** донорський орган, біомаркери, якість графта, затримана функція трансплантата, машинна перфузія, ниркова трансплантація.

Трансплантація нирки є оптимальним методом лікування для більшості пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) 5 стадії, що позитивно впливає як на якість, так і на тривалість життя таких пацієнтів. Незважаючи на значний прогрес у покращенні виживання трансплантата після пересадки нирки, однією з проблем, що перешкоджає успішному результату, є зростаюча невідповідність між доступністю донорських органів та потребою в них. Зростаючий попит на донорські органи у поєднанні з нестачею органів спонукав до використання неоптимальних маргінальних нирок від донорів з розширеними критеріями з факторами серцево-судинного ризику та донорів із донацією після зупинки кровообігу. Використання таких нирок асоціюється з більш виразним ішемічно-реперфузійним пошкодженням (ІРП) і вищим ризиком ранніх післятрансплантаційних ускладнень, насамперед відтермінованої функції трансплантата (ВФТ) і його первинного нефункціонування (ПНТ). Частина таких органів все ж таки відхиляється «з перестороги», хоча вони потенційно могли б добре функціонувати [1]. Відхилення органа веде до втрати потенційної трансплантації для пацієн-

та. Імплантація таких «дискредитованих» нирок пов'язана надалі з можливим післятрансплантаційними ускладненнями, гострим пошкодженням нирок (ГПН), діалізом, інтенсивнішою імуносупресією, вищою смертністю та зниженням довгострокового виживання ниркового трансплантата (НТ) [2].

Якість органів є основою успішної довгострокової трансплантації. Здатність протистояти та відновлювати пошкодження, опосередковані імунною та неімунною системою, а також кількість нефронів, що відповідають підвищеному та стійкому метаболічному попиту однієї нирки, характеризують оптимальну якість НТ з потенціалом для найкращого довгострокового функціонування. Якість майбутнього НТ ще в організмі донора може бути порушена через недиагностовану ХХН донора, травматичні події, що призводять до смерті донора, запальне середовище смерті мозку або гемодинамічну нестабільність та нефротоксичні ураження під час його лікування. Травма нирки під час транспортування, застосування машинної перфузії (МП) або імплантації може завдати шкоди донорській нирці [3].

На сьогодні традиційні критерії добору нирок для трансплантації включають клінічні характеристики донора (вік, супутні захворювання, гемодинаміку), стандартні лабораторні показники (креатинін, сечовина, печінкові проби, газів крові), візуальну макроскопічну оцінку органа, а іноді й інтраопераційну біопсію з морфометричним ско-

Леся Король  
lesyakorol@meta.ua

рингом (наприклад, Remuzzi-score для донорської нирки) [4]. Однак ці характеристики не повністю відображають тяжкість пошкодження нирки та мають обмежену точність у прогнозуванні її функції після трансплантації. У контексті суттєвих обмежень оцінки якості донорської нирки біомаркери крові, сечі у донорів, перфузійної та консервуючої рідини пропонують потенційні переваги як неінвазивні показники пошкодження нирок, які можна швидко виміряти. Визначення біомаркерів у донора може бути цінним інструментом оцінки якості нирок з метою орієнтації на раннє управління ризиком після трансплантації. На цьому тлі активно розвивається напрямок пошуку та валідації біомаркерів якості донорських органів, що має на меті: об'єктивізувати рішення «прийняти/відхилити» орган; краще стратифікувати ризик ВФТ та ПНТ; оптимізувати стратегії МП та умов консервації; потенційно персоналізувати імуносупресію та інтенсивну терапію реципієнта.

Останнім часом було зроблено чимало спроб ідентифікувати біомаркери у донора, що можуть передбачити ранню дисфункцію НТ в організмі реципієнта [1, 5, 6]. Однак такі підходи мають обмежену прогностичну точність щодо прогнозування ВФТ чи його довгострокової функції.

**Метою** цього огляду є аналіз сучасних та перспективних біомаркерів, що застосовуються для оцінки якості донорських нирок до трансплантації, а також оцінка прогностичного значення цих показників для ранньої та довгострокової функції НТ.

**Пошукова стратегія.** У цьому огляді проаналізовано сучасні літературні дані щодо біомаркерів оцінки якості донорських органів перед трансплантацією та їх асоціації з функцією НТ. Пошук проводився у міжнародних наукових базах: PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science Core Collection, Cochrane Library та Google Scholar. Стратегії пошуку адаптувалися до кожної бази (MeSH-терміни у PubMed, Emtree/ключові слова у Scopus тощо). Додатково виконували ручний пошук у списках літератури ключових оглядових статей та настанов (KDIGO, ERBP, ISHLT, ILTS). Період пошуку: 2010–2025 рр., з акцентом на найновіші (2020–2025) дослідження, пов'язані з якістю донорської нирки, біомаркерами та апаратною перфузією. Для пошуку були використані такі ключові слова 'donor organ quality', 'biomarkers', 'kidney transplantation', 'ex vivo perfusion', 'delayed graft function', 'machine perfusion biomarkers', 'proteomics', 'transcriptomics', 'metabolomics', 'organ viability assessment'.

До аналізу включалися: проспективні й ретроспективні клінічні дослідження; експериментальні дослідження *in vivo* та *ex vivo* на тваринних моделях з чітким трансляційним потенціалом, метааналізи, систематичні огляди; міжнародні клінічні настанови та консенсусні документи; роботи з оміксних

платформ (протеоміка, метаболоміка, транскриптоміка), оцінка якості досліджень і ризику систематичної похибки.

На сьогодні у клінічній практиці для оцінки потенційного донора як «біомаркери першого порядку» традиційно використовують креатинін крові у донора, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), діурез, електроліти, АЛТ/АСТ, гази крові, але вони не забезпечують достатньої прогностичної точності щодо ризику ВФТ чи довгострокової функції НТ. Впродовж останнього десятиліття в трансплантології сформувалися кілька напрямів досліджень біомаркерів для оцінки якості органів:

1. Білкові біомаркери гострого ушкодження, які відображають ступінь тубулярної та ендотеліальної травми.
2. Запальні, імунні та комплемент-залежні маркери, здатні кількісно характеризувати активацію вродженого імунітету до імплантації.
3. Оміксні технології: протеоміка, метаболоміка й транскриптоміка преімплантаційних біопатів та перфузату, що дозволяють виявити комплексні молекулярні підписи життєздатності органа.
4. Біомаркери під час машинної перфузії — реальний «стрес-тест» органа в умовах *ex vivo*, що дає змогу аналізувати лактат, ферменти цитолізу, маркери мітохондріальної дисфункції та динаміку метаболічних змін.
5. Мультифакторні моделі, панелі та алгоритми машинного навчання, що інтегрують клінічні, лабораторні, біомаркерні й візуалізаційні дані для прогнозування результатів трансплантації.

Найбільш популярними та найбільш дослідженими на сьогодні є маркери ГПН, які відображають ступінь пошкодження проксимальних канальців. Серед них найпопулярніші: ліпокалін, пов'язаний з нейтрофільною желатиназою (NGAL), молекула пошкодження нирок-1 (KIM-1), IL-18 та білок, що зв'язує жирні кислоти печінкового типу (L-FABP). NGAL належить до протеїнів із родини ліпокалінів, що високо експресується у разі пошкодження нефронів (тубулярного епітелію) й швидко виділяється в сечу або кров після ІПП та асоціюється з ВФТ [7, 8]. KIM-1 (HAVCR1) — трансмембранний білок, значно експресується у проксимальних канальцях після ішемічного/токсичного пошкодження [9]. У разі пошкодження канальців KIM-1 виявляється в сечі, що робить його специфічним маркером канальцевого пошкодження. KIM-1 у сечі/біопаті донора може бути незалежним предиктором втрати НТ. L-FABP — білок, що зв'язує жирні кислоти (liver-type fatty acid binding protein), у нирках присутній у проксимальних канальцях; під впливом ішемії/реперфузії чи токсичної дії його рівень підвищується в сечі. Вважається, що

L-FABP відображає метаболічний стрес та ушкодження проксимальних канальців [10].

Попри численні дослідження біомаркерів у реципієнтів та хворих на ХХН і доведено їх прогностичну цінність, саме у донора (Таблиця 1) вони мало досліджувалися [7-13]. Так, NGAL, L-FABP показали потенційно значущу прогностичну цінність для функції НТ, що дає підстави

розглядати їх як допоміжні інструменти при відборі органа. Найбільш обґрунтований доказ — для NGAL і далі L-FABP; KIM-1 має потенціал, але критично бракує великих досліджень у донорській частині. Проте, на сьогодні, жоден із цих маркерів ще не включений у стандартизовані клінічні алгоритми оцінки якості донорської нирки [7, 8, 10].

Таблиця 1

### Маркери пошкодження, запалення, ішемії та репарації нирки у донорів до забору органа [2, 7-13].

Маркер	Функція	Застосування
Цистатин С	Маркер фільтрації	Підвищений рівень у донора індикатор зниженої функції, яка може бути недооцінена за рівнем креатиніну
Молекула ушкодження нирок-1 (KIM-1):	Експресується у пошкоджених проксимальних канальцях.	Високі рівні в сечі донора є незалежним предиктором ВФТ
Нейтрофільний ліпокалін, асоційований з желатиназою (NGAL)	Маркер ушкодження канальців	Виявляється у сироватці та сечі. Його високі рівні у донора корелюють із ризиком ВФТ.
Уромодулін (UMOD) та Остеопонтин (OPN) в сечі донора:	Відображає сприятливі адаптивні процеси в нирці	Низьке співвідношення UMOD/OPN ( $\leq 3$ ) у сечі донора асоціюється зі зниженим ризиком ВФТ та кращою довгостроковою виживаністю НТ
L-FABP (L-type Fatty Acid Binding Protein)	Білок, що синтезується в проксимальних канальцях і вивільняється при ІРП.	Його рівні асоціюються з ризиком ВФТ та погіршенням 1-річної функції НТ
Молекула-1, що індукується інтерфероном (CXCL10/IP-10)	Хемокин, що є індикатором запалення та ІРП.	Підвищені рівні CXCL10 у сечі або перфузаті можуть прогнозувати вищий ризик ВФТ та субклінічного відторгнення НТ
Епідермальний фактор росту (EGF)	Маркер регенерації канальців	Зниження рівнів EGF у сечі донора асоціюється з гіршим відновленням та підвищеним ризиком ВФТ
Інтерлейкін-18 (IL-18):	Прозапальний цитокін, асоційований з гострим канальцевим некрозом.	Підвищення рівня у донора прогнозує ВФТ
HMGB1 (High-Mobility Group Box1):	Білок, що вивільняється пошкодженими або некротичними клітинами (DAMPs) і є потужним агентом запалення.	Високі рівні асоціюються з тяжким ішемічним ушкодженням та ВФТ
CIRBP (Cold-Inducible RNA-Binding Protein):	Маркер пошкодження.	Підвищена концентрація в плазмі донора є сильним предиктором виникнення ВФТ
Лактатдегідрогеназа, ЛДГ	Вивільнення в перфузійний розчин або в кров донора свідчить про руйнування клітинних мембран та загибель клітин через ішемію.	Використовується як предиктор ВФТ та ПНТ
Ферменти лізосом (N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаміназа- НАГ, галактозидаза)	Маркери ушкодження, запалення.	Підвищені рівні НАГ у сечі донора корелюють із гіршою ШКФ, ГРВ та ВФТ у реципієнта в ранньому післятрансплантаційному періоді
Амінокислоти (аргінін, орнітин, триптофан).	Метаболічні маркери	Низькі рівні аргініну або його метаболітів асоціюються з ендотеліальною дисфункцією та погіршенням мікроциркуляції корелюють із гіршою ШКФ, ГРВ та ВФТ

У дослідженні Коо Т.У. з колегами [14] у сечі донора з ГПН (94 донори / 109 реципієнтів) визначали NGAL та L-FABP та довели їх роль як предикторів ВФТ (з площею під кривими ROC: AUROC 0,758 для NGAL та 0,704 для L-FABP). Крім того, авторами була запропонована методика оцінювання для прогнозування ВФТ на основі рівнів NGAL, L-FABP та креатинінемії. Діагностична ефективність її для прогнозування ПНТ (AUROC 0,808) була значно кращою ніж для ВФТ (AUROC 0,627) та індексу профілю нирки донора KDPI (AUROC 0,606). Рівні L-FABP у сечі донора також були предикторами функції НТ протягом 1 року. Рівень L-FABP в сечі донорів був предиктором зниженої функції НТ ( $P = 0.005$  для 1-річної функції, AUROC для L-FABP  $\approx 0.704$ ). На думку дослідників, визначення NGAL та L-FABP у сечі донорів є корисними біомаркерами для прогнозування ГПН, ВФТ, ПНТ і підтверджують доцільність їх використання для оцінки якості донорської нирки [14]. В іншому дослідженні, Reese PP [15] та співавторів, вищі рівні NGAL та IL-18 у сечі донорів також були пов'язані з ГПН у реципієнтів та зниженою функцією НТ через 12 місяців. Вищий рівень NGAL у сечі донора корелював з підвищеним ризиком ішемічного пошкодження НТ у реципієнта. Рівні NGAL у сечі реципієнтів НТ в перший ранок після трансплантації передбачали розвиток ГПН. На думку авторів, раннє пошкодження НТ призводить до інфільтрації імунних клітин та вивільнення прозапальних цитокінів, що, ймовірно, запускає алоімунну відповідь (збільшуючи ризик гострого та хронічного відторгнення НТ) та спричиняє інтерстиціальний фіброз, каналцеву атрофію та гломерулосклероз, що зрештою призводить до порушення функції та передчасної відмови НТ. Високі концентрації біомаркерів пошкодження характеризують події, що передують донатії нирки у померлого донора, включаючи травматичний епізод, що пов'язаний з черепно-мозковою травмою, який може включати гіпотензію та вплив нефротоксинів ( контрасту, антибіотиків) під час госпіталізації [15].

Останнім часом з'являються дослідження, що описують нові сучасні біомаркери для оцінки якості донорського органа. Так, серед нових і перспективних маркерів є холодово-індукований РНК-зв'язуючий білок (CIRBP), експресія якого пов'язана з ГПН. Рівні CIRBP у плазмі крові донорів можуть ефективно передбачати виникнення ВФТ. CIRBP, класифікований як молекулярний патерн, пов'язаний з пошкодженням (DAMP), належить до підгрупи гетерологічних рибонуклеопротеїнів у родині РНК-зв'язуючих білків. Також відомий як гетерологічний рибонуклеопротеїн A18. CIRBP реагує на різні стресові умови, модулюючи стабільність мРНК. CIRBP є потенційним новим біомаркером для оцінки функції трансплантованої нирки [16]. За нормальних умов CIRBP експресу-

ється на низьких рівнях у тканинах, що призводить до низьких концентрацій у сироватці крові. Однак, коли тканини зазнають пошкодження внаслідок таких факторів, як низька температура, оксидативний стрес або ультрафіолетове опромінення, експресія CIRBP значно зростає в цитоплазмі, білок вивільняється у позаклітинний простір через лізосомний та екзосомний шляхи [17]. Рівень CIRBP у сироватці крові може зростати протягом 6 годин після пошкодження тканин [18]. У разі ГПН епітеліальні клітини експресують та вивільняють велику кількість CIRBP, що призводить до клітинної дисфункції, сприяючи виробленню активних форм кисню та розщепленню мітохондріальної дволанцюгової ДНК, індукуючи вивільнення запальних факторів та апоптоз, а також прискорюючи прогресування ГПН [19]. В умовах ІПП, CIRBP експресується внутрішньоклітинно та вивільняється в кровотік через лізосомні та екзосомні шляхи, згодом зв'язуючись з рецепторами TREM-1 та посилюючи запалення й пошкодження нирок [20]. Внутрішньоклітинний CIRBP відіграє вирішальну роль у підтримці клітинної стабільності шляхом стабілізації РНК, запобігання деградації РНК та регуляції транскрипції РНК [21]. Внутрішньоклітинний CIRBP у клітинах нирок може регулювати експресію гіпоксія-індукованого фактора-1 $\alpha$ , тим самим зменшуючи наслідки ІПП [22]. Таким чином, рівні CIRBP у сироватці донорів відображають пошкодження нирок до трансплантації та можуть спрогнозувати можливі результати трансплантації. Діагностичні показники з розвитком ГПН для цього маркера: площа під ROC-кривою (ROC-AUC) CIRBP становила 0,801 (95% ДІ: 0,728–0,874;  $P < 0,001$ ), а оптимальне порогове значення становило 5,548 нг/мл, розраховане за індексом Юдена, з чутливістю 65% та специфічністю 83%. Цей показник був значно вищим, ніж показники креатинінемії у донора та KDPI. Отже, підвищені концентрації CIRBP у крові донора пов'язані зі збільшенням тяжкості пошкодження трансплантованої нирки та вищою ймовірністю ВФТ. CIRBP є незалежним фактором ризику та ефективним предиктором ВФТ. В експериментальних роботах показано, що внутрішньовенне введення CIRBP викликає ГПН у мишей, тоді як введення його блокатора – TREM-1 – значно знижує ІПП [20]. У майбутньому блокатори, спрямовані на CIRBP, можуть бути використані для донорів з підвищеними концентраціями CIRBP у плазмі, потенційно зменшуючи пошкодження трансплантата та частоту післяопераційної ВФТ.

