

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

- PEDIATRIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS PRESENTING WITH ACUTE KIDNEY INJURY: A CASE REPORT AND MANAGEMENT CHALLENGES**
T. Budnik, O. Mukvich, I. Knyazkova, N. Dyachenko, L. Abramova 3
- СПОНТАННА СУБКАПСУЛЯРНА ГЕМАТОМА НИРКИ НА ТЛІ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ФЕНОМЕНУ PAGE KIDNEY З УСПІШНИМ КОНСЕРВАТИВНИМ ВЕДЕННЯМ**
В. Джур, Н. Степанова 12

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- PREGNANCY-STRATIFIED IL-1 β AND IL-17A SERUM LEVELS IN WOMEN WITH RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS: AN EXPLORATORY ANALYSIS OF IL-1 β AND IL17A POLYMORPHISMS**
R. T. Al-Muswie, R. S. Nuhair, M. A. Chayan, H. J. Hami 17
- DIAGNOSTIC VALUE OF RENAL SCINTIGRAPHY IN DETECTING EARLY KIDNEY ALLOGRAFT COMPLICATIONS**
M. Nechaiev 25
- MINERAL-AXIS HETEROGENEITY IN EARLY ACUTE KIDNEY INJURY: A CROSS-SECTIONAL CLUSTERING ANALYSIS**
O. M. Ramadhan, B. A. Al-Mshhdani, Q. Z. Khalaf 35
- ПРОФІЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ У ДІТЕЙ В УКРАЇНІ (2001-2025 РОКИ)**
С. Фоміна, І. Багдасарова, О. Лавренчук 42

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA IN NEPHROTIC SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGICAL INSIGHTS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES**
M. Cherska, V. Zlatkina, L. Kuts, K. Taraniuk, O. Demikhov, et al. 54
- ADVANCES IN BIOMARKER-BASED ASSESSMENT OF KIDNEY INJURY IN PEDIATRIC NEPHROTIC SYNDROME: A NARRATIVE REVIEW**
H. Liezhentsev, I. Burlaka, I. Bagdasarova, Z. Olena 66
- MICRORNAS AS BIOMARKERS OF KIDNEY DAMAGE IN ONCONEPHROLOGY PATIENTS**
L. Korol, M. Kolesnyk, I. Shuba 75
- ІНГІБІТОРИ НАТРІЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПУ В КОНТЕКСТІ КАРДІОРЕНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНОЇ КОМОРБІДНОСТІ. ЧАСТИНА 2: МЕТАБОЛОМІЧНІ АСПЕКТИ НЕФРОПРОТЕКЦІЇ**
В. Златкіна, А. Несен, Н. Деміхова 94

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ 101



Національний нирковий фонд України

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (89) 2026

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор: Колесник Микола Олексійович

Заступник головного редактора: Степанова Наталя Михайлівна

Відповідальний секретар: Козлюк Надія Іванівна

Редакційна колегія:

Бурлака Євгенія Анатоліївна

Деміхова Надія Володимирівна

Дріянська Вікторія Євгенівна

Дудар Ірина Олексіївна

Зуб Лілія Олексіївна

Король Леся Вікторівна

Сагалеви́ч Андрій Ігорович

Стаховський Едуард Олександрович

Сусли Олександр Богданович

Фоміна Світлана Петрівна

Alper Alp

Jolanta Malyszko

Francesco P. Schena

Vladimir Tesar

Christoph Wanner

Andrzej Więcek

Засновник — Національний нирковий фонд України

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

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

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

Індексація журналу:

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

Видається за наукової підтримки Національного ниркового фонду України.

Рекомендовано до друку Науковою радою Національного ниркового фонду України (протокол № 1 від 25.02.2026 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 01.03.2026. Підписано до друку 10.03.2026
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 11,2. Замовлення № 109326

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», 2026



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

№ 1 (89) 2026

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

Editor-in-chief:

Mykola Kolesnyk

Deputy Editor:

Natalia Stepanova

Executive secretary:

Nadiia Kozliuk

Editorial Board :

Alper Alp
 Ievgeniia Burlaka
 Nadiia Demikhova
 Victoria Driyanska
 Iryna Dudar
 Svitlana Fomina
 Lesya Korol
 Jolanta Malyszko

Andriy Sahalevych
 Francesco P. Schena
 Eduard Stakhovsky
 Oleksandr Susla
 Vladimir Tesar
 Christoph Wanner
 Andrzej Więcek
 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 with the scientific support of the Kidney Foundation of Ukraine

Recommended for publication by the Academic Council of the National Kidney Foundation of Ukraine (Protocol № 1 dated February 25, 2026).

Edition 500 copies

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

Put in a set on March 01, 2026. **Signed to print** March 10, 2026.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. Conventionally printed sheets 11,2. Order № 100326

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, 2026



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

doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.01

T. Budnik¹, O. Mukvich², I. Knyazkova³, N. Dyachenko², L. Abramova³

Pediatric granulomatosis with polyangiitis presenting with acute kidney injury: A case report and management challenges

¹National Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

²State Educational Institution «All-Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

³Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Citation:

Budnik T, Mukvich O, Knyazkova I, Dyachenko N, Abramova L. Pediatric granulomatosis with polyangiitis presenting with acute kidney injury: A case report and management challenges. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;1(89):3-11. doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.01.

Abstract. *Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a rare ANCA-associated vasculitis in children, often characterized by severe multisystem involvement and diagnostic challenges. We report a case of a 17-year-old female evaluated at the Department of Pediatric Rheumatology and Autoinflammatory Diseases of the SI "Academician Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine" (Kyiv, Ukraine). The disease initially manifested with febrile fever and sinusitis with bloody-purulent discharge, followed by arthralgia and joint swelling. After temporary regression with antibiotic therapy, relapse occurred four months later with fever, hemorrhagic papular rash with necrotic lesions, dyspnea, and hemoptysis. Imaging revealed bilateral polysegmental pneumonia with 65% lung involvement. Differential diagnosis included systemic lupus erythematosus and other systemic connective tissue diseases. A tenfold elevation of anti-proteinase 3 antibodies confirmed GPA. Despite pulse methylprednisolone, cyclophosphamide, and antibiotic therapy, the patient developed rapidly progressive acute kidney injury requiring urgent renal replacement therapy. Subsequent treatment with rituximab resulted in marked clinical improvement and disease regression.*

Article history:

Received January 06, 2026

Received in revised form

February 18, 2026

Accepted February 20, 2026

This case is notable for the delayed diagnosis and fulminant renal progression requiring dialysis in a pediatric patient, highlighting the importance of early ANCA testing and timely initiation of biological therapy in refractory GPA.

Keywords: acute kidney injury, granulomatosis with polyangiitis, children, diagnostics, treatment.

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

© T. Budnik, O. Mukvich, I. Knyazkova, N. Dyachenko, L. Abramova, 2026.

Correspondence should be addressed to Tetiana V. Budnik:
budniktania8@gmail.com



© Буднік Т., Муквіч О., Князькова І., Дьяченко Н., Абрамова Л., 2026

УДК: 616.61-008.6-036.11:616.211/232-002.7]-053.6-07-08

Т. Буднік¹, О. Муквіч², І. Князькова³, Н. Дьяченко², Л. Абрамова³

Гранулематоз з поліангіїтом з розвитком гострого пошкодження нирок у дитини: клінічний випадок та труднощі ведення

¹ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ ім. Тараса Шевченка, Київ, Україна

²ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», Київ, Україна

³Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Резюме. Гранулематоз з поліангіїтом (ГПА) — рідкісний ANCA-асоційований васкуліт у дітей, що часто характеризується тяжким мультисистемним ураженням і діагностичними труднощами. Представлено клінічний випадок 17-річної пацієнтки, яка проходила обстеження у відділенні дитячої ревматології та аутозональних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна). Захворювання дебютувало фебрильною гарячкою та синуситом із кров'янистими виділеннями, з подальшим розвитком артралгій і припухлості суглобів. Після тимчасового регресу симптомів на тлі антибактеріальної терапії через чотири місяці відбувся рецидив із підвищенням температури тіла, геморагічним папульозним висипом з некротичними елементами, задишкою та кровохарканням. За даними інструментальних методів обстеження виявлено двобічну полісегментарну пневмонію з ураженням близько 65% легеневої тканини. У межах диференційної діагностики розглядали системний червоний вовчак та інші системні захворювання сполучної тканини. Десятикратне підвищення рівня антитіл до протеїнази 3 (anti-PR3) підтвердило діагноз ГПА. Незважаючи на проведення пульс-терапії метилпреднізолоном, циклофосфамідом та антибактеріальної терапії, у пацієнтки розвинулося швидкопрогресуюче гостре пошкодження нирок, що потребувало невідкладної ниркової замісної терапії. Подальше призначення ритуксимабу зумовило виражене клінічне покращення та регресію захворювання.

Представлений випадок є показовим щодо пізньої верифікації діагнозу та блискавичного прогресування ниркового ураження з необхідністю проведення діалізу в дитячому віці, що підкреслює важливість раннього визначення ANCA та своєчасного призначення біологічної терапії при рефрактерному перебігу ГПА.

Ключові слова: гостре ураження нирок, гранулематозний поліангіїт, діти, діагностика, лікування.

Introduction. Since 2011, following the recommendations of leading international rheumatological societies (ACR, ASN, EULAR), a new nomenclature has been adopted for the systemic vasculitis previously known as Wegener's granulomatosis — granulomatosis with polyangiitis (GPA). This term reflects the hallmark characteristics of the disease: the formation of granulomas and systemic inflammation of predominantly small-to-medium-sized vessels.