Ще одним популярним маркером є тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (ТІМП-2) – регуляторний білок, що складається зі 194 амінокислот з молекулярною масою близько 21 кДа. ТІМП-2 має подвійну регуляторну функцію: він знижує активність матриксної металопротеїнази (ММП) та сприяє активації про-ММП-2. ТІМП-2 регулює активність ММП, утворюючи міцний

нековалентний зв'язок, зокрема з ММП-2 (желатиназа А). Про-ММП-2 може бути активована на поверхні клітини шляхом взаємодії з гемопексиноподібним доменом та некаталітичними ділянками мембранної ММП-1. Цей механізм є важливим для клітинно-опосередкованого колагенолізу та ремоделювання тканин. У тканині нирок ТІМП-2 бере участь у регуляції компонентів позаклітинного матриксу (ЕСМ), що є вирішальним для підтримки структурної та функціональної цілісності нирки. Експресія ТІМП-2 регулюється на стадіях транскрипції та посттранскрипції. Вона стимулюється цитокінами та факторами росту, зокрема трансформуючим фактором росту бета (TGF- $\beta$ ), і пов'язана з розвитком фіброзу у разі розвитку захворювання нирок [11, 23]. ТІМП-2 – це важлива молекула, що регулює обмін позаклітинного матрикса і необхідна для численних клітинних процесів, включаючи диференціацію клітин, загибель та проліферацію клітин, особливо в контексті пошкодження нирок. Однією з основних функцій ТІМП-2 є блокування ангиогенезу. Антиангіогенна активність ТІМП-2 зумовлена як його прямим впливом на проліферацію ендотеліальних клітин, так і його здатністю пригнічувати активність ММП, котрі беруть участь у ремоделюванні судин [24]. ТІМП-2 запобігає активації ММП-2, що необхідно для ангиогенезу та деградації ЕСМ. ТІМП-2 також взаємодіє з інтегринами поверхні ендотеліальних клітин, модифікуючи їхні сигнальні шляхи та зменшуючи міграцію і проліферацію ендотеліальних клітин. ТІМП-2 зв'язується з інтегрином  $\alpha\beta 1$  ендотеліальних клітин, що призводить до активації p42/44 (МАРК), індукованої фактором росту фібробластів-2 (FGF-2) [25].

Інший популярний маркер, uNAG – сечова активність лізосомного ензиму N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінази (НАГ). Ензим міститься в клітинах проксимальних канальців нирки. Через велику молекулярну масу (> 130 кДа) НАГ зазвичай не фільтрується клубочками – підвищення її рівня в сечі відображає руйнування лізосомальної мембрани клітин проксимальних канальців. В нормі сеча містить дуже низькі рівні НАГ, значне підвищення екскреції вказує на вивільнення НАГ у просвіт нефрону, що свідчить про пошкодження проксимальних канальців. uNAG використовується як ранній маркер тубулярного ушкодження, ще до зростання альбумінурії чи змін eGFR. Може допомогти в оцінці тяжкості діабетичної нефропатії, запалення, IgA-нефропатії, ГПН, може бути використаний для моніторингу тубулярного стресу після трансплантації нирки або в ситуаціях нефротоксичності [26-31].

Команда Мао YJ з колегами, оцінюючи рівні ТІМП-2 у сироватці крові донорів та uNAG продемонстрували їх прогностичну цінність для зниженої функції НТ: площа під кривими реципієнта (AUROC) для ТІМП-2 та uNAG становила 0,714 та 0,779 відповідно. Комбінована модель прогнозу-

вання рівнів ТІМП-2, uNAG та креатиніну в сироватці крові найкраще відповідала показникам зниженої функції НТ. Рівні ТІМП-2 у сироватці крові та uNAG донора є корисними прогностичними біомаркерами, оскільки можуть забезпечити прогноз зниженої функції НТ на основі даних донора [32].

Сучасними та перспективними маркерами є остеопонтин та уромодулін. Остеопонтин (OPN) – секретований глікопротеїн 44–75 кДа; білок позаклітинного матриксу, що експресується макрофагами, епітелієм ниркових канальців, остеокластами, імунними клітинами; є плейотропною молекулою запалення, фіброзу та пухлинного росту. Він активує макрофаги, нейтрофіли, Th1/Th17, стимулює продукцію IL-6, фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ) та стимулює продукцію фактора росту ендотелію судин (VEGF), активує фібробласти, сприяє накопиченню колагену I/III. OPN захищає клітини від апоптозу через PI3K/Akt та NF- $\kappa$ B шляхи. OPN експресується в нормальних нирках та переважно обмежений товстими висхідними кінцівками петлі Генле та дистальними звивистими канальцями. OPN активно підвищується при ГПН, ХХН, відторгненні НТ, нирковій карциномі, метастазах та пухлинній гіпоксії. OPN бере участь у багатьох біологічних процесах, включаючи мінералізацію кісток, імунні реакції та розвиток пухлин. Підвищені рівні OPN можуть бути маркерами запальних процесів, що супроводжують розвиток різних захворювань. У разі розвитку ГПН існує зв'язок між експресією mPNC і OPN. Підвищена інфільтрація макрофагами, а також інфільтрація CD4 та CD8 пов'язані з високою експресією OPN у нирках. OPN викликає активацію NfB, що може спричинити пошкодження клубочків [33-35].

Уромодулін (UMOD) – це глікопротеїн, що виробляється епітелієм нирок. Його структура та функції знаходяться під генетичним контролем, а зміни в генах або порушення вироблення UMOD можуть призводити до розвитку захворювань нирок (тубулопатій). Він продукується клітинами товстої висхідної частини петлі Генле, підтримує водно-сольовий баланс, модуляцію імунної відповіді, захист від інфекцій сечових шляхів, має антиоксидантні властивості, запобігає утворенню каменів у нирках і протидіє запаленню. Зниження концентрації UMOD у сечі пропорційно до зменшення числа та функції нефронів, а низькі рівні пов'язані з більш важкими стадіями ГПН [36]. В дослідженні, Mansour SG з колегами, визначали співвідношення UMOD/OPN у сечі померлого донора. Автори дослідження довели доцільність визначення цих протеїнів та їх співвідношення, яке у разі UMOD:OPN  $\leq 3$  свідчило про захисний ефект, нижчий ризик розвитку ВФТ, вищу 6-місячну рШКФ та покращену виживаність НТ. Це дозволило їм запропонувати використання цього співвідношення для доповнення існуючих протоколів оцінки якості нирок [37].

HMGB1 – негістоновий ядерний білок (25–30 кДа), що виконує роль DAMP-молекули, вивільняється у позаклітинний простір у разі ушкодження клітин, активує рецептори TLR2, TLR4, RAGE, запускаючи запалення, активує прозапальні цитокіни (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), запускає стерильне запалення, підсилює міграцію макрофагів, нейтрофілів, Т-клітин, бере участь у розвитку фіброзу. HMGB1 – один з головних маркерів ішемії-реперфузії, гострого та хронічного пошкодження нирок, системних запальних станів. Підвищення HMGB1 констатовано при: ГПН, ІПП, діабетичній нефропатії, сепсисі, IgA-нефропатії, тубулоінтерстиціальному запаленні [38]. Оскільки донорська нирка проходить через холодну та теплу ішемію, то це викликає масовий викид HMGB1 у разі реперфузії і запускає раннє стерильне запалення, активацію дендритних клітин, інфільтрацію макрофагами, активацію ланки TLR4  $\rightarrow$  NF- $\kappa$ B  $\rightarrow$  цитокіновий каскад. Значне збільшення рівня HMGB1 у сироватці крові донора корелює з ВФТ. Можливою причиною є те, що підвищення вмісту HMGB1 у крові донора сприяє розвитку запалення через TLR та RAGE-рецептори, і, таким чином, може погіршувати якість донорських нирок. HMGB1 у сироватці крові донора є маркером ішемічного пошкодження донорських нирок [39].

YKL-40 (також відомий як протеїн CHI3L1) – це глікопротеїн приблизно 40 кДа, продукт гена CHI3L1, належить до сімейства хітиназо-подібних протеїнів (chitinase-3 like protein 1), що бере участь у процесах запалення, відновленні тканин та розвитку рака. Він не має каталітичної активності хітинази. Виробляється різними клітинами: макрофагами, нейтрофілами, ендотеліальними клітинами, гладком'язовими клітинами судин, фіброблосто-подібними клітинами. YKL-40 бере участь у процесах запалення, ремоделювання позаклітинного матриксу, апоптозі/виживанні клітин, ангиогенезі. Підвищена концентрація YKL-40 у сечі або плазмі є маркером пошкодження каналців чи мікроциркуляторної дисфункції нирки [40]. Концентрація у сечі YKL-40  $\geq$  5 нг/мл у госпіталізованих пацієнтів асоціювалася з прогресією ГПН. Підвищення концентрації YKL-40 у плазмі/сечі спостерігається при запальних і фібротичних захворюваннях. У реципієнтів донорських нирок із ГПН підвищена сечова концентрація YKL-40 корелює з кращим відновленням функції НТ. Puthumana J та колеги у своєму дослідженні вимірювали концентрацію YKL-40 у сечі у 1301 донора (111 мали ГПН, що визначається як подвоєння креатиніну в сироватці крові) та встановили результати у 2435 реципієнтів, у 756 з яких спостерігалася ВФТ. Донори з ГПН мали вищу концентрацію YKL-40 у сечі ( $P < 0,001$ ) та гострий каналцевий некроз у біоптатах ( $P = 0,05$ ). Підвищена концентрація YKL-40 у сечі донора була пов'язана зі зниженим ВФТ як у реципієнтів донорських нирок з гострим пошкодженням (ско-

ригований відносний ризик, 0,51 [95% довірчий інтервал (95% ДІ), від 0,32 до 0,80] для найвищого проти найнижчого тертіля YKL-40), так і у реципієнтів донорських нирок без їх гострого пошкодження ще в організмі донора (скоригований відносний ризик 0,79 [95% ДІ, від 0,65 до 0,97]). Крім того, у випадку ВФТ, підвищена концентрація YKL-40 у сечі донора була пов'язана в подальшому з вищою 6-місячною рШКФ (6,75 [95% ДІ, від 1,49 до 12,02] мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>) та нижчим ризиком відторгнення НТ (скоригований коефіцієнт ризику, 0,50 [95% ДІ, від 0,27 до 0,94]). Ці результати свідчать про те, що YKL-40 виробляється у відповідь на пошкодження каналців і незалежно пов'язаний з відновленням функції нирки після ГПН та ВФТ [41].

Уридиндифосфатглюкоза (UDP-Glc) – нуклеотид-сахарид. Крім метаболічної ролі (синтез глікогену, галактози, глюкуронатних похідних), вона відіграє роль екстрацелюлярного сигнального метаболіту: у разі пошкодження клітин виходить у міжклітинний простір/сечу та активує рецептори, зокрема P2Y14-рецептор, що активується UDP-sugars, зокрема UDP-Glc, і запускає імунно/запальну відповідь [42]. UDP-Glc відіграє значну роль у позаклітинній сигналізації, пов'язаній з пошкодженням тканин, і зберігає стабільність для виявлення. UDP-Glc – це молекула молекулярного патерну, яка вивільняється пошкодженими клітинами [43]. У разі підвищення концентрації UDP-Glc – виступає як «молекула небезпеки (DAMP)». Є маркером каналцевого стресу/мікросудинного ушкодження у нирці. UDP-Glc синтезується в цитоплазмі та транспортується до ендоплазматичного ретикулуму та апарату Гольджі, де регулює синтез вуглеводів, діючи як субстрат для полегшення реакцій глікозилювання. UDP-Glc є ендогенним збудником рецептора P2Y14, пов'язаного з G-білком [44]. Крім того, цей рецептор у людини експресується у високіх рівнях у жировій тканині, шлунку, нирках, кишечнику, певних ділянках мозку, скелетних м'язах, селезінці, легенях та серці. Активація P2Y14 сприяє інфільтрації нейтрофілів, залученню моноцитів та макрофагів, а також активації імунної відповіді, що зрештою призводить до пошкодження тканин [45]. Інтеркальовані клітини у збірній протоці нирки діють як сенсори для UDP-Glc, і коли рецептор P2Y14 на їхній апікальній мембрані активується, інтеркальовані клітини виробляють хемотаксичні цитокіни, що приваблюють нейтрофіли до нирки, викликаючи запалення нирок та початок ГПН [46]. Рівень UDP-Glc у сечі донора може бути відповідним та ефективним біомаркером для прогнозування ВФТ. Доопераційні рівні UDP-Glc у сечі донора відрізняються у подальшому між реципієнтами з негайною функцією, уповільненою або ВФТ. Рівень UDP-Glc у сечі донора є незалежним фактором ризику розвитку ВФТ (ВШ = 1,741, 95% ДІ: 1,311–2,312,  $p < 0,001$ ). Крім того, рівень UDP-Glc у сечі донора

має кращу прогностичну цінність для ВФТ у після-трансплантаційному періоді (AUROC = 0,791, 95% ДІ: 0,707-0,875,  $p < 0,001$ ). Концентрація UDP-Glc у сечі швидко зростає на ранніх стадіях ГПН, а поза-клітинний рівень UDP-Glc демонструє високу стабільність. Отже, рівень UDP-Glc у сечі донора є незалежним фактором ризику розвитку ГПН та може надати хірургам можливість для більш раннього та точного прогнозування ГПН без інвазивних процедур [46].

Відомо також, що успіх трансплантації нирки може бути скомпрометований багатьма факторами [3]. До того ж, функція нирок сильно залежить від адекватної судинної функції, і це особливо актуально, враховуючи збільшення використання маргінальних донорів нирок. Тому особлива увага приділяється дослідженням судинних біомаркерів. У дослідженні García-Rojo E та колег у плазмі донора вимірювали концентрації TNF- $\alpha$ , асиметричного диметиларгініну та Orai1. TNF- $\alpha$  – ключовий прозапальний цитокін, який продукують макрофаги, моноцити та ендотелій у відповідь на стрес, ішемію та системне запалення. Підвищення TNF- $\alpha$  у донора (особливо у донора із серцевою смертю) свідчить про системну запальну реакцію, типovu для тривалої госпіталізації або катехоламінового шторму перед забором органа. Підвищення TNF- $\alpha$  у донора – більше ендотеліальне ушкодження, активація цитокінів у нирковому мікросередовищі ще до пересадки. Це пов'язано з ризиком ВФТ у реципієнта. TNF- $\alpha$  підвищує експресію адгезійних молекул (ICAM-1, VCAM-1), залучає нейтрофіли. Нирки від донорів з високим TNF- $\alpha$  в крові мають вищий ризик гострого тубулярного некрозу та менш виразне раннє відновлення функції НТ. Асиметричний диметиларгінін – ендогенний інгібітор NO-синтази, що порушує синтез NO та викликає ендотеліальну дисфункцію. У донорів нирок з тривалою госпіталізацією чи гемодинамічним стресом підвищений його рівень відображає ступінь мікросудинного ушкодження та ішемії, а також асоціюється з вищим ризиком ВФТ у реципієнта. Orai1 – це мембранний кальцієвий канал, який формує пору CRAC-каналу (Calcium Release-Activated Calcium channel) у плазматичній мембрані клітин, забезпечує вхід кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) у клітину після виснаження запасів кальцію в ендоплазматичному ретикулумі, активується білком STIM1, критично важливий для активації Т-лімфоцитів, продукції цитокінів, проліферації клітин, міграції й адгезії, кальцій-залежних сигнальних шляхів (NFAT, NF- $\kappa$ B, MAPK), бере участь у фіброзі, кальцієвому гомеостазі, активує продукцію IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  через  $\text{Ca}^{2+}$ -залежні шляхи. Експресується імунними клітинами (Т-лімфоцити, макрофаги), ендотеліальними та епітеліальними клітинами, нирковими каналцями, клітинами пухлин. В даному дослідженні García-Rojo E з колегами експресію білка Orai1 паралельно оцінювали в аор-

ті кожного донора. Рівень Orai1 у плазмі донорів негативно корелював з судинною функцією та прогнозованою функцією НТ через 3-6 місяців після трансплантації. Вміст судинного Orai1 у донорів був пов'язаний зі зниженою судинною функцією та гіршою функцією НТ у реципієнта протягом 1 року після трансплантації. Судинна функція донорів та функція нирок реципієнтів негативно корелюють з експресією судинного Orai1, який є потенційним біомаркером «ниркових» наслідків для донорського органа. Раніше було повідомлено, що Orai1 бере участь у проліферації мезангіальних клітин, а також опосередковує збільшення фактора росту фібробластів-23 (FGF-23). Експресія Orai1 в аорті у донорів була пов'язана з нижчою ШКФ у реципієнта навіть після 12-місячного періоду після трансплантації. Це підтверджує концепцію, що Orai1 є ключовим фактором для характеристики судинного фенотипу донора та прогностичним маркером функції НТ [47].

В дослідженні Baboudjian M та колег за участі 47 донорів за розширеними критеріями з використанням гіпотермічної МП визначали IL-6, IL6-R, ICAM, VCAM, TNF $\alpha$ , IFN-g, CXCL1 та фракталкін в крові донорів та впродовж першого тижня після трансплантації. Автори встановили, що оцінка рівнів VCAM перед трансплантацією може бути цінним показником стану НТ та ідентифікувати шлях VCAM-CD49d як мішень для обмеження пов'язаного з донором (судинного ураження маргінальних органів). Підвищений рівень VCAM у рідині для консервації НТ є незалежним предиктором ранньої його дисфункції. Запальні цитокіни, хемокіни або молекули адгезії лейкоцитів можуть відображати пов'язані з донором шкідливі стимули, які роблять судинну систему НТ більш сприйнятливою до ІПП, впливаючи таким чином на ранню його дисфункцію. Було виявлено значну кореляцію між рівнями VCAM та ранньою дисфункцією НТ. Цей зв'язок, швидше за все, виникає під час тривалої холодової ішемії. Рівні VCAM у перфузаті значно зростали з часом, що вказує на безперервне вивільнення цієї молекули з ізольованої нирки під час холодного зберігання. На думку авторів, підвищені рівні VCAM пов'язані з підвищенням регуляції інших маркерів ендотеліального запалення, таких як фракталкін, ICAM та IL6-R. До того ж, підвищені рівні VCAM також можуть бути пов'язані зі зниженою ангіогенною активністю [48].

Ще один сучасний та перспективний біомаркер, синдекан-1, знаходиться в ендотеліальному глікокаліксі та з високою швидкістю виділяється в кров під час системних патологічних станів [49]. Синдекан-1 (Syndecan-1, SDC1, CD138) – трансмембранний гепарансульфат-протеоглікан, експресується на епітеліальних, плазматичних та ендотеліальних клітинах, важливий для бар'єрної функції глікокаліксу, клітинної адгезії, ангіогенезу

і запалення. SDC1 – важливий маркер пошкодження ендотеліального глікокаліксу, що є критичним при ГПН, ХХН, ішемії-реперфузії, мікросудинній дисфункції. Підвищення sSDC1 (розчинної форми у крові/сечі) означає деградацію глікокаліксу, активацію запалення, ендотеліальне ушкодження, підвищену проникність мікроциркуляції. Navratil P. та колеги [49] у одноцентровому дослідженні рівнів SDC1 у сироватці крові донорів (56% з яких були з розширеними критеріями) встановили, що вищі рівні SDC1 корелювали з останніми рівнями креатиніну перед забором органів і були вищими у донорів з ГПН. Отримані дані свідчать про те, що SDC1 може бути потенційним біомаркером для оцінки якості нирок донора.

Сечовий діккопф 3 (uDKK3) – це маркер, що вивільняється епітеліальними клітинами каналців нирок, маркер інтерстиціального фіброзу та каналцевої атрофії. uDKK3 також може передбачати втрату функції нирок. Fallois J. та співавтори досліджували вплив змін рівнів uDKK3 донора на якість органа та зв'язок з функцією НТ в майбутньому, залучивши до дослідження 46 живих та 95 померлих донорів нирок. Рівні uDKK3/креатинін до нефректомії були в 100 разів вищими у померлих, ніж у живих донорів (9888 пг/мг проти 113 пг/мг;  $P < 0,001$ ). Реципієнти, які отримали донорські нирки від померлих донорів, були стратифіковані за відповідними рівнями uDKK3/креатинін у донора. За допомогою змішаного лінійного регресійного моделювання рівні uDKK3/креатинін у донора була незалежним предиктором рШКФ після трансплантації з нахилом  $-4,282$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на логарифмічне збільшення uDKK3/креатинін у донора. Таким чином, автори довели, що uDKK3 може бути неінвазивним біомаркером для оцінки якості органа та майбутньої функції НТ [50].

Сучасна діагностика спрямована на оцінку біомаркерів, здатних передбачити функцію НТ у реципієнта [52] з використанням LC-MS/MS та імуноблотінга для вивчення профілів деградації цитоскелетних білків у преімплантацийних біоптатах нирок померлих та живих донорів. Існують докази того, що нирки донорів зі смертю мозку більш схильні до активації протеолітичних процесів, що викликають зміни в цитоскелеті подоцитів, переважно в НТ з субоптимальною функцією ( $eGFR \leq 40$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) після 12 місяців. Взаємодія між TGF $\beta$  та кальпаїном-1 може спричиняти деградацію ключових цитоскелетних білків [51].

Деякі дослідження були зосереджені на виявленні протеомних біомаркерів у сечі донорів. Велике ( $n = 469$  померлих донорів та  $n = 902$  відповідних реципієнтів нирок), проспективне, обсерваційне когортне дослідження, в якому визначали рівні анафілатоксинів C3a та C5a у сечі донорів під час забору органів, ГПН у когорті становило 32% і виявлялося позитивно корелюючим з C5a

донора. У цій когорті також виявили трикратне збільшення концентрації C5a у сечі донорів з ГПН другої та третьої стадії порівняно з донорами без ГПН ( $p < 0,001$ ). Рівень C5a у донора був вищим у реципієнтів з недостатньою функцією НТ (потребував діалізу протягом першого тижня після трансплантації) порівняно з реципієнтами без ГПН ( $p = 0,002$ ). У скоригованому аналізі C5a залишався незалежно пов'язаним з ВФТ реципієнта у донорів без ГПН (ВР 1,31; 95% ДІ, 1,13–1,54). Автори спостерігали тенденцію до кращої 12-місячної функції НТ у донорів з концентрацією C5a у найнижчому тертілі ( $p = 0,09$ ). Активація комплементу після пошкодження тканин призводить до локального вироблення анафілатоксинів C3a та C5a. Після зв'язування зі своїми специфічними рецепторами (C3aR та C5aR відповідно), які експресуються як на клітинах нирок, так і в імунних клітинах, C3a та C5a функціонують як вазодилататори, хемоатранканти та активатори ендотеліальних, епітеліальних та інфільтруючих клітин вродженого імунітету. Крім того, у донорів після зупинки кровообігу спостерігалася значно вища генерація C3a та C5a порівняно з донорами зі смертю мозку, а підвищений рівень анафілатоксину, ймовірно, зумовлений активацією комплементу через шлях активації коагуляції, оскільки тромбін може розщеплювати C5 до C5a та C5b, щоб активувати термінальний шлях комплементу. Система комплементу також активується ішемією в організмі донора, посилює запальну реакцію та подальше пошкодження нирок [52–54].

Найактуальнішим завданням та критично важливим питанням у трансплантації нирок є ефективне збереження нирки перед трансплантацією. Період функціонального збереження обмежується годинами, впродовж яких білки, пептиди та інші молекули вивільняються органом у середовище для зберігання. На сьогодні використання біомаркерів перфузату для оцінки якості органів залишається предметом дискусій. Незважаючи на це, деякі світові трансплантаційні центри включають їх у процес прийняття рішень щодо якості донорської нирки. Moser M.A. з колегами порівняли рівні біомаркерів пошкодження (NGAL, ММП-2 та ЛДГ) у 41 нирці, що пройшла холодну перфузію, та виявили вищі рівні маркерів пошкодження в перфузаті від донорів зі смертю кровообігу, ніж у нирках від донорів зі смертю мозку або живих донорів. Можливими побічними продуктами пошкодження були фрагменти колагену, імуноглобулін та альбумін, гіпотермічна МП. Автори повідомили про кореляцію між рівнями глутатіонтрансферази в перфузаті та ГПН [54, 55].

Зовсім недавно van Leeuwen L.L. з колегами дослідили білкові профілі перфузату нирок трупного донора під час гіпотермічної МП за допомогою LC-MS/MS, щоб виявити відмінності між протеомними профілями оптимальних нирок ( $eGFR \geq$

45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та неоптимальних через 1 рік після трансплантації. Позитивні дані були пов'язані з підвищенням регуляції 22 білків, включаючи чотири білки, що беруть участь в активації комплексу класичного шляху, що свідчить про поглинання тканинами білків комплексу. З іншого боку, 26 білків виявилися зниженими в оптимальних нирках, серед них 14 білків цитоскелету [56].

В проспективному дослідженні Parikh C.R. з колегами визначили зв'язки між параметрами застосування гіпотермічної МП (параметрами насоса опір/потік), біомаркерами в перфузійній рідині (NGAL, KIM-1, IL-18 та L-FABP) і результатами ВФТ. Вищі концентрації NGAL або L-FABP та підвищений опір були обернено пов'язані з 6-місячною eGFR. Невикористані нирки мали послідовно вищий медіанний опір та нижчий медіанний потік, ніж трансплантовані нирки, але медіанні концентрації перфузійних біомаркерів були або нижчими, або суттєво не відрізнялися у невикористаних донорських нирок порівняно з трансплантованими нирками [57].

В іншому дослідженні вимірювали рівні NGAL, KIM-1 та ендотеліну-1 (ET-1) у разі застосування нормотермічної МП у серії відбракованих 56 нирок померлих донорів. Під час застосування нормотермічної МП нижчі рівні споживання кисню, вища екстракція кисню, менше зниження рівня креатиніну в сироватці крові та вищі рівні NGAL та ET-1 були пов'язані з вищим балом за шкалою нормотермічної МП. Ці параметри також були пов'язані з підвищеним рівнем креатиніну у донора перед забором органів. Рівні KIM-1 не були пов'язані з параметрами перфузії або функцією нирок у донора. Вимірювання біомаркерів сечі, зокрема NGAL, у поєднанні з функціональними параметрами перфузії та шкалою МП, на думку авторів, може бути інформативним показником якості нирок, що може допомогти у прийнятті рішення про використання органа [58].

Усі трансплантації від померлого донора вимагають періоду ішемії та гіпоксемії під час гіпотермічного збереження, що сприяє певному ступеню ГПН, призводить до мітохондріальної дисфункції, характеризується збільшенням активних форм кисню, порушенням окислення жирних кислот та зниженням утворення АТФ. Ahmadi A та колеги у своєму дослідженні оцінили зв'язок змін тканинного метаболізму зі змінами NGAL та функціональних параметрів у нирках померлих донорів, визнаних непридатними для трансплантації під час 12-годинної нормотермічної МП *ex vivo*. Метаболіти з найбільшими кратними змінами включали лейцин, ізолейцин та гістидин зі змінами в 2,2, 2,4 та 2,3 рази. Рівень NGAL у донорів «поганих нирок» був на 71 нг/мл вищим (95% довірчий інтервал 1,5, 140) через шість годин порівняно з «хорошими» нирками, що відповідає піковим функціональним відмінностям. Функціональність органів відрізня-

лася тканинними метаболічними відмінностями в метаболізмі амінокислот з розгалуженим ланцюгом, і тим, що їхні рівні в тканинах негативно корелювали з діурезом через шість годин. Таким чином, автори довели, що метаболізм амінокислот з розгалуженим ланцюгом може бути основним фактором, що визначає функцію та стійкість органа [59].

Нещодавні дослідження Leite R.R.A. та співавторів показали, що ЛДГ, глутатіон-S-трансфераза, IL-18 та ліпокалін, пов'язаний з NGAL в зразках перфузату після МП можуть передбачати результати після трансплантації. Було виявлено сильний зв'язок між концентрацією NGAL та ГПН (AUC=0,766, 95% ДІ, P=0,012), а також між концентрацією ЛДГ та ПНТ (AUC=0,84, 95% ДІ, P=0,027). ЛДГ є єдиним біомаркером, суттєво пов'язаним з ПНТ (AUC=0,84, 95% ДІ 0,598-1000, P=0,027) [60]. В іншому дослідженні показано, що вивільнення уродилатину та еритропоєтину з сечею, а також вивільнення активного вітаміну D з перфузату під час застосування гіпотермічної МП можуть служити потенційними біомаркерами для прогнозування ранніх посттрансплантаційних результатів [61].

Ішемічне пошкодження після гіпотермічної МП призводить до вивільнення гістонів з порушених клітин, включаючи позаклітинні гістони H2A, H2B, H3 та H4. Після індукції ішемії гістони вивільняються з клітин, що відмирають, у позаклітинний простір та функціонують як DAMP. Ретроспективне дослідження 309 нирок донорів після зупинки кровообігу було проведено для вивчення позаклітинних гістонів у перфузаті нирок: вимірювали рівні гістону H3 через 1, 2 та 4 години після гіпотермічної МП. Вища концентрація H3 у перфузаті була пов'язана з ВФТ (одновимірне ВШ = 3,071; 95% ДІ, 1,588-5,941; багатовимірне ВШ = 2,433; 95% ДІ, 1,253-4,723). При порівнянні двох груп пацієнтів з концентраціями гістону H3 вище та нижче медіани, аналіз Каплана-Мейєра виявив значну різницю у виживаності НТ на користь нижчих концентрацій. Зокрема, показники виживання через 1 та 5 років були значно вищими в групі з нижчим рівнем H3 (через 1 рік – 84% проти 72%; через 5 років – 79% проти 66%) [10].

Wang Z. з колегами описали різноманітні метаболічні зміни в перфузаті, залежно від віку донорів, часу холодової ішемії. В рідині для консервації були ідентифіковані білки, що пов'язані зі структурним компонентом цитоскелету, інгібіторною активністю енодопептидази серинового типу, інгібіторною активністю пептидази, організацією клітинних компонентів або біогенезом, а також морфогенезом клітинних компонентів. Так, значне підвищення рівня  $\alpha$ -глюкози та цитрату на тлі значного зниження рівня таурину та бетаїну в перфузаті корелювало з ВФТ, спостерігалось збільшення кількості протейнів, задіяних у класичних каскадах комплексу, та зниження рівня ліпідного метаболізму [62].

van Balkom B.W.M. з колегами дослідили в рідині для консервації лептин, періостин, GM-CSF, інгібітор активатора плазміногену-1, OPN та два клінічні параметри (індекс маси тіла реципієнта (ІМТ) та тривалість діалізу, розрізняли нормальную функцію НТ та ВФТ. Модель прогнозування, заснована на лептині, GM-CSF та ІМТ реципієнта, показала AUC 0,89. Рідина для консервації нирок донора містить біомаркери, які разом з інформацією про ІМТ реципієнта, здатні спрогнозувати короткострокову функцію НТ після трансплантації [63].

Zhao S. з колегами запропонували методику прогнозування ВФТ, визначаючи час холодової ішемії, анамнез цукрового діабету у донора, рівень ІЛ-2 у донора та рівень термінального креатиніну

у донора (AUC 0,867) для системи прогнозування. Дана модель рекомендована для прогнозування ВФТ. Оскільки, ІЛ-2 бере участь у процесі пошкодження нирок, то може бути потенційним маркером пошкодження донорського органа [64].

Інтеграція біомаркерів, машинне навчання та вплив на результат трансплантації є найперспективнішими майбутніми напрямками досліджень щодо виявлення маркерів якості донорської нирки. Низка робіт показує, що мультибіомаркерні моделі (комбінації NGAL, KIM-1, ІЛ-18, CXCL10, клінічних характеристик донора, часу холодової ішемії, параметрів перфузії) мають кращу прогностичну здатність щодо ГПН та ранньої функції НТ, ніж поодинокі показники [65].