GPA is classified as an antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis, along with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, formerly Churg-Strauss syndrome), microscopic polyangiitis (MPA), and renal-limited necrotizing crescentic glomerulonephritis. The overlapping clinical features of these entities often complicate the differential diagnosis [1].

The incidence of GPA ranges from 2 to 12 cases per million inhabitants, with an equal distribution between men and women. In the pediatric population, the disease is exceptionally rare, occurring predomi-

nantly in girls. While the estimated annual incidence of GPA in adults is 1:100,000 (with 90% of cases reported in Caucasians), the pediatric incidence is significantly lower, at approximately 0.1:100,000 [2]. Consequently, standardized and regulated treatment regimens for children remain limited.

The etiopathogenesis of systemic vasculitis is complex and autoimmune in nature. It involves the production of ANCAs directed against proteinase 3 (PR3) in approximately 80% of GPA patients, or against myeloperoxidase (MPO) in about 10% of patients with MPA. Furthermore, antibodies to lysosomal membrane protein 2 (LAMP-2) may play a role in the pathogenesis through molecular mimicry [3].

GPA may present as a localized form, typically affecting the upper respiratory tract, or as a more severe and aggressive systemic form. Clinical manifestations depend on the specific vascular beds involved. Beyond the classic diagnostic triad — granulomatous inflammation of the upper and lower respiratory tracts and necrotizing pauci-immune glomerulonephritis associated with ANCA — the disease can also involve the central and peripheral nervous systems, skin, gastrointestinal tract, and musculoskeletal system [4].

Clinical presentation often varies depending on the disease stage and the extent of multi-organ involvement. While the clinical and laboratory features of GPA have been well-characterized in several large adult co-

Tetiana V. Budnik

budniktania8@gmail.com

horts, pediatric data remain scarce due to the rarity of the disease in childhood [5].

Renal involvement is observed in 38% to 100% of GPA cases. Renal manifestations, typically presenting as pauci-immune necrotizing glomerulonephritis, occur in 70–85% of patients at some stage of the disease. Initial laboratory and clinical signs of renal damage are present in approximately 25% of patients at disease onset. A rapidly progressive form of glomerulonephritis, characterized by a swift decline in renal function, occurs in about 28% of GPA patients. In other instances, renal involvement develops later, during the subsequent months or even years [4, 7]. Pathognomonic signs of renal damage in GPA include proteinuria, hematuria, and a decreased glomerular filtration rate (GFR).

Patients with renal insufficiency face a significantly increased risk of mortality, particularly those requiring renal replacement therapy, with mortality rates rising over time. The most critical complication of GPA is acute kidney injury (AKI). According to some reports, the incidence of AKI among hospitalized patients can reach 91.5%. Without targeted intervention, AKI rapidly progresses to end-stage renal disease (ESRD) and remains a primary cause of mortality.

The overall mortality rate for GPA is 43.5 per 1,000 person-years. During the first year following diagnosis, this rate peaks at 97.4 per 1,000 person-years before gradually declining. If left untreated, the one-year mortality rate for GPA is as high as 90% [6].

This report aims to describe and analyze a rare clinical case of GPA in a pediatric patient complicated by severe AKI.

Case presentation. In June 2023, a 17-year-old female patient was admitted to the Department of Pediatric Rheumatology and Autoinflammatory Diseases of the SI “Academician Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine.” The primary objectives of hospitalization were diagnostic verification and the determination of a therapeutic strategy. Upon admission, the patient presented with edema of the ankle, wrist, and knee joints, as well as a polymorphic rash localized on the shins, hands, elbows, forehead, and ears. Additionally, she reported a sporadic cough and severe generalized weakness.

At the time of admission, a preliminary diagnosis was established: ANCA-associated systemic vasculitis (Granulomatosis with Polyangiitis, GPA), character-

ized by an acute progressive course in the active phase (Activity Stage III). The disease activity, assessed using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), was 27 points at onset, indicating high clinical activity.

The patient's medical history revealed that six months before admission, she had developed right-sided sinusitis with bloody-purulent discharge. She was treated with amoxicillin/clavulanate (1000 mg for 5 days), which resulted in transient clinical improvement. However, one week later, she developed arthralgia in the knee joints and swelling of the ankle joints. Following a subsequent 6-day course of ciprofloxacin, the joint syndrome regressed.

In late May 2023, the patient developed a sore throat, dry cough, and a febrile temperature of 38.1°C. Despite a 5-day course of cefixime, which provided transient relief, her condition deteriorated immediately following the cessation of antibiotic therapy. Her body temperature rose to 38.6°C, accompanied by the appearance of a papular rash on the shins, hands, elbows, face, and ears, with a marked tendency toward necrotic transformation.

Chest X-ray revealed signs of bilateral pneumonia. The patient's clinical status progressively worsened, characterized by dyspnea, cough with hemoptysis, severe myalgia, and arthralgia, leading to hospitalization at a regional pediatric hospital.

Upon admission, the patient was in critical condition with a body temperature of 38.6°C, oxygen saturation (SpO₂) of 80% on room air, and a respiratory rate of 26–28 breaths per minute. Physical examination revealed a polymorphic rash with necrotic elements localized on the extremities, face, and auricles. Laboratory findings indicated a systemic inflammatory response: erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 52 mm/h and C-reactive protein (CRP) was 48 mg/L. The D-dimer level was significantly elevated at 4.66 µg/mL (normal < 0.5). Screening for tuberculosis (TBC), HSV, EBV, and CMV was negative. While SARS-CoV-2 PCR was negative and IgM was 0.297 (negative), IgG to SARS-CoV-2 was 6.884 (positive). Serological testing for autoimmune markers showed positive anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibodies at 35.71 IU/mL (normal < 20.0), while antinuclear antibodies (ANA) were negative.

The patient was initially diagnosed with severe community-acquired bilateral polysegmental pneumonia and Grade II respiratory failure (Fig. 1).

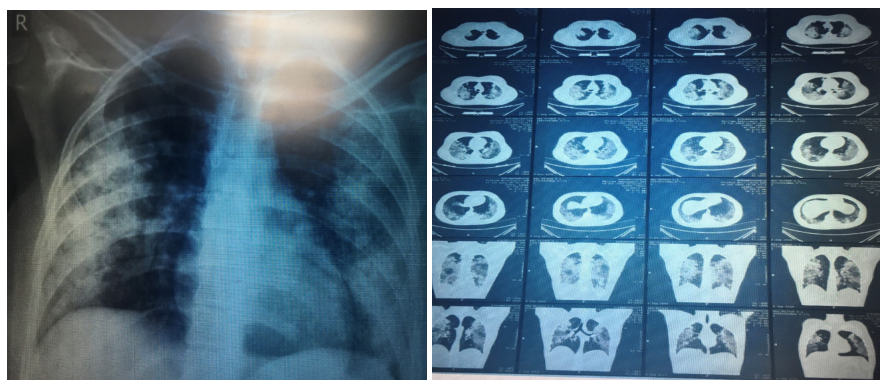


Fig. 1. Chest X-ray and CT scans of a patient with GPA. Findings demonstrate bilateral polysegmental pneumonia with an estimated total lung involvement of approximately 65%.

Radiographic findings showed homogenous opacities of medium intensity in the middle and lower lobes of both lungs, more pronounced on the right, with visible air bronchograms. The pulmonary markings were enhanced, and the hilar regions were structureless and infiltrated. High-resolution CT (HRCT) of the chest confirmed bilateral polysegmental pneumonia with approximately 65% total lung involvement. Hematological analysis revealed Grade III anemia (red blood cell count $2.6\text{--}3.0 \times 10^{12}/\text{L}$, hemoglobin 63.0–80.0 g/L). Urinalysis showed moderate erythrocyturia, mild proteinuria (0.264–0.297 g/L), and slight leukocyturia (up to 16 cells/hpf). Musculoskeletal ultrasound revealed signs of synovitis in the right ankle joint and free fluid (up to 4 mm) in the left ankle joint.

Oxygen therapy was initiated via a facial mask, maintaining oxygen saturation (SpO₂) between 94% and 99%. On June 13, 2023, the patient received a transfusion of 250 mL of leukocyte-depleted packed red blood cells (Group A (II) Rh+). On June 22, 2023, multi-drug antibiotic therapy was administered, including linezolid (600 mg IV), meropenem (1000 mg), and moxifloxacin (400 mg). A bone marrow aspiration performed on June 14, 2023, revealed a cellular marrow with a normoblastic type of hematopoiesis.

Under the administered treatment, significant clinical improvement was observed, characterized by a reduction in systemic inflammatory activity, normalization of body temperature, stable SpO₂ (95–97%), and regression of the necrotic skin rash. Follow-up chest X-rays demonstrated positive dynamics, showing a decrease in edematous and infiltrative changes. Oral glucocorticoid (GC) therapy was initiated with methylprednisolone (48 mg/day), which initially contributed to the positive clinical trend. However, the patient subsequently developed refractory vomiting (up to 10

episodes per day) with streaks of mucus and blood. Due to the clinical complexity and the need for specialized care, she was transferred to the Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology (IPAG).

Patient history. The patient was born full-term following an unremarkable first pregnancy and uncomplicated delivery, with a birth weight of 2,400 g and a length of 52 cm. She was breastfed until two months of age, followed by formula feeding. Childhood vaccinations were administered according to the national schedule without complications. Her past medical history includes varicella and seasonal acute respiratory viral infections (2–3 times per year). In 2021, she contracted COVID-19, which was complicated by a persistent subfebrile temperature for one month. In December 2022, she was diagnosed with right-sided sinusitis, followed by bilateral pneumonia in early 2023. Menarche occurred at age 12 with regular cycles. No prior surgical interventions or significant traumas were reported. Family history was notable for type 2 diabetes mellitus in the maternal grandmother.