Таблиця 2

### Маркери оцінки якості донорської нирки, що визначаються в перфузаті [2, 10, 12].

Лактат	Низький рівень в перфузаті є ознакою відновлення метаболізму та кращої життєздатності органа
Лактатдегідрогеназа (ЛДГ, LDH):	Високий рівень ЛДГ є індикатором значного клітинного ушкодження і є сильним предиктором первинної нефункції трансплантата або тяжкої ВФТ
KIM-1 / NGAL	Концентрація у перфузаті корелює з ризиком ВФТ
Глутатіон-S-трансфераза (GST) N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза, ГГТ, β-глюкуронідаза, β-галактозидаза:	Їх вивільнення вказує на ушкодження каналців і корелює з підвищеним ризиком ВФТ
Аденозинтрифосфат (АТФ)	Низький рівень АТФ у перфузаті або тканині нирок до трансплантації є предиктором ВФТ та недостатнього енергетичного відновлення після ішемії.
Гіпурова кислота	Гіпурова кислота, пов'язана з мікробіомом та метаболічною функцією ниркових каналців. Зниження рівня може вказувати на порушення метаболічної активності каналців внаслідок ІРП.
Клітинно-вільна ДНК (cfDNA)	Високий рівень свідчить про масивну загибель клітин донорської нирки та є предиктором ВФТ
Мітохондріальна ДНК (mtDNA)	Вказує на серйозне мітохондріальне ушкодження внаслідок ішемії/реперфузії, прогнозує ВФТ
Цитокіни ( ІЛ-6, ІЛ-8)	Високі рівні у перфузаті вказують на синдром запальної відповіді у донора.
Каспази	Активация каспаз (ферментів апоптозу) в перфузаті асоціюється зі зниженням життєздатності трансплантата.
FAT/CD36	Маркер, пов'язаний із метаболічним стресом та транспортом жирних кислот. Високі рівні асоціюються з порушенням ліпідного обміну та вищим ризиком ВФТ
Продукти активації комплементу (C3a, C5b-9)	Високі рівні вказують на сильну запальну реакцію в органі, що прогнозує більш тяжке ІРП та ВФТ

Сьогодні дослідження біомаркерів все частіше інтегрують інформацію з різних платформ, таких як генотиповий аналіз однонуклеотидних поліморфізмів, епігенетичні дослідження та аналіз мРНК, мікроРНК, а також профілювання білків, пептидів, антитіл та метаболітів. Високопродук-

тивні аналізи стають більш доступними, а швидкий розвиток аналітичних методів дослідження дозволяє проводити інтегровані метааналізи різних наборів даних. Транскриптоміка преімплантатійних біоптатів показала, що транскриптомний профіль преімплантатійної біопсії донорської

нирки дозволяє виділити підпис, який асоціюється з низькою функцією НТ через 24 місяці й, відповідно, гіршим довгостроковим виживанням НТ [66]. Протеоміка донорської нирки – протеомні підписи можуть відображати ступінь хронічного ушкодження, ризик ГПН і розвитку хронічної дисфункції [12]. МікроРНК та інші не-кодуючі РНК донорської нирки, плазми або перфузату розглядаються як маркери ІПП, фіброзу, запалення [67, 68]. Протеомне дослідження перфузату з 67 парних нирок донорів після зупинки кровообігу, виявило 1716 білків, включаючи каскад комплекменту, агрегацію тромбоцитів та детоксикацію активних форм кисню. Найбільш поширеними ідентифікованими білками були комплемент С3, аполіпопротеїн А1 та ланцюг фібриногену  $\alpha$ . Одним з найпоширеніших білків був виявлений С3. Крім того, білки каскаду комплекменту (такі як С1R, С1QC, С3, С5, С7, С8A та С8G) корелювали з 12-місячною eGFR, де їхня кількість зменшувалася під час гіпотермічної МП [69].

Steinhauser С. та колеги на моделі нирок свині показали, що низка маркерів тубулярного ушкодження, ендотеліальної активації й запалення в перфузаті під час 4-годинної нормотермічної МП (наприклад, NGAL, KIM-1, IL-6) корелює з гістологічними змінами та функціональними параметрами фільтрації [70]. Faucher Q. з колегами продемонстрували, що метаболомічний профіль перфузату (амінокислоти, енергетичні метаболіти) залежить від часу консервації й може бути пов'язаний із виразністю тубулярного ушкодження та подальшою функцією НТ [71]. Огляд Ohara S та колег підсумовує, що поєднання МП з вимірюванням таких маркерів, як флавінмононуклеотид (маркер ушкодження мітохондрій), NGAL і OPN, є одним з найбільш перспективних напрямів оцінки життєздатності НТ з прогнозом посттрансплантаційних результатів [72]. Перспективним є дослідження комбінацій та панелей біомаркерів з метою виявлення оптимальної панелі для всебічної характеристики донорського органа. В дослідженні Mansour SG та колег визначалися 17 біомаркерів в сечі, зібраній під час забору органів, у донорів без ГПН. Вісім біомаркерів суттєво відрізнялися після перерахунку на креатинін сечі, причому NGAL, епітеліальний фактор росту, цистатин-С та UMOD мали найбільші статистично значущі відмінності. Однак для клінічного ГПН, що має місце під час забору органів, дев'ять біомаркерів суттєво відрізнялися: епідермальний фактор росту, NGAL, цистатин-С, MCP-1, LFABP, UMOD, IL-8, YKL-40 та IL-6. Ці зміни корелювали з ВФТ і зниженням ШКФ. Автори акцентують увагу на тому, що клінічно підтвержене ГПН та індуковане ГПН у донора відрізнялися за біомаркерами пошкодження та репарації в сечі [73].

У проспективному дослідженні Maslauskienė R. з колегами у 43 померлих донорів до трансплан-

тації оцінювали біомаркери сироватки крові та сечі: NGAL, KIM-1, IL-18 та хемокін 10 з мотивом CXCL10), для прогнозування ранньої та пізньої функції НТ. ВФТ спостерігалася у 27,6% випадків. Сироваткові концентрації IL-18 і KIM-1 та сечові NGAL і KIM-1 були предикторами ВФТ. Для прогнозування ВФТ авторами була розроблена модель, що включає IL-18 сироватки крові, KIM-1 сечі та клінічні фактори (AUROC 0,863). Вищі рівні IL-18 в сироватці крові та KIM-1 сечі у поєднанні з розширеними критеріями у донорах та довшим часом холодової ішемії передбачали ВФТ. За відсутності пошкодження ниркових каналців у біопсіях донорів з нульовим часом, вищі концентрації NGAL у сечі та сироватці крові до трансплантації були пов'язані з кращою функцією НТ через один рік після трансплантації, а NGAL сироватки крові – з функцією НТ через три роки після трансплантації. Показано, що підвищений вміст NGAL, CXCL10 і IL-18 в крові та KIM-1 у сечі донора асоціюється з вищим ризиком ГПН і нижчою функцією НТ через три роки [65]. Дослідження Vargya M. та колег систематизує результати досліджень існуючих білкових біомаркерів якості донорської нирки: NGAL і KIM-1, компоненти комплекменту (С3, С1q, С4BPA), маркери коагуляції, цитоскелетні білки, маркери тубулярного ушкодження (L-FABP, OPN) та запалення. Автори підкреслюють, що попри багатообіцяючі результати окремих робіт, жоден із маркерів ще не інтегрований у стандартизовані алгоритми прийняття рішення щодо використання органа [10].

#### Висновки:

1. Якість донорського органа є однією із ключових детермінантів ранньої й довгострокової функції трансплантата.
2. Біомаркери гострого ушкодження (NGAL, KIM-1, IL-18, CXCL10 та ін.), «ремонтні» маркери (уромодулін, остеоопонтин), омійські профілі та візуалізаційні параметри демонструють здатність краще прогнозувати пошкодження донорської нирки та пізню функцію НТ, особливо у разі використання мультипараметричних моделей прогнозу.
3. Найбільш ефективним є мультипараметричний підхід оцінки якості донорської нирки – поєднане застосування традиційних методів оцінки і прогнозування за новітніми біомаркерами.
4. Подальші дослідження мають бути спрямовані на уніфікацію методів визначення біомаркерів, створення протоколів діагностики якості донорської нирки для її прийняття/відхилення для трансплантації, формування та застосування алгоритмів оцінки виживання трансплантованої нирки.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Це дослідження не мало спеціального фінансування.

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**Л.В. Король:** збір та систематизація даних, аналіз джерел, написання основного тексту рукопису.

**І.М. Шіфріс:** збір та систематизація даних, розробка методології пошуку літератури, редагування та доопрацювання тексту.

**А.В. Шуба:** пошук літератури, аналіз джерел, підготовка ілюстративного матеріалу та таблиць.

М.О. Колесник: концептуалізація дослідження, наукове керівництво, критичне рецензування тексту та фінальне редагування рукопису.

**Література (References):**

1. Warmuzińska N, Łuczykowski K, Bojko B. A Review of Current and Emerging Trends in Donor Graft-Quality Assessment Techniques. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(3):487. doi: 10.3390/jcm11030487.
2. Kaisar M. Biomarkers of Donor Kidney Quality as Predictors of Transplantation Outcomes A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy in Transplantation Science. University of Oxford. Michaelmas Term. [Internet]. 2016; 231 p. Available from: <https://ora.ox.ac.uk/objects/uuid%3A936ce277-c330-449b-8bcc-5def80bbb6b0/files/m46dc3efa477c7f157be16cdb977f73f2?utm>.
3. Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y, et al. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2019;14:1642–1650. doi: 10.2215/CJN.05560519.
4. Von Moos S, Akalin E, Mas V, Mueller TF. Assessment of Organ Quality in Kidney Transplantation by Molecular Analysis and Why It May Not Have Been Achieved, Yet. *Front Immunol*. 2020;11:833. doi: 10.3389/fimmu.2020.00833.
5. Mezzolla V, Pontrelli P, Fiorentino M, Stasi A, Pesce F, Franzin R, et al. Emerging biomarkers of delayed graft function in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021; 35(4):100629. doi: 10.1016/j.trre.2021.100629.
6. Halloran PF, Madill-Thomsen KS, INTERLIVER study group. The molecular microscope® diagnostic system meets eminence-based medicine: A clinician's perspective. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2964–5. doi: 10.1111/ajt.15940.
7. Malyszko J, Lukaszyc E, Glowinska I, Durlik M. Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation. *Sci Rep*. 2015;5: 11684. doi: 10.1038/srep11684.
8. Ponnappan KT, Parveez MQ, Pandey CK, Sharma A, Tandon M, Jain V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and Interleukin-18 as predictors of acute kidney injury in renal transplant recipients: A pilot study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2021;32(2):355-363. doi:10.4103/1319-2442.335447.
9. Aldea PL, Rachisan AL, Stanciu BI, Picos A, Picos AM, Delean DI, et al. Stroescu R, Starcea MI, Borzan CM and Elec FI The Perspectives of Biomarkers in Predicting the Survival of the Renal Graft. *Front Pediatr*. 2022;10:869628. doi: 10.3389/fped.2022.869628.
10. Baryła M, Skrzycki M, Danielewicz R, Kosieradzki M, Struga M. Protein biomarkers in assessing kidney quality before transplantation current status and future perspectives (Review). *Int J Mol Med*. 2024;54(6):107. doi: 10.3892/ijmm.2024.5431.
11. Gäckler A, Ertasoglu O, Rohn H, Friebus-Kardash J, Ickerott PC, Witzke O, et al. Urinary Biomarkers for Cell Cycle Arrest TIMP-2 and IGFBP7 for Prediction of Graft Function Recovery after Kidney Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4169. doi: 10.3390/ijms25084169.
12. Sirolli V, Piscitani L, Bonomini M. Biomarker-Development Proteomics in Kidney Transplantation: An Updated Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5287. doi: 10.3390/ijms24065287.
13. Gupta G, Athreya A, Kataria A. Biomarkers in Kidney Transplantation: A Rapidly Evolving Landscape. *Transplantation*. 2025;109(3):418-427. doi: 10.1097/TP.0000000000005122.
14. Koo TY, Jeong JC, Lee Y, Ko KP, Lee KB, Lee S, Park SJ, et al. Pre-transplant Evaluation of Donor Urinary Biomarkers can Predict Reduced Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3076. doi: 10.1097/MD.0000000000003076.
15. Reese PP, Hall IE, Weng FL, Schröppel B, Doshi MD, Hasz RD, et al. Associations between Deceased-Donor Urine Injury Biomarkers and Kidney Transplant Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(5):1534-43. doi: 10.1681/ASN.2015040345.
16. Leng Q, Ma M, Tang Z, Jiang W, Han F, Huang Z. Assessing donor kidney function: the role of CIRBP in predicting delayed graft function post-transplant. *Front Immunol*. 2025;15:1518279. doi: 10.3389/fimmu.2024.1518279.
17. Corre M, Lebreton A. Regulation of cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP) in response

- to cellular stresses. *Biochimie*. 2024;217:3–9. doi: 10.1016/j.biochi.2023.04.003.
18. *Chen X, Jiang J, Wu X, Li J, Li S*. Plasma cold-inducible RNA-binding protein predicts lung dysfunction after cardiovascular surgery following cardiopulmonary bypass: A prospective observational study. *Med Sci Monit*. 2019; 25:3288–97. doi: 10.12659/MSM.914318 .
  19. *Han J, Zhang Y, Ge P, Dakal TC, Wen H, Tang S, et al*. Exosome-derived CIRP: An amplifier of inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1066721. doi: 10.3389/fimmu.2023.1066721.
  20. *Siskind S, Royster W, Brenner M, Wang P*. A novel eCIRP/TREM-1 pathway inhibitor attenuates acute kidney injury. *Surgery*. 2022;172:639–47. doi: 10.1016/j.surg.2022.02.003.
  21. *Rana S, Jogi MK, Choudhary S, Thakur R, Sahoo GC, Joshi V*. Unraveling the intricacies of cold-inducible RNA-binding protein: A comprehensive review. *Cell Stress Chaperones*. 2024;29(4):615–25. doi:10.1016/j.cstres.2024.07.001.
  22. *Zhang P, Bai L, Tong Y, Guo S, Lu W, Yuan Y, et al*. CIRP attenuates acute kidney injury after hypothermic cardiovascular surgery by inhibiting PHD3/HIF-1 $\alpha$ -mediated ROS-TGF- $\beta$ 1/p38 MAPK activation and mitochondrial apoptotic pathways. *Mol Med*. 2023;29(1):61. doi: 10.1186/s10020-023-00655-0.
  23. *Gifford CC, Tang J, Costello A, Khakoo NS, Nguyen TQ, Goldschmeding R, et al*. Negative Regulators of TGF- $\beta$ 1 Signaling in Renal Fibrosis; Pathological Mechanisms and Novel Therapeutic Opportunities. *Clin. Sci*. 2021;135:275–303. doi: 10.1042/CS20201213.
  24. *Cai P, Lu Z, Wu J, Qin X, Wang Z, Zhang Z, et al*. BTN3A2 Serves as a Prognostic Marker and Favors Immune Infiltration in Triple-negative Breast Cancer. *J Cell Biochem*. 2020;121(3):2643–2654. doi: 10.1002/jcb.29485.
  25. *Delrue C, Speckaert MM*. Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a Prognostic Biomarker in Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Diagnostics*. 2024;14(13):1350. doi: 10.3390/diagnostics14131350.
  26. *Driza AR, Kapoula GV, Bagos PG*. Urinary N-Acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase (uNAG) as an Indicative Biomarker of Early Diabetic Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus (T1DM, T2DM): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetology*. 2021;2(4):272–285. doi: 10.3390/diabetology2040025.
  27. *Liu X, Gong S, Ning Y, Li Y, Zhou H, He L, et al*. Urinary N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase levels predict immunoglobulin a nephropathy remission status. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):208. doi: 10.1186/s12882-023-03262-7.
  28. *Biró E, Szegedi I, Kiss C, Oláh AV, Dockrell M, Price RG, et al*. The role of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in early detection of acute kidney injury among pediatric patients with neoplastic disorders in a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):429. doi: 10.1186/s12887-022-03416-w.
  29. *Bagdasarova I, Korol L, Lavrenchuk O, Migal L*. Activity of lysosomal urine enzymes in children after acute kidney injury. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2019;3(63):31–39. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.05.
  30. *Korol LV, Migal LYa, Stepanova NM*. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis Ukr. *Biochem. J*. 2017; 89(2): 99–105. doi: 10.15407/ubj89.02.099.
  31. *Lavrenchuk O, Korol L, Migal L, Bagdasarova I*. The lysosomal urine enzymes activity in children after acute kidney injur. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(3), gfaa142.P1591. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P1591.
  32. *Mao YJ, Xu DS, Liu SD, Yan JK, Liu XL, Zhang XF, et al*. An analysis of the relationship between donor and recipient biomarkers and kidney graft function, dysfunction, and rejection. *Transpl Immunol*. 2023;81:101934. doi: 10.1016/j.trim.2023.101934.
  33. *Kaleta B*. Osteopontin and Transplantation: Where Are We Now? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2021;69(1):15. doi: 10.1007/s00005-021-00617-6.
  34. *Duque EJ, Giachelli C, Moysés RMA*. The role of osteopontin in chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2025;34(4):291–296. doi: 10.1097/MNH.0000000000001074.
  35. *Wang L, Niu X*. Immunoregulatory Roles of Osteopontin in Diseases. *Nutrients*. 2024;16(2):312. doi: 10.3390/nu16020312.
  36. *Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Pella E, Sarafidis PA, Ortiz A*. Uromodulin biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;28;39(7):1073–1087. doi: 10.1093/ndt/gfae008.
  37. *Mansour SG, Liu C, Jia Y, Reese PP, Hall IE, El-Achkar TM, et al*. Uromodulin to Osteopontin Ratio in Deceased Donor Urine Is Associated With Kidney Graft Outcomes. *Transplantation*. 2021;105(4):876–885. doi: 10.1097/TP.0000000000003299.
  38. *Kondratska OA, Grushka NG, Veshko VV, Pavlovych SI, Yanchii RI*. MULTIFUNCTIONAL ACTIVITY OF NUCLEAR PROTEIN AMPHOTERIN AND ITS ROLE IN ENDOTOXEMIA. *Fiziol Zh*. 2023;69(6):120–132. doi: 10.15407/fz69.06.120.
  39. *Shan H, Zhang X, Lin ZM, Wang XZ, Mi ZX, Wang YP, et al*. Effects of mild hypothermia on serum HMGB1 of brain-dead donors and its impact on kidney transplantation recipients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;29;99(22):e20425. doi: 10.1097/MD.00000000000020425.