Physical examination (Admission to the ICU). Upon admission to the Intensive Care Unit (ICU), the patient's vital signs were as follows: body temperature 36.2°C, heart rate 95 beats per minute, and blood pressure 110/70 mmHg. Anthropometric measurements included a weight of 55 kg and a height of 165 cm (Body Mass Index [BMI] 20.2 kg/m²; body surface area [BSA] 1.60 m²).

The patient's general condition was assessed as moderately severe. She presented with an asthenic physique and adequate nutritional status. Physical examination revealed pallor of the skin and a widespread maculopapular rash with necrotic elements localized on the shins, elbows, hands, forehead, and auricles (Fig. 2).



Fig. 2. Clinical appearance of a patient with GPA, demonstrating maculopapular rash with necrotic elements localized on the shins, elbow region, and auricle.

The visible mucous membranes were pink and moist; however, a solitary ulcer was noted on the buccal mucosa near the premolar teeth. The tongue was pink with a white coating. Peripheral cervical lymph nodes

were enlarged to 0.5 cm, remained painless, and were not fixed to the surrounding tissues. Muscle tone was symmetric and satisfactory.

Pulmonary percussion revealed dullness bilaterally. Upon auscultation, diminished breath sounds were noted, with crepitus present in the right lung fields. Heart sounds were clear and rhythmic. Significant swelling and deformity of the knee, ankle, wrist (radiocarpal), and interphalangeal joints were observed. The affected joints were not warm to the touch and were painless on palpation; both active and passive ranges of motion were full, with preserved joint function. The abdomen was soft and non-tender upon superficial palpation. The liver was palpable 1.5 cm below the costal margin; the spleen was not palpable. Bowel movements were regular, and no voiding dysfunction was observed.

Preliminary diagnosis. A preliminary diagnosis was established: ANCA-associated systemic vasculitis (Granulomatosis with Polyangiitis, GPA). Clinical manifestations included: Skin – Maculopapular rash with necrotic elements; Upper respiratory tract – History of right-sided sinusitis; Lower respiratory tract – Bilateral community-acquired pneumonia with Grade II respiratory failure; Renal involvement – Persistent erythrocyturia and proteinuria; Musculoskeletal system – Polyarthritis involving the knee, ankle, wrist, and interphalangeal joints; Hematological – Chronic Grade III anemia.

Differential diagnosis and laboratory evaluation. The diagnostic priority was the differential diagnosis between systemic lupus erythematosus (SLE) and other systemic connective tissue diseases (SCTDs). The comprehensive diagnostic plan included: complete blood count (CBC), biochemical profile, quantitative C-reactive protein (CRP), antistreptolysin O (ASLO), rheumatoid factor (RF), antinuclear antibodies (ANA), antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) panel, lactate dehydrogenase (LDH), serum electrolytes, throat culture, coagulogram, D-dimer, and ferritin. Additionally, antiphospholipid antibodies (APA), anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), serum immunoglobulins (IgG, IgM, IgA), urinalysis, the Nechiporenko test, 24-hour proteinuria and glucosuria, and a coprogram were performed.

Instrumental diagnostics included electrocardiography (ECG), echocardiography (Echo-KG), and ultrasound of the paranasal sinuses (ENT), kidneys, thyroid gland, and joints. Multidisciplinary consultations were conducted with an ophthalmologist, otolaryngologist (ENT), nephrologist, and dermatologist.

Laboratory investigations revealed the following significant abnormalities:

- Inflammatory markers: Persistent elevation of ESR (10–20 mm/h) and CRP (6–46 mg/L).
- Hematological profile: Grade I-II anemia with hemoglobin levels ranging from 88 to 100 g/L; ferritin elevation to 194 ng/mL.
- Hemostasis: A critical increase in D-dimer levels (exceeding 15,000 ng/mL).
- Specific biomarkers: A 10-fold increase in anti-proteinase 3 (anti-PR3) antibodies, with titers

exceeding 200 U/mL (more than 10 times the upper limit of normal).

- Urinalysis: Hematuria (erythrocyturia up to 70 cells/hpf) and proteinuria (up to 0.99 g/L).

Therapeutic intervention and clinical course. The treatment regimen was initiated with intravenous (IV) pulse therapy consisting of methylprednisolone (1000 mg daily for three consecutive days), followed by a transition to oral methylprednisolone (60 mg/day). Induction immunosuppressive therapy included IV cyclophosphamide (750 mg). Supportive and adjunctive therapy comprised broad-spectrum antibiotics (meropenem and vancomycin), antithrombotic agents (rivaroxaban 10 mg/day, subsequently increased to 15 mg/day, and enoxaparin 0.4 mL), furosemide, and IV pentoxifylline (100 mg). Additional medications included detoxification therapy, enalapril (5 mg), Lespedezaextract, mesna (for uroprotection), and omeprazole. This comprehensive approach initially led to a reduction in systemic inflammatory activity and a decline in D-dimer levels.

However, the patient's clinical status was complicated by a rapid deterioration of renal function. Laboratory monitoring revealed a significant increase in serum creatinine (up to 248 $\mu\text{mol/L}$) and urea (up to 26.5 mmol/L), alongside rising potassium levels. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) acutely declined to 27 mL/min/1.73 m². Due to the development of AKI, the patient was transferred to the Department of Intensive and Efferent Therapy for Acute Intoxications at the National Children's Specialized Hospital "OKHMATDYT" for urgent renal replacement therapy (RRT). Following a course of extracorporeal treatment, the patient's renal function parameters stabilized (creatinine 138 $\mu\text{mol/L}$, urea 13.2 mmol/L), allowing for her transfer back to the SI "IPAG named after O.M. Lukyanova NAMS" for continued management of the underlying disease.

Final diagnosis and revised therapeutic strategy. At this clinical stage, the definitive diagnosis was formulated as follows: ANCA-associated systemic vasculitis – Granulomatosis with Polyangiitis (GPA). The disease was characterized by an acute, multisystem course involving:

- Systemic symptoms: Persistent fever.
- Renal involvement: Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis.
- Dermatological: Necrotic skin rash.
- Respiratory: Upper and lower respiratory tract involvement.
- Musculoskeletal: Polyarthritis.
- Ocular: Peripheral retinal vasculitis in both eyes.

The clinical activity was assessed at 27 points on the BVAS scale (Birmingham Vasculitis Activity Score). The current status was further complicated by a history of AKI in the recovery stage.

The therapeutic regimen was intensified and included:

- Glucocorticoids: Oral methylprednisolone (40 mg/day, administered in a split dose: 24 mg at 08:00, 8 mg at 13:00, and 8 mg at 18:00).
- Biological therapy: Induction with rituximab (500 mg IV, two doses).
- Supportive care: Intravenous immunoglobulin (IVIG), antiplatelet therapy (dipyridamole 50 mg twice daily, pentoxifylline 50 mg twice daily), enalapril (5 mg), and a β -blocker (2.5 mg).
- Prophylaxis and supplementation: Trimethoprim/sulfamethoxazole (240 mg daily) for *Pneumocystis* prophylaxis, folic acid (1 mg), vitamin D3 (2000 IU/day), calcium (1000 mg/day), omeprazole (20 mg/day), omega-3 fatty acids, and B-complex vitamins.
- Ophthalmological: Topical anti-inflammatory eye drops.

The initiated treatment resulted in significant positive clinical and laboratory trends, particularly regarding renal function (Table 1).

Table 1

Trends in selected laboratory parameters and kidney function in a 17-year-old patient with GPA during the recovery phase following AKI

Date	Total Cholesterol, mmol/L	Urea, mmol/L	Total Protein, g/L	CRP, mg/L	Creatinine, μ mol/L	eGFR*, mL/min/1.73 m ²
July 14	648	14.34	60.6	3	141	42
July 18	647	12.19	54.1	9	125	48
July 24	750	12.32	65.4	4	118	51
July 31	776	8.82	62.0	8	121	49
August 03	773	8.25	62.9	5	103	58

Note: *eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) calculated using the bedside Schwartz formula for pediatric patients; CRP – C-reactive protein.

However, some metabolic instability persisted, including fluctuations toward metabolic acidosis, transient episodes of hyperkalemia, and persistent hypocalcemia (Table 2).

Table 2

Trends in blood gas and electrolyte parameters in a patient with GPA during the recovery phase following AKI

Date	pH	pCO ₂ , mmHg	pO ₂ , mmHg	Hct, %	Sodium, mmol/L	Potassium, mmol/L	iCa ²⁺ , mmol/L
July 14	7.448	40.6	25	29	137.7	4.32	1.03
July 17	7.420	47.1	21	25	139.8	3.83	0.91
July 25	7.252	55.9	22	30	143.2	5.03	0.71
July 31	7.397	42.8	29	34	142.1	5.26	0.98

Note: pCO₂ – partial pressure of carbon dioxide; pO₂ – partial pressure of oxygen; Hct – hematocrit; iCa²⁺ – ionized calcium.

The patient with GPA complicated by AKI received an intensive induction regimen consisting of the following pathogenetic therapies:

- Intravenous Pulse Cyclophosphamide: Administered at a dose of 750 mg every two weeks (3 doses), followed by a fourth dose of 750 mg after a three-week interval.
- High-Dose Glucocorticoids: Intravenous pulse therapy with methylprednisolone (1000 mg daily for three consecutive days).
- Biological Therapy: Induction with rituximab (500 mg IV, 2 doses).
- Adjuvant Immunotherapy: Intravenous immunoglobulin (IVIG) was administered to stabilize the immune response and mitigate infection risks during aggressive immunosuppression.

Discussion. The diagnosis of systemic vasculitis, including Granulomatosis with Polyangiitis (GPA), is primarily based on characteristic clinical manifestations. The “gold standard” remains histological exami-

nation, which typically reveals necrotizing small-vessel vasculitis and granulomatous inflammation characterized by the presence of multinucleated giant cells.

However, histopathological confirmation is frequently unattainable in the early stages of GPA. In patients presenting with suggestive clinical symptoms for whom a biopsy is either unfeasible or non-diagnostic, positive ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) testing is pivotal for establishing the diagnosis. ANCAs are directed against two major neutrophil enzymes: serine proteinase 3 (PR3) and myeloperoxidase (MPO). Antibodies against PR3 (anti-PR3) are virtually pathognomonic for GPA, whereas antibodies against MPO (anti-MPO) are more characteristic of other primary necrotizing vasculitides, most notably microscopic polyangiitis (MPA) [6].

Two primary methodologies are utilized for the detection of ANCA: indirect immunofluorescence (IIF) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). IIF distinguishes between anti-PR3 and anti-MPO antibodies based on their characteristic staining patterns: the former is typically associated with cytoplasmic ANCA (c-ANCA), while the latter corresponds to perinuclear ANCA (p-ANCA). The identification of serum ANCA titers using IIF techniques provides strong diagnostic support, frequently enabling a clinical diagnosis in cases where a biopsy is either inconclusive or contraindicated.

The sensitivity of c-ANCA titers is closely correlated with disease activity. Notably, approximately 20% of patients with active systemic GPA may pres-

ent with a negative ANCA result. This percentage increases to 30% in localized forms of the disease [3, 5].

Induction therapy typically consists of a combination of corticosteroids and cyclophosphamide; more recently, rituximab has been established as a standard for remission induction. This is followed by a maintenance phase involving low-dose corticosteroids in combination with azathioprine or other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) for several years.

Immunosuppressive regimens are integrated with comprehensive supportive care, which includes:

- Management of organ dysfunction (e.g., treatment of hypertension or renal replacement therapy);
- Prevention and treatment of treatment-related comorbidities (e.g., opportunistic infections, osteoporosis, or cataracts);
- Monitoring for the exacerbation of pre-existing conditions or the development of new pathologies.

Despite this multimodal approach to GPA management, relapses remain frequent, and therapy-related complications continue to be a major clinical concern. While the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and c-ANCA titers are traditionally used to monitor disease activity and identify early signs of relapse, their clinical utility remains a subject of ongoing debate.

Consequently, the therapeutic strategy for each patient must be individualized, incorporating an assessment of disease severity and the specific clinical context. A review of the current literature provides relevant data on the clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis in the pediatric population (Table 3).

Table 3

Clinical variants of ANCA-associated glomerulonephritis in children

Patient	Age (years)/ Gender	Type	AGN, %	CGN, %	CTIN, %	Treatment	Outcome
1	6 / F	MPA	-	-	-	S, C	RT
2	12 / F	MPA	100	0	0	S, C	RT
3	6 / M	MPA	10–21	80–90	20–30	S, C	PD
4	12 / F	MPA	0	60	20	S, C	RT
5	18 / M	GPA	90–100	0	0	S, C, R, P	NKF
6	16 / M	GPA	26–32	0	0	S, C	NKF
7	12 / F	MPA	23–37	50–60	30–40	S, C, R, P	HD
8	16 / M	GPA	67–73	0	0	S, R, P	ESRD

Note: MPA – microscopic polyangiitis; GPA – granulomatosis with polyangiitis; AGN – acute glomerulonephritis (% of affected glomeruli); CGN – chronic glomerulonephritis (% of sclerotic glomeruli); CTIN – chronic tubulointerstitial nephritis (% of affected interstitial tissue); S – Solu-Medrol (methylprednisolone); C – cyclophosphamide; R – rituximab; P – plasmapheresis; RT – renal transplantation; PD – peritoneal dialysis; HD – hemodialysis; NKF – normal kidney function; ESRD – end-stage renal disease.

Up to 30% of patients presenting with moderate-to-severe renal involvement require renal replacement therapy (RRT) at the time of diagnosis. Notably, be-

tween 40% and 70% of these patients may experience recovery of renal function following successful induction therapy [7].

Current clinical practice guidelines for ANCA-associated vasculitis with renal impairment recommend a first-line induction regimen consisting of intravenous pulse methylprednisolone combined with cyclophosphamide to achieve clinical remission. However, the long-term risk of relapse; furthermore, rigorous monitoring of absolute leukocyte counts before and after each infusion is mandatory.

Methotrexate in combination with glucocorticoids may be considered as an alternative to cyclophosphamide for early systemic disease in patients with a preserved glomerular filtration rate (eGFR > 60 mL/min/1.73 m²). Nevertheless, methotrexate has demonstrated lower efficacy in preventing relapses during the maintenance phase. It is strictly contraindicated in cases of renal or hepatic insufficiency. In such clinical scenarios, mycophenolate mofetil (MMF) combined with glucocorticoids serves as an appropriate alternative therapeutic option [8].

In 2014, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommended the use of rituximab in combination with glucocorticoids for the management of ANCA-associated vasculitis in the following scenarios:

When the cumulative dose of cyclophosphamide has reached its maximum threshold;

- When cyclophosphamide is contraindicated or poorly tolerated;
- In patients where the preservation of fertility is a priority;
- In cases of refractory or progressive disease despite 6 months of standard induction therapy;
- In patients with a history of or active urothelial neoplasia.

Plasmapheresis (therapeutic plasma exchange) as an adjuvant therapy may be indicated in severe cases of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) to improve renal survival and reduce the dependence on long-term dialysis, as well as in patients presenting with diffuse alveolar hemorrhage.

Intravenous immunoglobulins (IVIG) have demonstrated significant therapeutic efficacy in ANCA-associated vasculitis and are considered a viable alternative for patients with refractory disease or those for whom conventional immunosuppressive therapy is contraindicated. Currently, there is no consensus on the optimal dose, frequency, or duration of IVIG administration. Some authors employ IVIG protocols based on small-scale clinical series, typically combining them with corticosteroids until conventional immunosuppressants can be safely reintroduced [9].

The optimal maintenance strategy for remission in GPA and other ANCA-associated vasculitides remains a subject of ongoing debate. Given the severity of the renal impairment in this case, we consider rituximab to be the optimal therapeutic strategy. According to the current literature, rituximab is associated with a lower risk of relapse and fewer secondary complications compared to traditional maintenance regimens. In the

presented case, this approach enabled the prevention of early mortality and mitigated the direct impact of active vasculitis on renal function.

Despite these advancements, GPA remains a life-threatening condition until complete disease control or clinical cure is achieved. Consequently, further clinical observations and large-scale studies are essential to refine pharmacological interventions. Such efforts are necessary to increase patient survival rates, enable targeted treatment and prevention of associated complications, improve the quality of life, and minimize the cumulative toxicity of immunosuppressive therapy.

Conclusions:

1. The presented clinical case of GPA complicated by AKI in a pediatric patient is rare and carries a guarded prognosis. It demonstrates how pauci-immune glomerulonephritis due to systemic vasculitis can manifest initially as typical acute glomerulopathy, followed by rapid progression to a critical state of AKI.
2. Patients presenting with this clinical phenotype face a high risk of mortality and frequently require urgent renal replacement therapy (RRT) in specialized intensive care units.
3. A subset of patients can recover from this critical state with a return to normal renal function. Although the specific factors associated with renal recovery remain to be fully elucidated, they likely depend on the early initiation of intensive induction therapy and the use of high-dose immunomodulatory agents.
4. Rituximab has demonstrated superior efficacy and a more favorable safety profile compared to traditional immunosuppressive regimens. This makes it a highly viable therapeutic option for the management of GPA with renal involvement, including in the pediatric population.
5. Current treatment protocols for GPA, particularly in children, are based on clinical trials with limited sample sizes. Therefore, identifying the “ideal” treatment strategy — aimed at achieving lower recurrence rates, minimizing drug toxicity, reducing mortality, and optimizing functional recovery — requires further large-scale, prospective studies.

Conflict of interest. The authors declare no competing interests.

Findings. The authors received no financial support for the research.

Author contributions.

T. Budnik: Conceptualization, case management, writing — original draft;

O. Mukvich: Methodology, case management, scientific supervision;

N. Dyachenko: Case management, data curation, visualization (clinical images);

I. Knyazkova and L. Abramova: Writing — review & editing, literature search.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Informed concept statement. The study was conducted in accordance with the principles of the Decla-

ration of Helsinki. Written informed consent was obtained from the patient and her legal guardians for the diagnostic procedures, treatment, and publication of this case report and any accompanying images.

References:

1. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Working Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int*. 2024;105(3S):S1-S124 doi: 10.1016/j.kint.2023.10.008.
3. Plumb LA, Oni L, Marks SD, Tullus K. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol*. 2018 Jan;33(1):25-39. doi: 10.1007/s00467-016-3559-2
4. Costin M, Cinteza E, Croitoru A, Popescu I, Ionescu MD. Pediatric Granulomatosis With Polyangiitis: A Case Report Compared to a Case Review in the Last 10 Years. *Cureus*. 2025;17(1):e77239. doi: 10.7759/cureus.77239.
5. O'Sullivan KM, Holdsworth SR. Neutrophil Extracellular Traps: A Potential Therapeutic Target in MPO-ANCA Associated Vasculitis? *Front Immunol*. 2021 Mar 15;12:635188. doi: 10.3389/fimmu.2021.635188.
6. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Nair R, Casey A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1366-83. doi: 10.1002/art.41773.
7. Vázquez V, Fayad A, González G, Quevedo AS, Sindín JR. Vasculitis asociada a ANCA con compromiso renal. *Guía de Práctica Clínica. Medicina (Buenos Aires)*. [Internet].2015;75(Suplemento I):1-38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26738202/>.
8. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):124-137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
9. Handal M, Sharma A, Ernst M, Khalil K, Weiss E. Pediatric Presentations of Granulomatosis With Polyangiitis: A Double Case Study. *Case Rep Dermatol Med*. 2025;2025:6052518. doi: 10.1155/crdm/6052518.