40. *Blazevic N, Rogic D, Pelajic S, Miler M, Glavcic G, Ratkajec V, et al.* YKL-40 as a biomarker in various inflammatory diseases: A review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2024;15;34(1):010502. doi: 10.11613/BM.2024.010502.
41. *Puthumana J, Hall IE, Reese PP, Schröppel B, Weng FL, Thiessen-Philbrook H, et al.* YKL-40 Associates with Renal Recovery in Deceased Donor Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):661-670. doi: 10.1681/ASN.2016010091.
42. *Legare C, Caron P, Guillemette C, Mohammadi S, Breton S.* Uridine Diphosphate (UDP) Sugars Predict AKI in Cardiac Surgery Patients: FR-PO104. *J. of the Am. Society of Neph.* 2024;35(10S):10.1681/ASN.20247399rh0g. doi: 10.1681/ASN.20247399rh0g.
43. *Mederacke I, Filliol A, Affo S, Nair A, Hernandez C, Sun Q, et al.* The purinergic P2Y14 receptor links hepatocyte death to hepatic stellate cell activation and fibrogenesis in the liver. *Sci Transl Med*. 2022;14(639):eabe5795. doi: 10.1126/scitranslmed.abe5795.
44. *Zhang JZ, Shi NR, Wu JS, Wang X, Illes P, Tang Y.* UDP-glucose sensing P2Y14R: A novel target for inflammation. *Neuropharmacology*. 2023;238:109655. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109655.
45. *Lairion F, Carbia C, Chiesa IM, Saporito-Magriña C, Borda N, Lazarowski A, et al.* Uridine diphosphate glucose (UDP-G) activates oxidative stress and respiratory burst in isolated neutrophils. *Pharm (Basel)*. 2023;16(10):1501. doi: 10.3390/ph16101501.
46. *Ma M, Han F, Leng Q, Chen X, Tang Z, Zhang J, et al.* Preoperative donor urinary UDP-Glc as an independent risk factor for delayed graft function. *Front Immunol*. 2025;16:1545280. doi: 10.3389/fimmu.2025.1545280.
47. *García-Rojo E, Angulo J, El Assar M, Santos-Pérez de la Blanca R, García-Gómez B, Medina-Polo J, et al.* Oral Expression and Vascular Function in Kidney Donors Determine Graft Outcomes at Short/Mid-Term. *Cells*. 2025;14(13):1005. doi: 10.3390/cells14131005.
48. *Baboudjian M, Gondran-Tellier B, Boissier R, Ancel P, Marjollet J, Lyonnet L, et al.* An enhanced level of VCAM in transplant preservation fluid is an independent predictor of early kidney allograft dysfunction. *Front Immunol*. 2022;13:966951. doi: 10.3389/fimmu.2022.966951.
49. *Navratil P, Sahi S, Hrubá P, Ticha A, Timkova K, Viklicky O, et al.* Syndecan-1 in the Serum of Deceased Kidney Donors as a Potential Biomarker of Kidney Function. *Transplant Proc*. 2025;57(2):187-193. doi: 10.1016/j.transproceed.2024.12.031.
50. *Fallois J, Günzel A, Daniel C, Stumpf J, Busch M, Pein U, et al.* Deceased donor urinary Dickkopf-3 associates with future allograft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2025;25(3):516-530. doi: 10.1016/j.ajt.2024.09.016.
51. *Vaughan RH, Kresse JC, Farmer LK, Thézénas ML, Kessler BM, Lindeman JHN, et al.* Cytoskeletal protein degradation in brain death donor kidneys associates with adverse posttransplant outcomes. *Am J Transplant*. 2022;22(4):1073-1087. doi: 10.1111/ajt.16912.
52. *Schröppel B, Heeger P, Thiessen-Philbrook H, Hall IE, Doshi MD, Weng FL, et al.* Donor urinary C5a levels independently correlate with posttransplant delayed graft function. *Transplantation*. 2019;103(1):e29-e35. doi: 10.1097/TP.0000000000002494.
53. *Nauser CL, Farrar CA, Sacks SH.* Complement recognition pathways in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2571-2578. doi: 10.1681/ASN.2017010079.
54. *Moser MAJ, Sawicka K, Arcand S, O'Brien P, Luke P, Beck G, et al.* Proteomic analysis of perfusate from machine cold perfusion of transplant kidneys: Insights into protection from injury. *Ann Transplant*. 2017;22:730-739. doi: 10.12659/AOT.905347.
55. *Guzzi F, Knight SR, Ploeg RJ, Hunter JP.* A systematic review to identify whether perfusate biomarkers produced during hypothermic machine perfusion can predict graft outcomes in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2020;33(6):590-602. doi: 10.1111/tri.13593.
56. *Van Leeuwen LL, Spraakman NA, Brat A, Huang H, Thorne AM, Bonham S, et al.* Proteomic analysis of machine perfusion solution from brain dead donor kidneys reveals that elevated complement, cytoskeleton and lipid metabolism proteins are associated with 1-year outcome. *Transpl Int*. 2021;34(9):1618-1629. doi: 10.1111/tri.13984.
57. *Parikh CR, Hall IE, Bhangoo RS, Ficek J, Abt PL, Thiessen-Philbrook H, et al.* Associations of Perfusate Biomarkers and Pump Parameters With Delayed Graft Function and Deceased Donor Kidney Allograft Function. *Am J Transplant*. 2016;16(5):1526-39. doi: 10.1111/ajt.13655.
58. *Hosgood SA, Nicholson ML.* An Assessment of Urinary Biomarkers in a Series of Declined Human Kidneys Measured During Ex Vivo Normothermic Kidney Perfusion. *Transplantation*. 2017;101(9):2120-2125. doi: 10.1097/TP.0000000000001504.
59. *Ahmadi A, Yu J, Loza JE, Howard BC, Palma I, Goussous N, et al.* Deceased donor kidney function and branched chain amino acid metabolism during ex vivo normothermic perfusion. *Kidney Int*. 2024;106(4):712-722. doi: 10.1016/j.kint.2024.06.026.

60. Leite RRA, Leite MJr, Einicker-Lamas M, Valverde RHF, Miranda LCD, Schanaider A. Clinical outcomes prediction in kidney transplantation by use of biomarkers from hypothermic machine perfusion. *Int Braz J Urol.* 2024;50(4):470-479. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2024.0166.
61. Lin H, Bousnina K, Slagter JS, Fang Y, Cristoferi I, Garrelds IM, et al. (Pro)renin, Erythropoietin, Vitamin D and Urodilatin Release From Human Donor Kidneys During Normothermic Machine Perfusion: Predictors of Early Post-Transplant Outcome? *Clin Transplant.* 2025;39(5):e70163. doi: 10.1111/ctr.70163.
62. Wang Z, Yang H, Zhao C, Wei J, Wang J, Han Z, et al. Proton nuclear magnetic resonance (1H-NMR)-based metabolomic evaluation of human renal allografts from donations after circulatory death. *Med Sci Monit.* 2017;23:5472–5479. doi: 10.12659/MSM.905168.
63. Van Balkom BWM, Gremmels H, Ooms LSS, Toorop RJ, Dor FJMF, de Jong OG, et al. Proteins in Preservation Fluid as Predictors of Delayed Graft Function in Kidneys from Donors after Circulatory Death. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):817-824. doi: 10.2215/CJN.10701016.
64. Zhao S, Liu Y, Zhou C, Chen Z, Cai Z, Han J, et al. Prediction model of delayed graft function based on clinical characteristics combined with serum IL-2 levels. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):284. doi: 10.1186/s12882-022-02908-2.
65. Maslauskiene R, Vaiciuniene R, Trejaskovs P, Gersone G, Radzeviciene A, Bura A, et al. Deceased Kidney Donor Biomarkers: Relationship between Delayed Kidney Function and Graft Function Three Years after Transplantation. *Diagnostics.* 2024; 14(7):717. doi: 10.3390/diagnostics14070717.
66. Archer KJ, Bardhi E, Maluf DG, McDaniels J, Rousselle T, King A, et al. Pretransplant kidney transcriptome captures intrinsic donor organ quality and predicts 24-month outcomes. *Am J Transplant.* 2022;22(11):2515-2528. doi: 10.1111/ajt.17127.
67. Legaz I, Jimenez-Coll V, González-López R, Fernández-González M, Alegría-Marcos MJ, Galián JA, et al. MicroRNAs as Potential Graft Rejection or Tolerance Biomarkers and Their Dilemma in Clinical Routines Behaving like Devilish, Angelic, or Frightening Elements. *Biomedicines.* 2024;12(1):116. doi: 10.3390/biomedicines12010116.
68. Matton APM, Selten JW, Roest HP, de Jonge J, IJzermans JNM, de Meijer VE, et al. Cell-free microRNAs as early predictors of graft viability during ex vivo normothermic machine perfusion of human donor livers. *Clin Transplant.* 2020;34(3):e13790. doi: 10.1111/ctr.13790.
69. Mulvey JF, Ul Shaheed S, Charles PD, Snashall C, Lo Faro ML, Sutton CW, et al. Perfusate proteomes provide biological insight into oxygenated versus standard hypothermic machine perfusion in kidney transplantation. *Ann Surg.* 2023;278(5):676–682. doi: 10.1097/SLA.0000000000006046.
70. Steinhäuser C, Yakac A, Markgraf W, Kromnik S, Döcke A, Talhofer P, et al. Assessing Biomarkers of Porcine Kidneys under Normothermic Machine Perfusion—Can We Gain Insight into a Marginal Organ? *Int J Mol Sci.* 2024;25(19):10280. doi: 10.3390/ijms251910280.
71. Faucher Q, Alarcán H, Sauvage F-L, Forestier L, Miquelestorena-Standley E, Nadal-Desbarats L, et al. Perfusate Metabolomics Content and Expression of Tubular Transporters During Human Kidney Graft Preservation by Hypothermic Machine Perfusion. *Transplantation.* 2022;106(9):1831-1843. doi: 10.1097/TP.0000000000004129.
72. Ohara SY, Chavez-Villa M, Mao S, Clendenon J, Heimbach J, Ryan R, et al. Advances in Kidney Transplant, Machine Perfusion, and Viability Markers. *Kidney and Dialysis.* 2025;5(3):37. doi: 10.3390/kidneydial5030037.
73. Mansour SG, Khoury N, Kodali R, Virmani S, Reese PP, Hall IE, et al. Clinically adjudicated deceased donor acute kidney injury and graft outcomes. *PLoS One.* 2022;17(3):e0264329. doi: 10.1371/journal.pone.0264329.



## 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

doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.10

Vira V. Zlatkina<sup>1</sup>, Andriy O. Nesen<sup>2</sup>, Nadiia V. Demikhova<sup>3,4</sup>

### Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the context of cardiorenal-metabolic comorbidity. Part 1: Pathophysiology and key clinical studies

<sup>1</sup>V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Sumy State University, Sumy, Ukraine

<sup>4</sup>Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia

Citation:

Zlatkina V, Nesen A, Demikhova N. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the context of cardiorenal-metabolic comorbidity. Part 1: Pathophysiology and key clinical studies. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;4(88):88-97. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.10.

**Abstract.** *This article is the first in a series of reviews on modern concepts of nephroprotection within the cardiorenal–metabolic continuum and the pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. It summarizes the pathophysiological mechanisms linking arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, ischemic heart disease, and obesity into an integrated system of metabolic and vascular injury. Key drivers of target organ damage include insulin resistance, glucotoxicity, lipotoxicity, oxidative stress, systemic inflammation, endothelial dysfunction, and glomerular hemodynamic instability, forming a self-perpetuating cycle that accelerates renal and cardiac decline.*

*The review outlines molecular and cellular mechanisms of nephroprotection mediated by SGLT2 inhibition–restoration of tubuloglomerular feedback, reduction of intraglomerular pressure, modulation of energy metabolism through a ketone shift, attenuation of oxidative stress and inflammation, and inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system. The role of oxidative stress biomarkers such as 8-oxo-2'-deoxyguanosine is highlighted as a potential tool for early diagnosis and therapy monitoring.*

*Particular attention is given to adipose tissue dysfunction, adipokine imbalance, and sarcopenic obesity as contributors to insulin resistance and vascular aging. Against this background, SGLT2 inhibitors emerge not only as pharmacological agents but as metabolic modulators capable of restoring kidney–heart–vessel–metabolism interactions. Understanding these unified mechanisms forms the basis for personalized therapeutic strategies and sets the stage for the second part of this review, focused on multi-omics approaches to individualized organ protection.*

**Key words:** *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, cardiorenal-metabolic comorbidity, chronic kidney disease, heart failure, insulin resistance, oxidative stress, personalized therapy.*

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

© Vira V. Zlatkina, Andriy O. Nesen, Nadiia V. Demikhova, 2025.

Correspondence should be addressed to Vira V. Zlatkina: [v.zlatkina@karazin.ua](mailto:v.zlatkina@karazin.ua)

#### Article history:

Received August 30, 2025

Received in revised form  
October 07, 2025

Accepted October 10, 2025



© Златкіна В. В., Несен А. О., Деміхова Н. В., 2025

УДК: 616.61-036.12+616.12-008.46+616.379-008.64]:616-06

Віра Владиславівна Златкіна<sup>1</sup>, Андрій Олексійович Несен<sup>2</sup>,  
Надія Володимирівна Деміхова<sup>3,4</sup>

## Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу в контексті кардіоренально-метаболічної коморбідності. Частина 1: основи патофізіології та ключові клінічні дослідження

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

<sup>3</sup>Сумський державний університет, м. Суми, Україна

<sup>4</sup>Талліннський технологічний університет, м. Таллінн, Естонія

**Резюме.** Стаття є першою частиною серії оглядів, присвячених сучасним уявленням про нефропротекцію в контексті кардіоренально-метаболічної коморбідності та плейотропні ефекти інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (iSGLT2). У цій частині систематизовано патофізіологічні основи кардіоренально-метаболічного континууму, який поєднує артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2-го типу, хронічну хворобу нирок, ішемічну хворобу серця та ожиріння в єдину систему взаємопов'язаних механізмів. Основними чинниками ураження органів-мішеней є інсулінорезистентність, глюко- та ліпотоксичність, оксидативний стрес, системне запалення, ендотеліальна дисфункція та гемодинамічна нестабільність клубочкової мікроциркуляції, які формують замкнене коло, що прискорює прогресування ниркової та серцевої недостатності.

В огляді висвітлено молекулярні та клітинні механізми нефропротекції, зумовлені дією інгібіторів SGLT2: відновлення тубулогломерулярного зворотного зв'язку, зниження внутрішньоклубочкового тиску, модифікація енергетичного метаболізму через кетонівий «зсув», зменшення оксидативного стресу та запалення, а також пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Окремо розглянуто роль біомаркерів оксидативного стресу, зокрема 8-оксо-2'-дезоксигуанозину, як потенційного інструмента ранньої діагностики уражень органів-мішеней і моніторингу ефективності терапії.

Особливу увагу приділено дисфункції жирової тканини, дисбалансу адипокінів та саркопенічному ожирінню як чинникам інсулінорезистентності та судинного старіння. На цьому тлі інгібітори SGLT2 розглядаються не лише як фармакологічні засоби, а й як метаболічні модифікатори, здатні відновлювати функціональну взаємодію між нирками, серцем, судинами та метаболізмом. Розуміння єдності цих механізмів формує основу персоналізованих терапевтичних стратегій і закладає підґрунтя для другої частини огляду, присвяченої мультиомним підходам до індивідуалізованого захисту органів.

**Ключові слова:** інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), кардіоренометаболічна коморбідність, хронічна хвороба нирок, серцева недостатність, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, персоналізована терапія.

**Вступ.** Сучасна епоха охорони здоров'я характеризується безпрецедентним зростанням поширеності неінфекційних захворювань, які утворюють складний та взаємопов'язаний комплекс патологічних станів [1, 2]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2), хронічна хвороба нирок (ХХН), серцева недостатність (СН), артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння перетворилися з окремих нозологій на компоненти глобальної пандемії, яка вражає сотні мільйонів людей по всьому світу [3]. За прогнозами, до 2025 року очікують, що 1,5 мільярда

людей у світі страждатимуть на артеріальну гіпертензію, а поширеність ожиріння з 1990 року зростає більш ніж удвічі і до 2030 року сягне 1 мільярда осіб [1, 2]. Тягар цих захворювань виходить далеко за межі їхньої індивідуальної клінічної маніфестації. Їхнє поєднання в одного пацієнта не просто сумує ризику, а створює синергетичний ефект, що призводить до катастрофічного прискорення прогресування кожного зі станів та значного погіршення прогнозу [1, 2].