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

Viktor Dzhur¹, Natalia Stepanova^{1,2}

doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.02

Spontaneous renal subcapsular hematoma associated with anticoagulation: A case of Page kidney with a favorable outcome under conservative management

¹Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Kyiv, Ukraine

²State Institution “O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Science of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Dzhur V, Stepanova N. Spontaneous renal subcapsular hematoma associated with anticoagulation: A case of Page kidney with a favorable outcome under conservative management. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;1(89):12-16. doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.02.

Article history:

Received December 27, 2025

Received in revised form

February 03, 2026

Accepted February 08, 2026

Abstract. Renal subcapsular hematoma is an uncommon but potentially reversible cause of acute kidney injury and renin-mediated secondary hypertension, known as the Page kidney phenomenon. We report the case of a 74-year-old woman who presented with progressive worsening of blood pressure control over one month and several days of anuria. Her history was notable for long-standing hypertension, rivaroxaban therapy for more than two years, a recent fall, and probable nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Laboratory evaluation revealed an elevated serum creatinine level of 158 $\mu\text{mol/L}$, corresponding to an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 27 mL/min/1.73 m². Contrast-enhanced computed tomography demonstrated a massive left renal subcapsular hematoma compressing the renal parenchyma, with a fat-containing lesion in the upper pole suggestive of ruptured angiomyolipoma. Although surgical intervention was recommended, the patient opted for conservative management with discontinuation of anticoagulation. During the three-month follow-up, the hematoma volume decreased by more than 50%, diuresis recovered, renal function stabilized (eGFR 30-35 mL/min/1.73 m²), and blood pressure control improved. This case highlights the importance of considering compressive renal lesions in anticoagulated elderly patients presenting with sudden deterioration of blood pressure control and reduced urine output.

Key words: renal subcapsular hematoma, Page kidney, acute kidney injury, angiomyolipoma, anticoagulation.

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

© V. Dzhur, N. Stepanova, 2026.

Correspondence should be addressed to Viktor Dzhur: dzhurvictor@gmail.com



© Джур В. В., Степанова Н. М., 2026

УДК: 616.61-003.215-085.273.53

Віктор Джур¹, Наталя Степанова^{1,2}

Спонтанна субкапсулярна гематома нирки на тлі антикоагулянтної терапії: клінічний випадок феномену Page kidney з успішним консервативним веденням

¹Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», м. Київ, Україна²Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Резюме. Субкапсулярна гематома нирки є рідкісною, але потенційно зворотною причиною гострого пошкодження нирок та вторинної ренін-опосередкованої гіпертензії (феномен Page kidney). У цій роботі представлено випадок 74-річної жінки, яка звернулася зі скаргами на анурію протягом декількох діб і прогресуюче підвищення артеріального тиску протягом місяця. В анамнезі тривала артеріальна гіпертензія, прийом ривароксабану понад 2 роки, падіння за місяць до госпіталізації та ймовірний прийом нестероїдних протизапальних засобів. Лабораторно виявлено підвищення рівня креатиніну до 158 мкмоль/л, що відповідало розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) 27 мл/хв/1,73 м², анемію та еритроцитурію. Комп'ютерна томографія з контрастуванням продемонструвала масивну субкапсулярну гематому лівої нирки з компресією паренхіми; у верхньому полюсі візуалізовано утворення з жировим компонентом, що відповідало ймовірному розриву ангіоміоліптоми. Попри рекомендації оперативного лікування, пацієнтка обрала консервативну тактику з відміною антикоагулянта. Протягом 3 місяців спостереження відзначено зменшення об'єму гематоми більш ніж на 50%, відновлення діурезу та стабілізацію функції нирок (рШКФ 30–35 мл/хв/1,73 м²), а також покращення контролю артеріального тиску. Представлений випадок підкреслює необхідність виключення компресійних уражень нирки у пацієнтів похилого віку на антикоагулянтній терапії у разі раптового погіршення контролю артеріального тиску та зниженні діурезу.

Ключові слова: субкапсулярна гематома нирки, Page kidney, гостре пошкодження нирок, ангіоміоліптома, антикоагулянтна терапія.

Вступ. Субкапсулярна гематома нирки є відносно рідкісною, але клінічно значущою причиною компресійного ураження ниркової паренхіми [1, 2]. Зовнішній тиск на паренхіму може призводити до зниження внутрішньониркової перфузії та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) з розвитком вторинної ренін-опосередкованої артеріальної гіпертензії, так званого феномену Page kidney [2, 3]. Окрім гіпертензії, компресія нирки може супроводжуватися зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та розвитком гострого пошкодження нирок (ГПН), особливо у пацієнтів із супутньою хронічною хворобою нирок (ХХН) [4, 5].

Найчастішими причинами субкапсулярних гематом є травма, ускладнення після біопсії нирки або інвазивних втручань, а також спонтанні кровотечі, пов'язані з розривом ангіоміоліптоми [5]. Антикоагулянтна терапія, особливо у пацієнтів похилого віку за зниженої функції нирок, підвищує ризик геморагічних ускладнень і може сприяти

формуванню масивних периренальних або субкапсулярних крововиливів [6].

Клінічна картина Page kidney є варіабельною та може включати раптове або прогресуюче підвищення АТ, резистентну гіпертензію, біль у поперековій ділянці, олігурію або анурію та лабораторні ознаки погіршення функції нирок. У ряді випадків субкапсулярна гематома може імітувати пухлинне утворення за даними ультразвукового дослідження, що ускладнює первинну діагностику. Методом вибору для верифікації діагнозу є комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням, яка дозволяє оцінити об'єм гематоми, ступінь компресії паренхіми та виключити інші причини об'ємного ураження [2].

Тактика ведення пацієнтів залежить від клінічної стабільності, об'єму гематоми та ступеня порушення функції нирки [3]. У тяжких випадках може бути показана хірургічна декомпресія або ендovasкулярна емболізація, тоді як за стабільного стану можливе консервативне лікування з ретельним моніторингом [2, 7].

У даній роботі представлено клінічний випадок масивної субкапсулярної гематоми лівої нирки з розвитком феномену Page kidney та гострого пошкодження нирок у пацієнтки похилого віку на антикоагулянтній терапії, з позитивною динамікою при консервативній тактиці ведення.

Віктор Джур
dzhurvictor@gmail.com

Клінічний випадок. Пацієнтка К. 74 роки, 03.09.25 звернулась за консультацією до нефролога зі скаргами на відсутність сечовипускання на протязі кількох діб, поступове підвищення артеріального тиску (АТ) до 180/100 на протязі місяця, рефрактерне до призначеної антигіпертензивної терапії.

Анамнез: артеріальна гіпертензія понад 20 років, нерегулярний прийом антигіпертензивних засобів (амлодипін 5 мг, еналаприл 5 мг, бісопролол 2,5 мг), прийом ривароксабану 20 мг/добу більше двох років (чітко задокументованих показань до антикоагулянтної терапії не встановлено). За місяць до звернення зазначає падіння на правий бік із гематомою стегнової ділянки; після травми відмічає прийом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), назв яких не пам'ятає. Після події — погіршення контролю АТ.

Результати обстеження: 02.09.25 креатинін 158 мкмоль/л, сечовина 12,7 ммоль/л, сечова кислота 353 мкмоль/л. ШКФ 27 ml/min/1.73 m² за CKD-EPI.

02.09.25 УЗД: ознаки дифузних змін паренхіми обох нирок, *supr* (парапельвікальна кіста лівої нирки?). Сечовий міхур (відсуне наповнення).

03.09.25 Повторне УЗД: Ехоознаки великого об'ємного утворення в проекції лівої нирки. Паренхіматозні кісти правої нирки.

Диференційний діагноз проводився між (1) пухлина нирки з крововиливом, (2) складна кіста (геморагічна), (3) абсцес, (4) медикаментозно індуковане (НПЗЗ) ГПН, як супутній або додатковий механізм.

Попередній діагноз: ГПН І ст. нез'ясованого генезу. ХХН G3, A1. Артеріальна гіпертензія 3, ст 3, ризик 4. Об'ємне утворення лівої нирки.

Пацієнтці було рекомендовано:

- лікування в умовах стаціонару,
- уникати застосування НПЗЗ, нефротоксичних лікарських засобів,
- контроль волеї та АТ,
- Дозування лікарських засобів згідно актуальної ШКФ,
- Відміна ривароксабану
- КТ сечової системи з контрастуванням.

Контроль лабораторних показників крові та сечі:

05.09.25 креатинін 132 мкмоль/л, сечовина 16,73 ммоль/л, сечова кислота 482 мкмоль/л, калій 4,99 ммоль/л, натрій 139 ммоль/л.

Загальний аналіз сечі: рН 5,5 білок: сліди, лейкоцити 3-5 в п/з еритроцити незміні 10-15 в п/з, кристали сечової кислоти в помірній кількості.

Загальний аналіз крові: гемоглобін 87 г/л; еритроцити $3,21 \times 10^{12}$ /л (частково гіпохромні); лейкоцити $12,17 \times 10^9$ /л; тромбоцити 357×10^9 /л.

06.09.25 Цистатин-С 1,88 мг/л; ШКФ 35,2 мл/хв/1.73 м² за CKD-EPI Cystatin C.

06.09.25 КТ: Права нирка розташована звичайно. В паренхімі її визначаються поодинокі кісти, мах до 23 мм. Чашково-мискова система правої нирки, правий сечовід не розширені на всьому протязі, конкрементів у них не виявлено. Додаткових судин правої нирки, дефектів їх контрастування не виявлено. Екскреторна функція правої нирки не порушена. Пері- та параренальна жирова клітковина справа не змінена, листки фасції Герота не потовщені.

Ліва нирка розташована звичайно. У верхньому її полюсі, субкапсулярно визначається утворення гетерогенної щільності (містить жирову тканину, елементи лізованої крові та фіброзні перетинки), розмірами = 72 x 79 x 94 мм. Паренхіма нирки стиснута, деформована за рахунок наявності субкапсулярного скупчення частково лізованої крові, умовним об'ємом = 69 x 89 x 143 мм. Чашково-мискова система лівої нирки, лівий сечовід не розширені на всьому протязі, конкрементів у них не виявлено. Додаткових судин лівої нирки, дефектів їх контрастування не виявлено. Екскреторна функція лівої нирки сповільнена.

Сечовий міхур адекватно розтягнутий однорідним рідинним вмістом, стінки його не потовщені, конкрементів в ньому не виявлено. Ознаки субкапсулярної гематоми лівої нирки, вірогідніше внаслідок розриву ангіоліпоми верхнього полюсу нирки. Аденома лівого наднирника. Кісти правої нирки (Bosniak I) (рис. 1).

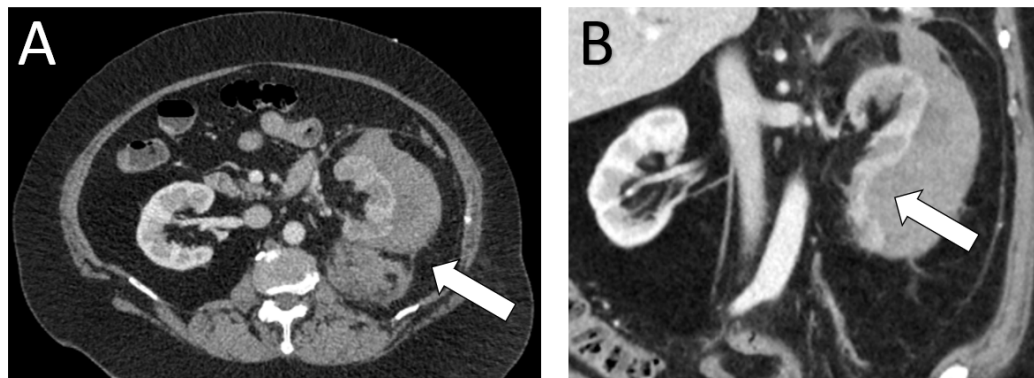


Рис. 1. КТ-ознаки субкапсулярної гематоми лівої нирки (феномен Page kidney). А — аксіальний зріз; В — корональна реконструкція. Візуалізується субкапсулярна гематома, що спричиняє компресію та деформацію паренхіми нирки.

Консультація уролога: Рекмоєндовано оперативне втручання

16.09.25 Повторна консультація нефролога. Діагноз: ГПН I, асоційоване з масивною субкапсулярною гематомою лівої нирки з компресією паренхіми (феномен Page kidney), ймовірно внаслідок розриву ангіоміоліптоми. ХХН G3, A1. Артеріальна гіпертензія 3, ст 3, ризик 4. Кісти правої нирки (Bosniak I). Постгеморагічна анемія середнього ступеню важкості.

Пацієнтка відмовилась від оперативного втручання та обрала консервативну тактику. Через три місяці спостереження об'єм гематоми зменшився більше ніж на 50%, ШКФ зберігається на рівні 35 мл/хв/1.73 м², діурез відновився, рівень АТ зберігається на рівні 150/90 на фоні прийому амлодипіну 5 мг, еналаприлу 5 мг/д.

Обговорення. Сучасні публікації найчастіше описують феномен Page kidney після травми або інвазивних втручань, зокрема біопсії нирки чи урологічних процедур, тоді як спонтанні субкапсулярні гематоми на тлі антикоагулянтної терапії зустрічаються рідше [1, 3, 7]. Окремі клінічні повідомлення демонструють розвиток ГПН у разі субкапсулярної гематоми у пацієнтів, які отримують ривароксабан, а також можливість консервативного ведення антикоагулянт-асоційованих гематом за відсутності активної кровотечі та гемодинамічної нестабільності [8, 9]. Нещодавно опубліковано дані про успішне консервативне лікування Page kidney після травматичної субкапсулярної гематоми з контролем артеріального тиску шляхом блокади РААС і динамічним спостереженням [10]. У випадках, пов'язаних із розривом ангіоміоліптоми, компресія паренхіми може маніфестувати переважно вторинною гіпертензією як провідним проявом Page kidney [11].

У порівнянні з опублікованими даними, представлений нами випадок є показовим через поєднання похилого віку, прийому прямого орального антикоагулянта, ймовірного розриву ангіоміоліптоми та формування масивної субкапсулярної гематоми з вираженою компресією паренхіми. Клінічна картина проявилась не лише погіршенням контролю артеріального тиску, але й анурією та розвитком ГПН на фоні вже існуючої ХХН, з подальшим відновленням діурезу та стабілізацією рШКФ за консервативної тактики.

Представлений випадок ілюструє класичний патофізіологічний механізм феномену Page kidney, при якому зовнішня компресія ниркової паренхіми субкапсулярною гематомою призводить до зниження внутрішньониркової перфузії та активації РААС [3, 7, 12]. Ішемія юктагломерулярного апарату стимулює секрецію реніну, що зумовлює вазоконстрикцію, затримку натрію та води і розвиток вторинної ренін-опосередкованої артеріальної гіпертензії [3, 12]. Одночасно механічна компресія паренхіми зменшує ефективну площу клубочкової

фільтрації, що може клінічно проявлятися ГПН, особливо у пацієнтів із вихідною ХХН [10].

У даної пацієнтки поєднувались кілька факторів ризику розвитку масивної ниркової кровотечі: похилий вік, знижена функція нирок, тривала антикоагулянтна терапія та травма в анамнезі. Візуалізація жирового компонента у верхньому полюсі лівої нирки дозволила припустити розрив ангіоміоліптоми, відомої причини спонтанних субкапсулярних гематом [11]. Ангіоміоліптоми великих розмірів мають підвищений ризик крововиливу через наявність патологічно змінених судин із недостатньо розвиненою м'язовою стінкою [13]. Додатковий можливий вплив нестероїдних протизапальних засобів міг посилити порушення ниркової перфузії та гемостатичного балансу.

Важливим патогенетичним компонентом була наявність ХХН. Зниження ШКФ супроводжується зміною фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів, а також розвитком уремічної тромбоцитопатії, що підвищує ризик кровотеч [14]. У пацієнтів із ХХН антикоагулянтна та антиагрегантна терапія потребує особливої обережності, індивідуалізованого вибору препарату, корекції дози відповідно до рШКФ та регулярного перегляду показань до її продовження [15]. Персоналізований підбір і дозування лікарських засобів з урахуванням підвищеного геморагічного ризику та необхідності регулярного медикаментозного аудиту є ключовим принципом фармакологічного ведення пацієнтів з ХХН, особливо похилого віку [15–17]. У представленому випадку поєднання похилого віку, зниженої функції нирок і тривалої антикоагулянтної терапії могло створити передумови для розвитку клінічно значущої ниркової кровотечі.

Тактика ведення Page kidney залишається індивідуалізованою. За наявності гемодинамічної нестабільності або ознак триваючої кровотечі показані інвазивні методи: селективна емболізація чи хірургічна декомпресія [7, 10]. Водночас у стабільних пацієнтів можливе консервативне ведення з ретельним моніторингом функції нирок і артеріального тиску. У нашому випадку, незважаючи на значний об'єм гематоми та початкову анурію, відсутність ознак активної кровотечі дозволила обрати консервативну тактику після відміни антикоагулянта. Подальше зменшення об'єму гематоми більш ніж на 50%, відновлення діурезу та стабілізація ШКФ свідчать про потенційну зворотність навіть масивного компресійного ураження за умови своєчасної діагностики та адекватного клінічного спостереження.

Висновки. Таким чином, представлений випадок підкреслює важливість високої клінічної настороженості щодо компресійних причин ГПН та вторинної гіпертензії у пацієнтів з ХХН, які отримують антикоагулянтну терапію. Своєчасна візуалізація, індивідуалізований підхід до медикаментозного ведення та регулярний перегляд до-

цільності антикоагуляції є ключовими чинниками збереження функції нирок у таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів щодо підготовки та публікації даної статті.

Фінансування. Дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Етичне схвалення. Робота виконана відповідно до принципів Гельсінської декларації. Зважаючи на формат клінічного випадку, окреме схвалення локального етичного комітету не вимагалось.