Ця тісна взаємодія патофізіологічних механізмів отримала назву «кардіоренального метаболічного синдрому» [4]. В його основі лежить порочне коло, де метаболічна дисфункція (інсулінорезистентність та ожиріння) ініціює й підтримує системне запалення, оксидативний стрес та гемодинамічні порушення [5]. Ці процеси, у свою чергу, призводять до ураження органів-мішеней — серця (гіпертрофії, фіброзу, СН), нирок (гіперфільтрації,

Віра Златкіна  
v.zlatkina@karazin.ua

альбумінурії, зниження функціональних показників) та судин (дисфункції ендотелію, атеросклерозу), що ще більше поглиблює вихідні метаболічні розлади [1, 2], роблячи терапевтичне втручання складним завданням.

Протягом десятиліть терапевтичні стратегії були зосереджені на лікуванні кожного компонента кардіонефрометаболічних розладів окремо: антигіпертензивні препарати — для контролю тиску, статини — для корекції дисліпідемії, гіпоглікемічні засоби — для управління глікемією. Однак такий підхід часто виявлявся недостатнім для розриву порочного кола. Поява класу інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (iSGLT2), або гліфлозинів, ознаменувала собою фундаментальний зсув у цій парадигмі [6].

Спочатку розроблені як препарати для контролю глікемії за ЦД2, гліфлозини продемонстрували в ході великомасштабних клінічних досліджень несподівано потужні та послідовні органопротективні ефекти, які виходили далеко за межі їхньої протидіабетичної дії [7]. З'ясувалося, що їхня здатність знижувати ризик прогресування ХХН, госпіталізацій з приводу СН та серцево-судинної смерті не залежить від ступеня зниження рівня глікованого гемоглобіну [6]. Цей феномен вказує на те, що ключові переваги iSGLT2 опосередковані не стільки глікемічним контролем, скільки глибоким та комплексним метаболічним «перепрограмуванням» організму [6]. Вони впливають на фундаментальні патофізіологічні процеси, які лежать в основі кардіоренального метаболічного синдрому, такі як енергетичний метаболізм клітин, запалення, фіброз та гемодинаміка [5]. Це призвело до перепозиціонування iSGLT2 як «агентів для багатьох захворювань», що значно підвищило їхню клінічну цінність та актуальність для систем охорони здоров'я [8].

Таким чином, узагальнення сучасних даних про патофізіологічні механізми кардіоренального метаболічного континууму, системне запалення, оксидативний стрес та метаболічну дисфункцію дозволяє зрозуміти, що саме ці універсальні процеси лежать в основі ураження органів-мішеней у пацієнтів із поєднаними серцево-судинними, нирковими та метаболічними захворюваннями. У цьому контексті інгібітори SGLT2 постають не лише як гіпоглікемічні засоби, а як унікальні метаболічні модифікатори, здатні впливати на ключові ланки патологічного континууму [9]. Саме тому поглиблене вивчення їхніх плейотропних ефектів є необхідним кроком для розкриття патофізіологічних основ нефропротекції та побудови персоналізованих терапевтичних стратегій.

**Мета** огляду: систематизувати та критично узагальнити сучасні дані щодо iSGLT2 у контексті нефропротекції за кардіоренальної метаболічної коморбідності; інтегрувати їх з ключовими патофізіологічними ланками (інсулінорезистентністю, запаленням, оксидативним стресом, дисфункцією

ендотелію) та окреслити перспективи персоналізації терапії.

**Патофізіологічний континуум: від метаболічної дисфункції до органного ураження.** Клінічні переваги нових терапевтичних класів стають посправжньому зрозумілими лише тоді, коли їх можна пов'язати з фундаментальними патофізіологічними механізмами, які лежать в основі захворювання. У цьому контексті особливої ваги набувають дослідження, що фокусуються на молекулярних детермінантах ураження органів-мішеней за коморбідної патології.

Попередні дослідження продемонстрували прогностичну значущість маркера оксидативного пошкодження ДНК, 8-оксо-2'-дезоксигуанозину (8-OHdG) [10], та підвищення рівня прозапального цитокіну, фактора некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ), у пацієнтів з коморбідністю АГ та ЦД2 і окреслюють ключові патологічні процеси, які призводять до пошкодження нирок та судин [11].

Розуміння нефропротективних ефектів інгібіторів SGLT2 неможливе без глибокого аналізу того патофізіологічного ландшафту, на якому вони діють. Кардіоренальний метаболічний синдром є континуумом, який починається з фундаментальних порушень на клітинному рівні і через низку взаємопов'язаних каскадів призводить до клінічно значущого ураження органів. Окрім класичних механізмів, все більше уваги приділяється новим шляхам, таким як фероптоз, порушення аутофагії та дисбіоз кишкової мікробіоти тощо, які також роблять свій внесок у цей складний процес [5].

**Центральна роль інсулінорезистентності та ліпотоксичності.** В основі метаболічного синдрому лежить інсулінорезистентність — стан, за якого клітини-мішені (передусім у печінці, скелетних м'язах та жировій тканині) втрачають чутливість до нормального рівня інсуліну [4]. Це призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, яка на початкових етапах підтримує еуглікемію, але з часом виснажує  $\beta$ -клітини підшлункової залози, що веде до маніфестації ЦД2 [12].

Паралельно з порушенням вуглеводного обміну розвивається дисрегуляція метаболізму ліпідів. Інсулінорезистентність у жировій тканині призводить до неконтрольованого ліполізу та вивільнення великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК) у кровотік [4]. Надлишок ВЖК перевищує здатність жирової тканини до їх депонування та окислювальну здатність м'язів, що призводить до їх ектопічного накопичення в нежирових тканинах, таких як печінка, серце, підшлункова залоза та нирки — ліпотоксичності, яка має руйнівні наслідки для клітин [13]. Накопичення проміжних продуктів ліпідного обміну (діацилгліцеролів, керамідів) порушує внутрішньоклітинну передачу інсулінового сигналу, посилюючи інсулінорезистентність, та індукує мітохондріальну дисфункцію, апоптоз та запалення [5].

Яскравим клінічним проявом ліпотоксичності є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка є не лише печінковим компонентом метаболічного синдрому, а й незалежним фактором ризику розвитку ХХН та серцево-судинних захворювань [14, 15]. Таким чином, глюко- та ліпотоксичність створюють токсичне мікросередовище, що запускає каскад подальших патологічних процесів.

**Дисфункція жирової тканини та системне запалення.** З фізіологічної точки зору жирову тканину розглядають не як пасивне сховище енергії, а як активний ендокринний орган, який секретує численні біологічно активні речовини — адипокіни [15]. У здоровому стані вона виробляє переважно протизапальні та інсуліносенсibiliзуючі адипокіни, зокрема адипонектин. Однак за ожиріння, особливо вісцерального, відбувається гіпертрофія та гіперплазія адипоцитів, що призводить до локальної гіпоксії, інфільтрації імунними клітинами (в основному макрофагами) та розвитку хронічного системного запалення низького ступеня [3].

Запалення кардинально змінює секреторний профіль жирової тканини. Відбувається зсув у бік продукції прозапальних адипокінів, таких як лептин, резистин, та прозапальних цитокінів, зокрема TNF- $\alpha$  та інтерлейкіну-6 (IL-6) [3]. Рівень протизапального адипонектину, навпаки, значно знижується. Цей дисбаланс адипокінів має системні наслідки [3, 15]: підвищення рівня лептину та зниження адипонектину сприяють розвитку інсулінорезистентності в печінці та м'язах; прозапальні цитокіни безпосередньо пошкоджують ендотелій судин, клітини ниркових клубочків (подоцити) та каналців, активують фібробласти, стимулюючи процеси фіброзу; дисбаланс адипокінів також негативно впливає на скелетні м'язи, сприяючи втраті м'язової маси та сили — саркопенії.

У пацієнтів з НАЖХП спостерігають не лише очікуване збільшення жирової маси (на 30,2–35,2%), але й значне зменшення м'язової маси (на 17,4–29,1%) [15], що вказує на формування особливо несприятливого фенотипу «саркопенічного ожиріння». Цей стан є не простою сумою двох патологічних процесів, а синергетичним явищем. Зменшення м'язової маси знижує загальну метаболічну активність та здатність організму утилізувати глюкозу, що ще більше посилює інсулінорезистентність. Це, у свою чергу, сприяє подальшій ліпотоксичності та прогресуванню НАЖХП, замикаючи порочне коло.

На тлі системного прозапального стану організм намагається активувати ендогенні контррегуляторні механізми. Одним з таких механізмів є продукція протизапального цитокіну інтерлейкіну-37 (IL-37) з родини IL-1 [16]. Цей цитокін є потужним природним супресором вродженої та адаптивної імунної відповіді, який пригнічує продукцію TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 [17]. Дослідження показують складну динаміку його рівня у пацієнтів з хворо-

бами нирок. За діабетичної хвороби нирок (ДХН) його експресія в сироватці та тканинах нирок може бути значно зниженою, що корелює з тяжкістю протеїнурії, зниженням функції нирок та ступенем фіброзу [18]. Це може свідчити не просто про наявність запалення, а про виснаження ендогенних захисних механізмів, що є маркером декомпенсації та переходу до незворотних змін. Навпаки, в інших популяціях пацієнтів з ХХН, наприклад, на гемодіалізі, рівень IL-37 може бути компенсаторно підвищеним, але, ймовірно, недостатнім для повного контролю над потужним запальним процесом [3]. Ця складна динаміка підкреслює важливість балансу між про- та протизапальними системами в патогенезі ураження нирок.

**Оксидативний стрес як універсальний механізм ушкодження.** Гіперглікемія та надлишок ВЖК створюють ідеальні умови для надмірного утворення активних форм кисню (АФК) — високореактивних молекул, які пошкоджують клітинні структури [19]. Основними джерелами АФК у цьому контексті є:

- *мітохондріальний дихальний ланцюг* — «перевантаження» мітохондрій субстратами (глюкозою, ВЖК) призводить до «витоку» електронів та їхньої взаємодії з киснем з утворенням супероксид-аніону [5];
- *активація NADPH-оксидази (NOX)* — гіперглікемія та прозапальні цитокіни активують ферментні комплекси NOX, що є потужними генераторами АФК у клітинах судин та нирок [20];
- *глюкозооксидація* та утворення кінцевих продуктів глікування (англ. advanced glycation end products, AGEs) — неферментативна реакція глюкози з білками та ліпідами призводить до утворення AGEs, які, взаємодіючи зі своїми рецепторами (англ. receptor for AGE, RAGE), стимулюють запалення та продукцію АФК [21].

Надлишок АФК перевищує потужність антиоксидантних систем організму (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази), що призводить до стану, відомого як оксидативний стрес [19]. Дія АФК призводить до перекисного окислення ліпідів клітинних мембран, окислювальної модифікації білків, що порушує їхню функцію, та пошкодження нуклеїнових кислот.

Особливо чутливою до оксидативного пошкодження є ДНК. Одним з найбільш вивчених продуктів окислення ДНК є 8-ОНдГ. Його рівень у плазмі крові та сечі відображає інтенсивність оксидативного стресу в організмі. Попередні дослідження переконливо продемонстрували, що у пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу рівень 8-ОНдГ є значимо підвищеним і має прогностичну цінність щодо розвитку серцево-судинних ускладнень [10]. Це підкреслює роль оксидативного стресу як ключового медіатора ураження органів-мішеней у відповідній популяції пацієнтів.

**Гемодинамічні порушення та ниркова мікроциркуляція.** На додаток до метаболічних та запальних порушень, ключову роль у прогресуванні ураження нирок відіграють гемодинамічні фактори [5]. У нормі нирковий кровотік та тиск усередині клубочків підтримуються на стабільному рівні завдяки механізму тубулогломерулярного зворотного зв'язку (ТГЗЗ). Спеціалізовані клітини щільної плями (macula densa) в дистальному каналці реагують на концентрацію хлориду натрію в сечі та, відповідно, регулюють тонус приносячої (аферентної) артеріоли клубочка.

За цукрового діабету 2 типу експресія та активність котранспортерів SGLT2 у проксимальних каналцях підвищується, що призводить до надмірної реабсорбції глюкози та натрію. Внаслідок цього до macula densa надходить менше натрію, що хибно інтерпретується як зниження перфузійного тиску. У відповідь запускається сигнал, який викликає розширення аферентної артеріоли [6]. Одночасна з цим активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) призводить до вазоконстрикції й звуження виносячої (еферентної) артеріоли та збільшення швидкості клубочкової фільтрації (гіперфільтрації) [6].

Хоча на ранніх стадіях гіперфільтрація може здаватися сприятливим явищем, у довгостроковій перспективі вона є вкрай руйнівною. Підвищений гідростатичний тиск та механічне розтягнення викликають пошкодження та втрату подоцитів, порушення цілісності фільтраційного бар'єру (що призводить до альбумінурії) та запускають процеси склерозу та фіброзу клубочків [5]. Таким чином, внутрішньоклубочкова гіпертензія є центральним гемодинамічним механізмом, яка веде до невпинного прогресування діабетичної хвороби нирок.

**Інгібітори SGLT2: еволюція доказової бази та сучасні клінічні настанови.** Поява інгібіторів SGLT2 кардинально змінила підходи до лікування пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом [6]. Ця зміна була зумовлена не лише теоретичними припущеннями й даними експериментальних досліджень, а й потужною доказовою базою, отриманою в серії великомасштабних РКД, результати яких швидко знайшли відображення в провідних міжнародних клінічних настановах [7].

**Ландшафт ключових клінічних досліджень.** Еволюція доказової бази для iSGLT2 є унікальним прикладом того, як дослідження, спочатку сплановані для підтвердження безпеки, виявили безпрецедентні переваги, що призвело до проведення нових РКД, спеціально розроблених для вивчення органопротекції.

Початкові дослідження серцево-судинних наслідків (англ. cardiovascular outcome trials, CVOTs), такі як EMPA-REG OUTCOME (емпагліфлозин), CANVAS Program (канагліфлозин) та DECLARE-

TIMI 58 (дапагліфлозин), було проведено на пацієнтах з ЦД2 та високим серцево-судинним ризиком [22–24]. Їхньою основною метою було довести, що ці препарати не підвищують ризик серцево-судинних подій. Проте результати перевершили всі очікування: було продемонстровано не лише безпеку, а й значне зниження комбінованих серцево-судинних кінцевих точок, зокрема серцево-судинної смерті та, що найважливіше, госпіталізацій з приводу СН [25]. Крім того, у всіх трьох дослідженнях було відзначено значне уповільнення прогресування ниркових ускладнень.

Ці несподівані, але послідовні результати стали поштовхом для проведення спеціалізованих ниркових та кардіологічних досліджень. CREDENCE (канагліфлозин) було першим РКД, спеціально розробленим для оцінювання ниркових наслідків у пацієнтів з ЦД2 та ХХН [6, 26]. Його було достроково зупинено через очевидну ефективність і продемонстровано зниження ризику первинної ниркової кінцевої точки (термінальної стадії ХХН, подвоєння креатиніну або ниркової смерті) на 34 %.

Наступним кроком стали дослідження, які розширили популяцію пацієнтів. DAPA-HF (дапагліфлозин) та EMPEROR-Reduced (емпагліфлозин) продемонстрували вражаюче зниження ризику серцево-судинної смерті та погіршення СН у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду, причому цей ефект був однаковим як у пацієнтів з ЦД2, так і без нього [7] sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2. Це стало першим переконливим доказом того, що переваги гліфлозинів не залежать від наявності діабету.

Остаточне підтвердження універсальності нефропротективних механізмів було отримано в дослідженнях DAPA-CKD (дапагліфлозин) та EMPA-KIDNEY (емпагліфлозин) [6]. Ці РКД включили широку популяцію пацієнтів з ХХН (з альбумінурією та без неї, з різною етіологією захворювання), близько третини з яких не мали цукрового діабету. Обидва дослідження показали значне зниження ризику первинної комбінованої ниркової кінцевої точки (стійкого зниження рШКФ, термінальної стадії ХХН або серцево-судинної чи ниркової смерті) [6]. Ці результати остаточно закріпили статус iSGLT2 як фундаментального класу препаратів для лікування ХХН, незалежно від її причини.

Цей шлях від досліджень безпеки до доведення органопротекції в широких популяціях демонструє не просто розширення показань, а фундаментальний зсув у розумінні лікування ЦД2 та його ускладнень (табл. 1).