Література (References):

1. *Zvavanjanja RC, Ashton AS.* Page kidney secondary to subcapsular hematoma following percutaneous renal allograft biopsy. *Radiol Case Rep.* 2018;13(3):702-708. doi: 10.1016/j.radcr.2018.03.016.
2. *Ahmed AE, Asiri RA, Alturki MA, Alatawi RM, Alhisar AI.* Page Kidney Resulting From Traumatic Subcapsular Renal Hematoma: A Case Report. *Cureus.* 18(1):e102236. doi:10.7759/cureus.102236.
3. *Rahman S, Imanzadeh A, Martin T, Ayyagari R.* Page kidney: an unusual complication of image-guided native renal parenchymal biopsy - case report and literature review. *Radiol Case Rep.* 2022;17(6):2006-2010. doi: 10.1016/j.radcr.2022.03.062.
4. *Dadan S, Mirza W, Khan MA.* Page kidney secondary to subcapsular hematoma in renal transplant recipients: a systematic review of reported cases. *Int Urol Nephrol.* 2025. doi: 10.1007/s11255-025-04879-3.
5. *Smyth A, Collins CS, Thorsteinsdottir B, Madsen BE, Oliveira GH, Kane G, Garovic VD.* Page kidney: etiology, renal function outcomes and risk for future hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(4):216-21. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00601.x.
6. *Abu HO, Del Castillo FF, Wang W, Saczynski JS, Mehawej J, Tenes P, et al.* The prevalence and burden of chronic kidney disease, patterns of anticoagulation prescribing, and major bleeding risk in older adults with atrial fibrillation. *BMC Geriatr.* 2025 Dec 28;26(1):138. doi: 10.1186/s12877-025-06888-4.
7. *Çiftçi S, Stuart Wolf J Jr.* Laparoscopic treatment of Page kidney: a report of two cases and review of the literature. *Turk J Urol.* 2013;39(2):126-30. doi: 10.5152/tud.2013.024.
8. *Bilge M, Yesilova A, Sarikaya R, Bayraktarli RY, Helvacı A.* Acute Renal Failure Due to Spontaneous Subcapsular Renal Hematoma in a Patient Being Treated with Rivaroxaban. *International Journal of Basic and Clinical Studies (IJBCS).* 2017;6(2):59-65.
9. *Ferrando F, Budia A, Mira Y, Vayá A, Aznar J.* Spontaneous renal subcapsular hematoma in an anticoagulated patient. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(1):89-92. doi: 10.1177/107602960601200114.
10. *Bentham M, Jurawan N, Belle L, O'Shea M.* Page kidney in a solid-organ transplant recipient with acute renal failure and arterial hypertension. *BMJ Case Rep.* 2024;17(12):e262498. doi: 10.1136/bcr-2024-262498.
11. *Neela N, Taha H, Kala J.* Spontaneous Page kidney from ruptured renal angiomyolipoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2021;34(6):689-690. doi: 10.1080/08998280.2021.1948736.
12. *Warnich I, Nicolaou M, Sofianos Z, Pienaar JA, Varghese J.* Page kidney: A rare cause of secondary hypertension. *SA J Radiol.* 2019;23(1):1762. doi: 10.4102/sajr.v23i1.1762.
13. *Seyam RM, Alkhudair WK, Kattan SA, Alotaibi MF, Alzahrani HM, Altaweel WM.* The Risks of Renal Angiomyolipoma: Reviewing the Evidence. *J Kidney Cancer VHL.* 2017;4(4):13-25. doi: 10.15586/jkcvhl.2017.97.
14. *Awdishu L, Maxson R, Gratt C, Rubenzik T, Battistella M.* KDIGO 2024 clinical practice guideline on evaluation and management of chronic kidney disease: A primer on what pharmacists need to know. *Am J Health Syst Pharm.* 2025;82(12):660-671. doi: 10.1093/ajhp/zxaf044.
15. *Law JP, Pickup L, Townend JN, Ferro CJ.* Anticoagulant strategies for the patient with chronic kidney disease. *Clin Med (Lond).* 2020 Mar;20(2):151-155. doi: 10.7861/clinmed.2019-0445.
16. *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.
17. *Ngcobo NN.* Influence of Ageing on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Chronically Administered Medicines in Geriatric Patients: A Review. *Clin Pharmacokinet.* 2025;64(3):335-367. doi: 10.1007/s40262-024-01466-0. Epub 2025 Jan 11. Erratum in: *Clin Pharmacokinet.* 2025;64(3):463. doi: 10.1007/s40262-025-01494-4.



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

Rana Talib Al-Muswie¹, Rasha Salih Nuhair², Mazin Adil Chayan¹,
Hasan Jasim Hami¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.03

Pregnancy-stratified IL-1 β and IL-17A serum levels in women with recurrent urinary tract infections: An exploratory analysis of IL-1 β and IL17A polymorphisms

¹University of Thi-Qar, College of Dentistry, Department of Basic Sciences, Thi-Qar, Iraq

²University of Thi-Qar, College of Science, Department of Biology, Thi-Qar, Iraq

Citation:

Al-Muswie RT, Nuhair RS, Chayan MA, Hami HJ. Pregnancy-stratified IL-1 β and IL-17A serum levels in women with recurrent urinary tract infections: An exploratory analysis of IL-1 β and IL17A polymorphisms. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;1(89):17-24. doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.03.

Abstract. Recurrent urinary tract infections (rUTI) are common among women and are influenced by anatomical, immunological, and physiological factors, particularly during pregnancy. Pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-17A (IL-17A) play important roles in host immune defense; however, their behavior in pregnant women with rUTI remains insufficiently explored.

Methods. A total of 90 women, including 60 patients with rUTI and 30 healthy controls were included in this cross-sectional study. Participants were stratified by pregnancy and rUTI statuses. Serum levels of IL-1 β and IL-17A were measured using ELISA. Genetic polymorphisms IL1B rs1143633 and IL17A rs2275913 were identified by PCR amplification followed by sequencing. **Results.** Serum concentrations of IL-1 β and IL-17A were significantly higher in women with RUTIs compared with controls regardless of pregnancy status ($p < 0.001$). Pregnant women with rUTI had lower levels of IL-1 β than non-pregnant patients ($p = 0.025$). IL-17A levels did not significantly differ between pregnancy groups. Multivariate analysis showed that rUTI was independently associated with increased cytokine levels after adjustment for age, BMI, and comorbidities. Sequencing identified polymorphisms IL1B rs1143633 and IL17A rs2275913; however, there was no clear association between these variants and cytokine concentrations or disease status.

Conclusions. rUTI is associated with elevated serum IL-1 β and IL-17A levels in women, regardless of their pregnancy status. Pregnancy appears to modulate IL-1 β responses but does not significantly affect IL-17A expression. The investigated genetic polymorphisms showed no strong influence on inflammatory responses in this cohort. Our findings highlight the role of cytokine-mediated immunity in rUTI and support the need for further large-scale studies.

Key words: genetic polymorphism, interleukin-1 β , interleukin-17A, pregnancy, urinary tract infections.

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

© Rana Talib Al-Muswie, Rasha Salih Nuhair, Mazin Adil Chayan,
Hasan Jasim Hami, 2026.

Correspondence should be addressed to Rasha Salih Nuhair:
dr.rasha-bio@sci.utq.edu.iq

Article history:

Received December 26, 2025

Received in revised form

February 03, 2026

Accepted February 05, 2026



© Аль-Мусві Р. Т., Нухайр Р. С., Чаян М. А., Хамі Х. Д., 2026

УДК: 616.61/63-022.7:618.2:612.017:575.17

Рана Таліб Аль-Мусві¹, Раша Салех Нухайр², Мазін Аділ Чаян¹, Хасан Джасім Хамі¹

Концентрація ІЛ-1β та ІЛ-17А в сироватці крові жінок з рецидивуючою інфекцією сечовивідної системи, стратифікована за вагітністю: описовий аналіз поліморфізмів ІЛ-1β та ІЛ17А

¹Університет Ті-Кар, стоматологічний факультет, кафедра фундаментальних наук, Ті-Кар, Ірак

²Університет Ті-Кар, факультет природничих наук, кафедра біології, Ті-Кар, Ірак

Резюме. Рецидивуюча інфекція сечовивідної системи (rICCS) є надзвичайно поширеною серед жінок, що зумовлено анатомічними, імунологічними та фізіологічними чинниками, особливо під час вагітності. Прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-1β (ІЛ-1β) та інтерлейкін-17А (ІЛ-17А), відіграють важливу роль в імунному захисті організму; однак їх динаміка у вагітних жінок із rICCS залишається недостатньо вивченою.

Методи. Це одномоментне дослідження включало 90 жінок, з яких 60 пацієнток мали rICCS, а 30 становили групу здорового контролю. Учасниць стратифікували за наявністю вагітності та rICCS. Рівні ІЛ-1β та ІЛ-17А у сироватці крові визначали методом ІФА. Генетичні поліморфізми ІЛ1B rs1143633 та ІЛ17A rs2275913 ідентифікували за допомогою ПЛР з подальшим секвенуванням.

Результати. Сироваткові концентрації ІЛ-1β та ІЛ-17А були достовірно вищими у жінок з rICCS порівняно з контрольною групою, незалежно від статусу вагітності ($p < 0,001$). У вагітних жінок з rICCS рівень ІЛ-1β був нижчим, ніж у невагітних пацієнток ($p = 0,025$). Рівні ІЛ-17А суттєво не відрізнялися між групами вагітних і невагітних. Багатофакторний аналіз показав, що rICCS незалежно асоціювалась з підвищенням рівнів цитокінів після корекції за віком, індексом маси тіла та супутніми захворюваннями. Секвенування виявило поліморфізми ІЛ1B rs1143633 та ІЛ17A rs2275913; однак чіткої асоціації між цими варіантами та концентраціями цитокінів або rICCS не встановлено.