Таблиця 1

## Ключові рандомізовані клінічні дослідження інгібіторів SGLT2

Акронім дослідження	Препарат	Кількість пацієнтів	Ключові критерії включення	Первинна ниркова кінцева точка	Первинна серцево-судинна кінцева точка	Основний результат
EMPA-REG OUTCOME [27, 28]	Емпагліфлозин (empagliflozin)	7 020	ЦД2, встановлене ССЗ	Композитна (подвоєння креатиніну, ТСХН, ниркова смерть)	3-точковий MACE (СС смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт)	↓ 39 % (ниркова); ↓ 14 % (MACE); ↓ 38 % (СС смерть)
CANVAS Program (CANVAS + CANVAS-R) [29, 30]	Канагліфлозин (canagliflozin)	10 142	ЦД2, високий СС ризик	Прогресування альбумінурії, ↓ 4 0% рШКФ, ТСХН, ниркова смерть	3-точковий MACE	↓ 40 % (ниркова); ↓ 14 % (MACE)
DECLARE-TIMI 58 [31, 32]	Дапагліфлозин (dapagliflozin)	17 160	ЦД2, встановлене ССЗ або множинні фактори ризику	Композитна (↓ ≥ 40 % рШКФ, ТСХН, ниркова смерть)	MACE (ко-первинна); СС смерть або ГСН (ко-первинна)	↓ 47 % (ниркова); ↓ 17 % (СС смерть, ГСН)
CREDESCENCE [33]	Канагліфлозин (canagliflozin)	4 401	ЦД2, ХХН (рШКФ 30–90, САК > 300 мг/г)	Композитна (подвоєння креатиніну, ТСХН, СС, ниркова смерть)	СС смерть, ІМ, інсульт, ГСН	↓ 30 % (ниркова)
DAPA-CKD [34, 35]	Дапагліфлозин (dapagliflozin)	4 304	ХХН (рШКФ 25–75, САК ≥ 200 мг/г), з чи без ЦД2	Композитна (стійке ↓ ≥ 50 % рШКФ, ТСХН, СС і ниркова смерть)	СС смерть, ГСН	↓ 39 % (ниркова)
EMPA-KIDNEY [36, 37]	Емпагліфлозин (empagliflozin)	6 609	ХХН (рШКФ 20–45 або рШКФ 45–90 з САК ≥ 200 мг/г), з чи без ЦД2	Прогресування ХХН (ТСХН, стійке ↓ рШКФ до < 10, стійке ↓ ≥ 40 % рШКФ, ниркова смерть) або СС смерть	ГСН, СС смерть	↓ 28 % (ниркова, СС смерть)
DAPA-HF [38, 39]	Дапагліфлозин (dapagliflozin)	4 744	СН зі зниженою ФВ (≤ 40 %), з чи без ЦД2	-	Погіршення СН або СС смерть	↓ 26 % (первинна точка)
EMPEROR-Reduced [40, 41]	Емпагліфлозин (empagliflozin)	3 730	СН зі зниженою ФВ (≤ 40 %), з чи без ЦД2	-	СС смерть або ГСН	↓ 25 % (первинна точка)

Скорочення: ЦД2, цукровий діабет 2 типу; ССЗ, серцево-судинне захворювання; ХХН, хронічна хвороба нирок; рШКФ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>); САК, співвідношення альбумін/креатинін (мг/г); MACE, великі несприятливі серцево-судинні події; ІМ, інфаркт міокарда; СС, серцево-судинна; ГСН, госпіталізація з приводу серцевої недостатності; ТСХН, термінальна стадія хронічної хвороби нирок; ФВ, фракція викиду.

Якщо раніше підхід був «глюкоцентричним», то тепер він став «органопротективним». Клінічні настанови відреагували на ці дані, рекомендуючи призначення iSGLT2 на основі наявності ХХН або СН незалежно від вихідного рівня глікованого гемоглобіну [8]. Таким чином інгібітори SGLT2 еволюціонували від «препаратів для діабету, які також допомагають ниркам» до «препаратів для нирок та серця, які також знижують рівень глюкози», що кардинально змінює підхід до вибору терапії для мільйонів пацієнтів у всьому світі [8].

**Синтез рекомендацій провідних міжнародних товариств.** Результати проведених РКД було швидко інтегровано в клінічні настанови провідних професійних організацій, сформувавши глобальний консенсус щодо ролі iSGLT2 [8].

Цілий ряд ініціатив (англ. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI; Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) у своїх оновлених настановах з лікування діабету за ХХН (2020 ... 2024) рекомендує iSGLT2 як терапію першої лінії для пацієнтів з ЦД2 та ХХН з рШКФ

$\geq 20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [42]. Важливо, що ця рекомендація базується на доведених ниркових та серцево-судинних перевагах, а не на потребі в глікемічному контролі. Після публікації DAPA-CKD та EMPA-KIDNEY ці рекомендації були поширені і на пацієнтів з ХХН без діабету [7].

*Американська асоціація діабету* (англ. American Diabetes Association, ADA) у своїх щорічних «Стандартах медичної допомоги за діабету» рекомендує іSGLT2 пацієнтам з ЦД2 та встановленою ХХН або СН для зниження ризику прогресування захворювання та серцево-судинних подій незалежно від вихідного рівня HbA1c або використання метформіну [43].

*Європейське товариство кардіологів* (англ. European Society of Cardiology, ESC) у своїх настановах з лікування серцевої недостатності рекомендує іSGLT2 (дапагліфлозин, емплагліфлозин) як фундаментальну терапію для всіх пацієнтів з клінічними симптомами СН незалежно від наявності ЦД2 для зниження ризику госпіталізацій та смерті [44–48].

Таким чином, існує міждисциплінарний консенсус (нефрологів, ендокринологів, кардіологів) щодо пріоритетного використання іSGLT2 у широкій популяції пацієнтів з кардіоренальною метаболічною патологією [8].

**Нерозв'язані питання та напрямки майбутніх досліджень.** Незважаючи на значний прогрес, залишається низка важливих питань, що потребують подальшого вивчення:

- *довгострокові наслідки хронічного кетозу* – хоча помірне підвищення рівня кетонів, індуковане іSGLT2, вважається сприятливим, довгострокові ефекти цього стану на різні органи та системи потребують подальшого моніторингу;
- *вплив на мікробіом кишечника* – з'являється все більше даних про те, що мікробіом кишечника та його метаболіти, такі як триметиламіноксид (англ. trimethylamine oxide, TMAO), відіграють важливу роль у патогенезі кардіоренальних захворювань [49], і необхідно дослідити, як іSGLT2 впливають на склад та функцію мікробіому і чи опосередковується частина їхніх ефектів через цю вісь;
- *комбінована терапія* – інгібітори SGLT2 є частиною комплексної терапії і важливо вивчити їхню взаємодію з іншими сучасними класами препаратів, такими як агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) та нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (фінеренон) [1, 2]; дослідження їхнього сукупного метаболомного ефекту може виявити синергетичні механізми та допомогти у розробці найбільш раціональних комбінацій для максимальної органопротекції [50].
- *застосування у хворих на ХХН V та за ініціації діалізу* – хоча у настановах, зокрема KDIGO 2024, розширено показання для ініціації терапії до

рШКФ  $< 20$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> (а у дослідженні EMPA-KIDNEY включено невелику кількість пацієнтів з рШКФ 15–20 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>), залишається прогалина у даних щодо ініціації лікування у пацієнтів з рШКФ нижче 20 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>. Важливим кроком у клінічній практиці стала рекомендація продовжувати терапію, навіть якщо рШКФ падає нижче 20 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, аж до моменту початку ниркової замісної терапії (НЗТ). Однак, питання доцільності застосування іSGLT2 у пацієнтів, які вже отримують НЗТ (гемодіаліз або перитонеальний діаліз), є однією з ключових невирішених проблем. Більшість великих РКД виключали цю популяцію, і традиційною була думка про припинення терапії, оскільки їхній гемодинамічний та глюкозуричний ефекти значно знижуються або нівелюються. Проте, цей погляд наразі зазнає кардинального перегляду. Зростає розуміння того, що переваги гліфлозинів у пацієнтів на діалізі можуть бути опосередкованими не нирковими, а прямими метаболічними та кардіальними механізмами, такими як зниження запалення, оксидативного стресу, регуляція аутофагії та зменшення рівнів внутрішньоклітинного натрію та кальцію в кардіоміоцитах [51]. Ці метаболічні ефекти можуть забезпечувати кардіопротекцію незалежно від функції нирок. Декілька клінічних досліджень вже проводяться для оцінки серцево-судинних наслідків у пацієнтів на гемодіалізі, а застосування при перитонеальному діалізі описується як «багатообіцяючий рубіж» [51]. Дослідження безпеки та ефективності в цій популяції найвищого ризику, враховуючи також фармакокінетичні особливості (наприклад, виведення препарату під час сесії діалізу), є критичним напрямком майбутніх досліджень.

Розв'язання цих питань дозволить не лише глибше зрозуміти механізми дії іSGLT2, а й оптимізувати їхнє застосування, наблизивши нас до ери справді персоналізованої та високоефективної нефро- та кардіопротекції.

### Висновки:

1. Інгібітори SGLT2 здійснили справжню революцію в лікуванні пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом. Переконалива доказова база, отримана в серії знакових рандомізованих клінічних досліджень, та їхня подальша імплементація в провідні міжнародні клінічні настанови беззаперечно закріпили за ними статус фундаментальної терапії. Їхня доведена здатність уповільнювати прогресування хронічної хвороби нирок, знижувати ризик госпіталізацій з приводу серцевої недостатності та серцево-судинної смерті поширюється на широку популяцію пацієнтів, включаючи осіб без цукрового діабету, що свідчить про універсальність їхніх захисних механізмів.

2. Результати огляду обґрунтовують важливість інтеграції знань, отриманих на різних рівнях, від фундаментальних досліджень молекулярних механізмів до великомасштабних клінічних випробувань. Роботи, які ідентифікували ключові патофізіологічні мішені, такі як оксидативний стрес та системне запалення, у пацієнтів з коморбідною патологією, надають раціональне обґрунтування для клінічних переваг, що спостерігаються завдяки застосуванню інгібіторів SGLT2. Це демонструє, як глибоке розуміння «проблеми» на молекулярному рівні дозволяє повною мірою оцінити ефективність терапевтичного «розв'язання».
3. Майбутнє нефропротекції безсумнівно лежить у площині персоналізованої медицини. Подальший розвиток та застосування мультиоміксних технологій, включаючи метаболоміку, фармакогеноміку та фармакометабологію, дозволить ідентифікувати біомаркери

для прогнозування індивідуальної відповіді на лікування. Це дасть змогу стратифікувати пацієнтів, обирати для них найбільш оптимальні терапевтичні стратегії та моніторити їхню ефективність у реальному часі, забезпечуючи максимальну нефро- та кардіопротекцію для кожного конкретного пацієнта.

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

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

**Інформація про внесок авторів.**

**V. V. Zlatkina:** Conception and design of the review, drafting of the manuscript;

**A. O. Nesen:** Interpretation of clinical aspects, drafting of the manuscript, and critical revision.

**N. V. Demikhova:** Bibliometric analysis, literature search, manuscript drafting, and preparation.

## References:

1. Parvanova A, Reseghetti E, Abbate M, Ruggenenti P. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension – Part 1: Mechanisms. *Clin Kidney J.* 2023;17(1):sfad282. doi: 10.1093/ckj/sfad282.
2. Parvanova A, Abbate M, Reseghetti E, Ruggenenti P. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension - Part 2: Treatments. *Clin Kidney J.* 2025;18(3):sfaf035. doi: 10.1093/ckj/sfaf035.
3. Demikhova N, Kuts L, Bokova S, Merisalu E, Vlasenko O. Diagnostic and therapeutic potential of interleukin-37 in kidney diseases: A mini-review. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis [Internet].* 2025;2[86]:90–7. doi: 10.31450/ukrjnd.2(86).2025.09.
4. Lee S-H, Park S-Y, Choi CS. Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15–37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280.
5. Zhang H, Wang K, Zhao H, Qin B, Cai X, Wu M, et al. Diabetic kidney disease: from pathogenesis to multimodal therapy—current evidence and future directions. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1631053. doi: 10.3389/fmed.2025.1631053.
6. Bae J. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: Evolving evidence and clinical application. *Diabetes Metab J.* 2025;49(3):386–402. doi: 10.4093/dmj.2025.0220.
7. Madero M, Chertow GM, Mark PB. SGLT2 inhibitor use in chronic kidney disease: Supporting cardiovascular, kidney, and metabolic health. *Kidney Med.* 2024;6(8):100851. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100851.
8. SGLT2 inhibitors market size, competitors & forecast to 2030 [Internet]. Global Industry Analysts, Inc. 2025;177 p. Report ID:6071392. Available from: <https://www.researchandmarkets.com/reports/6071392/sglt2-inhibitors-global-strategic-business>.
9. Natale P, Tunncliffe DJ, Toyama T, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, et al. Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;5(5):CD015588. doi: 10.1002/14651858.CD015588.pub2.
10. Chiorcea-Paquim A-M. 8-oxoguanine and 8-oxo-deoxyguanosine biomarkers of oxidative DNA damage: A review on HPLC-ECD determination. *Molecules.* 2022;27(5):1620. doi: 10.3390/molecules27051620.
11. Sabitha S, Hegde SV, Agarwal SV, Delna N, Pillai A, Shah SN, et al. Biomarkers of oxidative stress and their clinical relevance in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Cureus.* 2024;16(8):e66570. doi: 10.7759/cureus.66570.
12. Zlatkina V, Karaya O, Yarmish N, Shalimova A. Trigger mechanisms in insulin resistance and diabetes mellitus development. *VP.* 2019;2019(3):7. doi: 10.20517/2574-1209.2019.03.
13. Nassir F. NAFLD: mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules.* 2022;12(6):824. doi: 10.3390/biom12060824.

14. *Neri CR, Scapaticci S, Chiarelli F, Giannini C.* Liver steatosis: A marker of metabolic risk in children. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4822. doi: 10.3390/ijms23094822.
15. *Pivtorak K, Fedzhaga I, Pivtorak N, Vozniuk L, Klekot O.* Fat and muscle components of body weight and their relationship with the concentration of serum adipokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Wiad Lek.* 2022;75(5 pt 2):1289–94. doi: 10.36740/WLek202205210.
16. *Qin Y-F, Ren S-H, Shao B, Qin H, Wang H, Li G-M, et al.* The intellectual base and research fronts of IL-37: A bibliometric review of the literature from WoSCC. *Front Immunol.* 2022;13:931783. doi: 10.3389/fimmu.2022.931783.
17. *Su Z, Tao X.* Current understanding of IL-37 in human health and disease. *Front Immunol.* 2021;12:696605. doi: 10.3389/fimmu.2021.696605.
18. *Huang G, Li M, Tian X, Jin Q, Mao Y, Li Y.* The emerging roles of IL-36, IL-37, and IL-38 in diabetes mellitus and its complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2022;22(10):997–1008. doi: 10.2174/1871530322666220113142533.
19. *Pin ÁLP, Moreira MDM, Usuño MVR, Cajape MAP.* Avances tecnológicos en el laboratorio clínico para la evaluación de la función renal en pacientes diabéticos e hipertensos. *Revista Veritas de Difusión Científica.* 2025;6(2):4514–52. doi: 10.61616/rvdc.v6i2.850.
20. *Kračun D, Lopes LR, Cifuentes-Pagano E, Pagano PJ.* NADPH oxidases: redox regulation of cell homeostasis and disease. *Physiol Rev.* 2025;105(3):1291–428. doi: 10.1152/physrev.00034.2023.
21. *Sun J, Wei N, Yu C, Li C, Li W, Sun X, et al.* Natural polysaccharides: The potential biomacromolecules for treating diabetes and its complications via AGEs-RAGE-oxidative stress axis. *Int Immunopharmacol.* 2024;143(Pt 2):113426. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113426.
22. *Ansar F, Azzam A, Zafar U, Ahmed S, Ghauri FK, Khan AM, et al.* Empagliflozin and cardiovascular outcomes: A systematic review of randomized controlled trials in populations with diabetes and heart failure. *Cureus.* 2025;17(8):e90150. doi: 10.7759/cureus.90150.
23. *Minami T, Kameda A, Terauchi Y.* An evaluation of canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(16):2087–94. doi: 10.1080/14656566.2021.1939675.
24. *Mani S, Balasubramanian A, Veluswami K, Rao S, Aggarwal S.* Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors and cardiovascular outcomes: A review of literature. *Cureus.* 2024;16(7):e63796. doi: 10.7759/cureus.63796.
25. *Park S, Jeong HE, Lee H, You SC, Shin J-Y.* Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with post-discharge outcomes in patients with acute heart failure with type 2 diabetes: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):191. doi: 10.1186/s12933-023-01896-3.
26. *Chaudhry K, Karalliedde J.* Chronic kidney disease in type 2 diabetes: The size of the problem, addressing residual renal risk and what we have learned from the CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 5:25–34. doi: 10.1111/dom.15765.
27. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
28. Boehringer Ingelheim. A Phase III, Multicentre, International, Randomised, Parallel Group, Double Blind Cardiovascular Safety Study of BI 10773 (10 mg and 25 mg Administered Orally Once Daily) Compared to Usual Care in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Increased Cardiovascular Risk. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2016 Apr. Report ID: NCT01131676. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01131676>.
29. *Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Sept;6(9):691–704. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
30. Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ-28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2018 Nov. Report ID: NCT01032629. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01032629>.
31. *Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
32. *Wang SV.* Replication of the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Diabetes Trial in Healthcare Claims. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 July. Report ID: NCT04215523. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04215523>.
33. Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 Dec. Report ID: NCT02065791. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02065791>.
34. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov);

- 2021 June. Report ID: NCT03036150. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036150>.
35. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou F-F, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):274–82. doi: 10.1093/ndt/gfz290.
  36. Boehringer Ingelheim. A Multicentre International Randomized Parallel Group Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial of EMPAgliflozin Once Daily to Assess Cardio-renal Outcomes in Patients With Chronic KIDNEY Disease. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2025 June. Report ID: NCT03594110. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03594110>.
  37. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
  38. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 Aug. Report ID: NCT03036124. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036124>.
  39. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context*. 2020;9:2019-11–3. doi: 10.7573/dic.2019-11-3.
  40. Boehringer Ingelheim. A Phase III Randomised, Double-blind Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Once Daily Empagliflozin 10 mg Compared to Placebo, in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFREF). [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 Apr. Report ID: NCT03057977. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03057977>.
  41. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326–36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
  42. 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):S117–314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
  43. Summary of revisions: Standards of care in diabetes - 2025. *Diabetes Care* [Internet]. 2024;48(1 Suppl 1):6–13. doi: 10.2337/dc25-SREV.
  44. Correction to: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2024;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad613.
  45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627–39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
  46. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
  47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
  48. Cinar T, Saylik F, Cicek V, Pay L, Khachatryan A, Alejandro J, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on right ventricular function in heart failure patients: Updated meta-analysis of the current literature. *Kardiol Pol*. 2024;82(4):416–22. doi: 10.33963/v.phj.100199.
  49. Su J-Q, Wu X-Q, Wang Q, Xie B-Y, Xiao C-Y, Su H-Y, et al. The microbial metabolite trimethylamine N-oxide and the kidney diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1488264. doi: 10.3389/fcimb.2025.1488264.
  50. Tobe SW, Bajaj HS, Tangri N, Jain R, Pham T, Beaudin V, et al. Chronic kidney disease in diabetes: A clinical practice guideline. *Can J Diabetes*. 2025;49(2):73–86.e14. doi: 10.1016/j.cjcd.2025.01.004.
  51. Stepanova N. SGLT2 inhibitors in peritoneal dialysis: a promising frontier toward improved patient outcomes. *Ren Replace Ther*. 2024;10:5. doi: 10.1186/s41100-024-00523-5.



## Рецензія на монографію

**М.О.Колесника**

## «Основи трансплантаційної нефрології»

З того часу, як трансплантація нирки (ТН) була вперше успішно проведена доктором Джозефом Мюрреєм у 1954 році, відбулися значні зміни в трансплантології та імунології, що дозволило покращити підбір пари донор-реципієнт.

Збільшення кількості пацієнтів з ХХНВ, яким необхідна ТН, потребує максимально якісного медичного забезпечення на кожному етапі: до, під час та після операції. Ведення кандидатів на ТН, реципієнтів та живих донорів згодом стає дедалі складнішим, оскільки наукові та клінічні досягнення дозволяють проводити трансплантацію пацієнтам, які раніше ніколи б не стали реципієнтами.

Успішний розвиток ТН неможливий без трансплантаційної нефрології. Трансплантаційна нефрологія - це складова нефрології, яка включає відбір потенційних реципієнтів і донорів, ведення посттрансплантаційного періоду, а також координацію лікування з іншими спеціалістами.

В Україні до цього часу питання трансплантаційної нефрології навіть не обговорювались, пацієнтами після ТН займалися самі трансплантологи, сімейні лікарі, терапевти, що знижувало якість лікування реципієнтів.

Пересаджена нирка – хвора нирка і потребує кваліфікованого спостереження та лікування і, звичайно, у цьому основну роль мають відігравати нефрологи, проте більшість із них не мають для цього професійної підготовки. Слід врахувати факт, що кількість реципієнтів нирки в Україні збільшується і найближчим часом їх буде понад 10000, природно, як і в багатьох країнах, порушується питання про субспеціальність – трансплантаційний нефролог, який готуватиме хворого на ХХНВ до ТН та вести реципієнта після неї.

У зв'язку з цим видання монографії М.О.Колесника «Основи трансплантаційної нефрології» дуже своєчасне. Ця монографія, фак-

тично підручник з трансплантаційної нефрології, в якій досвідчений нефролог описує всі етапи ТН, починаючи з підготовки пацієнта та відбору пацієнтів на ТН і до ускладнень, що виникають у період функціонування трансплантата.

Автор докладно описує етапи обстеження майбутнього реципієнта, це стосується насамперед серцево-судинної системи, метаболічних порушень, ускладнень тривалого діалізу та інше на підставі чого можливе прогнозування результату трансплантації, визначення показань до ТН. Детально висвітлена проблема донорства нирки з акцентом на причини, які можуть унеможливити забір нирки.

У розділі «Трансплантаційна імунологія» викладено основи імунології, без знань яких неможливо проводити адекватну імуносупресивну терапію, діагностувати та лікувати імунологічні ускладнення після ТН. Докладно описані НЛА типування реципієнтів, поняття крос-мачу, гострого і хронічного відторгнення.

У наступному розділі сформульовані загальні принципи імуносупресивної терапії на всіх етапах трансплантації та посттрансплантаційного періоду, наведено методики індукційної та підтримувальної терапії.

У розділі «Трансплантаційна морфологія» підкреслюється значущість біопсії трансплантата для діагностики причин дисфункції, звертається увага на інформативність нульової біопсії, як біопсії порівняння для визначення морфологічної динаміки за період життя трансплантата. На жаль, немає морфологічної картини циклоспоринової нефротоксичності, а саме ця патологія – одна з основних причин втрати трансплантата у віддалені терміни та діагностується лише за допомогою морфологічних досліджень. У розділі докладно описано сучасну Банф класифікацію патології трансплантата. Автор

посилається на іноземні джерела, хоча у вітчизняній літературі досить багато статей, присвячених морфологічному моніторингу пересаженої нирки (Т.Н.Ніконенко, А.С.Траїлін).

У розділі «Трансплантаційна біохімія» докладно висвітлено біохімічні процеси в організмі реципієнта, особливо ішемічно-реперфузійні пошкодження, які визначають подальшу долю ТН. У розділі також обговорюються проблеми порушення коагуляції, запальні процеси, метаболічні порушення. Пропонуються біохімічні маркери контролю функції трансплантата. Проте автор не приділив уваги динаміці нефрину і падоцину, які інформують про ступінь пошкодження падоцитів. Не менш важливою була б інформація про гомоцистеїн, як фактор, що сприяє підвищенню ризику тромбозу і прогресу атеросклерозу. Немає даних стосовно вітаміну D.

У розділі «Відторгнення трансплантованої нирки» автори докладно описали патогенез, клініку відторгнення та сучасні методи профілактики та лікування відторгнення. Розділ дає нефрологу основні поняття про варіанти відторгнення, важливість своєчасної діагностики та вибору методу лікування. Автор докладно описує практично всі можливі варіанти лікування відторгнення, включаючи плазмаферез, та звертає увагу на необхідність правильного вибору методу залежно від варіанту відторгнення.

У сьомому розділі описується складна проблема – ТН у разі АВО несумісності донора та реципієнта. Наведено сучасні протоколи підготовки реципієнта до такого варіанта трансплантації.

У розділі, присвяченому моніторингу після ТН, наведені основні параметри, які слід контролювати протягом усього періоду функціонування трансплантата.

У розділі «Пізнні хірургічні ускладнення після трансплантації нирки в практиці нефролога» наводяться відомості про найпоширеніші ускладнення, природно, що ранні ускладнення – це доля хірургів, але можливий розвиток пізніх ускладнень і про це повинні знати і вміти діагностувати трансплантаційні нефрологи.

Пострансплантаційним гломерулярним патологіям присвячено наступний розділ. Описано частоту рецидиву первинних хвороб нирки реципієнта, з них найчастіше, до 30%, фокально-гломе-

рулярний склероз. Автор наводить протоколи можливого лікування рецидивів патології нирки.

У 11 розділі докладно представлені практично всі варіанти можливих інфекційних ускладнень в різні періоди життя трансплантата, з них найбільш небезпечні вірусні інфекції і насамперед цитомегаловірусна інфекція. Наведено протоколи профілактики та лікування інфекційних ускладнень.

Розділ «Терапевтичні мішені подовження функціонування трансплантованої нирки» присвячений вкрай актуальній проблемі: причинам відстроченої функції ТН і насамперед ішемічно-реперфузійним пошкодженням. Для трансплантаційного нефролога важливо знати ці причини, вміти діагностувати, лікувати, що може гарантувати тривалість функціонування трансплантата.

В останньому розділі обговорюються проблеми, як бути з нефункціонуючим трансплантатом – продовжити імуносупресію і залишити ТН чи видалити її. Для правильного рішення необхідно розуміти причину втрати функції ТН: рецидив первинної патології, неопластичний процес або фінал відторгнення. Тактика різна – продовжити імуносупресію, видалити трансплантат або розглянути його як стороннє тіло, що не впливає на стан реципієнта. У випадках рецидиву патології та неопластичного процесу трансплантат видаляють.

Монографія М.О.Колесника «Основи трансплантаційної нефрології» фактично дорожня карта для трансплантаційного нефролога, охоплює практично всі питання, пов'язані з трансплантацією нирки та подальшим спостереженням за реципієнтом. Потрібно чітко усвідомлювати, що пересажена нирка – хвора нирка, що вимагає кваліфікованого спостереження нефролога для своєчасної діагностики ускладнень та лікування. На жаль, нефрологи майже не знайомі з цими проблемами. Ці додаткові знання нефрологи зможуть отримати з цієї монографії.

Слід зазначити, що монографія піднімає ряд організаційних проблем: хто готуватиме трансплантаційних нефрологів, у яких лікувальних закладах вони мають працювати та які їх функціональні обов'язки.

Сподіваюсь, що монографія дасть початок новому етапу розвитку спеціалізованої медичної допомоги хворим на ХХН загалом та із застосуванням ТН зокрема.

*Академік О.С.Ніконенко*

## 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 грамотною з точки зору англійської мови та повністю відповідати україно/російськомовній назві за змістом.

**Установа.** Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому реєстрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

**Реферат** (якщо робота оригінальна) має бути структурованим: мета, матеріали і методи, результати, висновки. Реферат має повністю відповідати змісту роботи, **обсяг тексту не менше 1 800 знаків** (з пропусками). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно, але з таким самим обсягом.

Англійська версія резюме статті за змістом і структурою (Aim, Methods, Results, Conclusions) повністю відповідає україно/російськомовній.

**Ключові слова.** Необхідно вказати ключові слова — від 3 до 10 для індексування статті в пошукових системах. Ключові слова повністю відповідають українською/російською та англійською мовою. Для вибору ключових слів англійською використовують тезаурус Національної медичної бібліотеки США (Medical Subject Headings — MeSH).

**Текст статті** (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки.

**Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.**

#### **Розкриття потенційних конфліктів інтересів**

Автори повинні розкривати всі відносини або інтереси, які можуть мати прямий або потенційний вплив чи надати упередженість в роботі. Хоча автор, можливо, не відчуває, що існує який-небудь конфлікт, розкриття відносин і інтересів забезпечує більш повний і прозорий процес, що призводить до точної і об'єктивної оцінки роботи.

Усвідомлення реального або передбачуваного конфлікту інтересів — це перспектива, на яку мають право читачі. Це не означає, що фінансові відносини з організацією, яка спонсорувала дослідження або компенсацію, отриману за консультаційну роботу є недоречними.

Приклади потенційних конфліктів інтересів, які прямо або побічно пов'язані з дослідженням, можуть включати, але не обмежуються наступним:

- Наукові гранти від фінансових агентств (прохання надати дані про спонсора дослідження та номер гранту)
- Гонорари за виступи на симпозиумах
- Фінансова підтримка участі в симпозиумах
- Фінансова підтримка освітніх програм
- Зайнятість або консультації
- Підтримка з боку спонсора проекту
- Посада в консультативній раді або раді директорів або в інших відносинах управління
- Кілька філій
- Фінансові відносини, наприклад, пайову участь або інвестиційний інтерес
- Права інтелектуальної власності (наприклад, патенти, авторські права і роялті від таких прав)
- Утримання чоловіка і / або дітей, які можуть мати фінансовий інтерес до роботи

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті переконання, які можуть вплинути на ваше дослідження.

Відповідальний автор збирає форми розкриття конфлікту інтересів від усіх авторів. В авторській співпраці, де допускаються формальні угоди про представництво, для відповідного учасника досить підписати форму розкриття від імені всіх авторів.

#### **Приклади розкриття інформації**

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

Конфлікт інтересів: автор А отримав дослідні гранти від компанії А. Автор В отримав гонорар доповідача від компанії X і володіє акціями в компанії Y. Автор С є членом комітету Z.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

**Подяка.** Авторі можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не її авторами.

Інформація про внесок кожного учасника (і осіб, зазначених у розділі “подяка”).

**Приклад:** О.С. Іванов — концепція та дизайн дослідження, І.П. Петров — аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

Автори висловлюють подяку (Прізвище І. Б.) за оформлення ілюстрацій.

**Список літератури.** У бібліографії (пристатейному списку літератури) кожне джерело зазначають з нового рядка під порядковим номером. Вимоги до оформ-

лення літературних джерел за Vancouver style детально представлено на сайті журналу. **Після кожного джерела ОBOB'ЯЗКОВИМ є додавання його інтернет адреси** (<https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/22>).

Перед відправкою автори мають здійснити **самоперевірку тексту наукової статті** на:

1. **Плагіат.** Україно та російськомовні тексти статті перевіряють на плагіат за допомогою програми eTXT Антиплагиат <https://www.etxt.ru/antiplagiat>, що є необхідною умовою для передачі статті для подальшого рецензування. Рівень індивідуальності дослідження має бути не нижчий 80%.
2. Науковий стиль викладення матеріалу.
3. Тавтологію – повторювання у тексті.
4. Універсальність викладення матеріалу (читабельність). Текст статті має легко та просто сприйматися, не бути переобтяженим аббревіатурами, спеціальною вузькопрофільною термінологією або такою, що не набула міжнародної адаптації. Речення мають бути простими, лаконічними і нести завершений зміст.
5. Кількість посилань на статті та наукові матеріали з ідентифікатором DOI (не менше 80 %).
6. Відповідність вимогам видання.

### **ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:**

1. Використовують у реченнях «зайві» слова і вирази. Усього зайвого треба уникати. Керуйтеся правилом: «Якщо слово з речення можна викинути і при цьому зміст не втрачено – слово треба викинути». Це саме стосується і більших за обсягом фрагментів тексту.
2. Не вірно вказують одиниці виміру. Системні одиниці виміру системи СІ наводять без крапки (м, г, га, моль), а нестандартизовані одиниці – за скороченнями.

3. Треба розрізняти символи «—», «-» та «-». Перший із них у рукописах не використовують.
4. Більшість редакторських правок обумовлені невірним вживанням слів «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі».
5. У статтях не використовують вирази «на протязі» – заміняємо «протягом», «найбільш потужний» – «найпотужніший», «при» – «у разі» і т. п.
6. Зайве використання слова «було». Треба уникати слова «було»: без нього, зазвичай, зміст речення не зміниться.
7. Скорочення наукових термінів у статті треба звести до мінімуму.
8. Назви таблиць і рисунків (та примітки до них) повинні бути «вичерпними». Читач не повинен додатково перечитувати «Матеріал і методи досліджень» або назву роботи, щоб розібратися у змісті таблиці чи рисунка.
9. Статті найчастіше відхиляються редколегією через відсутність статистичного опрацювання первинних даних (загальні вимоги до фахових публікацій).
10. Не рекомендовано вживати в тексті пасивний залог: «проби відбиралися», замість цього – «проби відбирали»; «дослідження здійснювалися» – «дослідження здійснили».
11. Якщо виникають питання щодо оформлення чи представлення певних даних у статті – можна брати зразок останнього номеру журналу.
12. Відсутня можливість редагування рисунків, таблиць, формул, наведених у роботі. Необхідно надати редакції змогу їх редагувати, тобто не використовувати нестандартні програми.

**Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.**

**У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.**