Висновки. rICCS асоціюються з підвищеними рівнями ІЛ-1β та ІЛ-17А у сироватці крові жінок незалежно від вагітності. Вагітність, імовірно, модулює відповідь ІЛ-1β, але суттєво не впливає на експресію ІЛ-17А. Досліджені генетичні поліморфізми не продемонстрували значного впливу на запальні реакції в цій когорті. Отримані результати підкреслюють роль цитокінів-опосередкованого імунітету у пацієнток з rICCS та обґрунтовують необхідність подальших масштабних досліджень.

Ключові слова: генетичний поліморфізм, інтерлейкін-1β, інтерлейкін-17А, вагітність, інфекції сечовивідної системи.

Introduction. Women often experience urinary tract infections (UTIs) at various ages. Due to the anatomy of the female lower urinary system and its closeness to the reproductive organs, women are more susceptible to UTIs than men [1]. UTIs affect approximately 60% of women, and about 30%–40% experience recurrent episodes [2]. Female urethras are shorter, which shortens the distance for bacterial entry into the bladder. In addition, conditions such as vulvar vestibulitis and vaginitis increase the vulnerability of the vulvar vestibule to infection. Sexual activity and excessive use of personal hygiene products can damage the normal vaginal flora [3].

Cytokines are the major mediators of immune responses. They control the activation of B and T lym-

phocytes, natural killer cells, monocytes, and granulocytes, and participate in pathways that regulate inflammatory processes [4]. Inflammation is involved in the onset and progression of many urological diseases [5].

Interleukin-17A (IL-17A) and interleukin-1β (IL-1β) are two important pro-inflammatory cytokines that play roles in host defense and tissue inflammation [6, 7]. IL-17A stimulates the activation of immune cells and enhances the secretion of pro-inflammatory mediators. IL-1β is crucial in mediating the innate immune response in UTI, particularly concerning stimuli from uropathogenic *Escherichia coli* [8, 9].

Pregnancy is a unique physiological condition characterized by hormonal changes, immune system modulation, and an increased tendency for UTI [10]. These factors may influence inflammatory cytokine production during infection and affect the host's immune defense. However, few studies have examined the influence of pregnancy on IL-1β and IL-17A expression in recurrent UTI (rUTI). Several studies have indicated that variations in cytokine genes, such as IL-1β, interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RN), and tumor necrosis factor (TNF)-alpha, are associated with inflammatory diseases, cancer, and glomerulonephritis [9, 11,

Rasha Salih Nuhair
dr.rasha-bio@sci.utq.edu.iq

12]. The genes that encode the IL-1 family of proteins include IL-1 α , IL-1 β , IL-1 receptor types I and II, and IL-1RN. These genes are co-located on the 2q region of human chromosome 2 and exhibit polymorphism, meaning they can exist in several forms due to genetic diversity. Additionally, they are closely positioned on the chromosome [12]. Various genetic variations have been documented for IL-1 β . Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) may influence gene regulation and cytokine expression rather than altering protein structure. The *IL1B* gene has undergone extensive investigation in relation to malignancies, inflammatory conditions, and infectious disorders [11, 13, 14]. However, limited information is available regarding the relationship between *IL1B* and *IL17A* polymorphisms and circulating cytokine levels in pregnant women with rUTI.

Therefore, this study aimed to conduct pregnancy-stratified immunogenetic profiling of IL-1 β and IL-17A by evaluating serum cytokine levels in relation to *IL1B* rs1143633 and *IL17A* rs2275913 polymorphisms in women with rUTI.

Materials and methods. *Study design and participants.* This cross-sectional study was carried out between February and April of 2024 at Al-Habobi Teaching Hospital in Thi-Qar Province, Iraq. Ninety women were recruited in the study, thirty of whom were healthy controls and sixty of whom had been diagnosed with rUTI. All participants provided written informed consent, and the study protocol was approved by the local ethics committee (Approval No. 3/11/903, June 2, 2022), in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

rUTI was defined as the presence of three or more infection episodes within one year, confirmed by clinical symptoms and positive urine culture findings. Women without a history of UTI, no recent use of antibiotics within four weeks prior to enrollment, and no known inflammatory or chronic conditions made up the control group.

Participants were categorized based on pregnancy status at the time of sampling. Demographic and clinical information was collected for all women, including age, body mass index (BMI), place of residence, marital status, pregnancy status, and the presence of chronic diseases.

Blood sample collection and processing. Blood samples from rUTI patients were collected before initiation of antibiotic therapy. Five milliliters of venous blood were taken from each participant under aseptic conditions. Two milliliters were added to plain gel tubes for clotting at room temperature, which took about thirty minutes. Samples were centrifuged to separate serum that was kept at -20°C until it could be analyzed for cytokines.

The remaining three milliliters of blood were collected in EDTA tubes and immediately stored at -20°C for molecular analysis.

Determination of IL-1 β and IL-17A. Serum concentrations of IL-1 β and IL-17A were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits from a commercial source (Elabscience, China) according to the instructions provided by the manufacturer.

The detection range for IL-1 β was 0.63–40 pg/mL with a sensitivity of 0.39 pg/mL; for IL-17A, it was 0.78–50 pg/mL with a sensitivity approximately equal to 0.49 pg/mL.

All serum samples and reagents were allowed to come to room temperature before use. Standards and samples (100 μL) were added to the wells and incubated for 90 minutes at 37°C . After removal of liquid, 100 μL biotin-conjugated antibody was added and incubated for an hour at 37°C , followed by washing steps then finally adding HRP-avidin solution (100 μL), which would also be incubated for another half an hour under the same conditions. The last wash was done; TMB substrate (90 μL) was added and kept in the dark for reaction development between 15 and 30 minutes. It was stopped with a stop solution of fifty microliters, then read absorbance at four hundred fifty nanometers using a microplate reader, Biotec USA. All samples were run in duplicate.

Extraction of DNA. DNA was extracted from whole blood using the phenol–chloroform extraction method with a volume of 2 mL. Briefly, blood samples were mixed with red blood cell lysis buffer and centrifuged to remove erythrocytes; the pellet obtained was lysed using nuclear lysis buffer, sodium dodecyl sulfate (SDS), proteinase K, and phenol.

Centrifugation followed by transfer of the aqueous phase into another tube mixed with chloroform–isoamyl alcohol (24:1). The precipitation process involves sodium acetate plus cold isopropanol wash in seventy percent ethanol, air drying before dissolving it in DNase/RNase-free water.

DNA concentration and purity were assessed using a spectrophotometer (NanoDrop, Thermo Fisher Scientific), and samples with A260/A280 ratios between 1.8 and 2.0 were selected for PCR amplification.

PCR amplification of IL1B and IL17A. PCR amplification was performed in a total volume of 25 μL , which contained 50–100 ng genomic DNA, 1 $\times$ PCR buffer, 1.5 mM MgCl_2 , 0.2 mM dNTPs, 0.5 μM of each primer, 1.25 U Taq DNA polymerase (Thermo Fisher Scientific, USA), and nuclease-free water. Primer sequences used for *IL1B* and *IL17A* amplification are presented in Table 1. Primer sequences used for *IL1B* and *IL17A* amplification are presented in Table 1.

Table 1

Primers used for PCR amplification

Gene	Primer sequences (5' → 3')	Product size	Reference
IL-1 β	F: TTCAGTTCATATGGACCAGA R: GTTGTCTCATCAGACTTTGACC	245 bp	[21]
IL-17A	F: CAGAAGACCTACATGTTACT R: GTAGCGCTATCGTCTCTCT	344 bp	[22]

Thermal cycling conditions included initial denaturation at 94°C for 30 seconds followed by 35 cycles of denaturation at 94°C for 30 seconds, annealing at 57°C for IL-1 β and 61°C for IL-17A for 40 seconds and extension at 68°C for one minute with a final extension at this temperature for five minutes.

Gel electrophoresis and sequencing. The PCR products were separated on a gel consisting of an agarose solution at a concentration equal to that of the ethidium bromide-stained ladder (100 bp DNA ladder) under UV light.

Amplicons of expected size were purified using a PCR purification kit and subjected to Sanger sequencing in both forward and reverse directions (Bioneer, Korea). Sequence chromatograms were analyzed using Chromas software and aligned with reference sequences using NCBI BLAST. *IL1B* sequences were compared with GenBank accession NG_008851.1, and *IL17A* sequences with accession LC780105.1. SNPs were identified by comparison with the dbSNP database, confirming *IL1B* rs1143633 and *IL17A* rs2275913 variants.

Genetic analysis. Genotype frequencies were calculated and summarized descriptively. Because of the small sample size, genetic association analyses are treated as exploratory; hence, no definite risk estimates were derived.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using SPSS version 26. Continuous variables

were presented as mean $\pm$ standard deviation (SD), while categorical variables were expressed as numbers and percentages. Baseline characteristics were compared between groups using the independent sample t-test for continuous variables and the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables, as appropriate.

Serum levels of IL-1 β and IL-17A showed non-normal distribution and were therefore analyzed using non-parametric tests. Comparisons between two groups were performed using the Mann–Whitney U test, while comparisons among more than two groups were conducted using the Kruskal–Wallis test.

Multivariable linear regression analysis using log-transformed cytokine values was applied to assess the independent association between rUTI and cytokine levels after adjustment for age, BMI, and comorbidities. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. Characteristics of the study cohort. Among 90 women included in the study, there were 52 (57.8%) pregnant women and 38 (42.2%) non-pregnant women. Of the pregnant participants, 43 (82.7%) had rUTI and 9 (17.3%) served as healthy controls. Among non-pregnant women, 17 (44.7%) had rUTIs and 21 (55.3%) were controls. There was no significant difference in age between rUTI patients and controls within either pregnancy group (Table 2).

Table 2

Baseline characteristics of participants according to pregnancy status and rUTI diagnosis

Variable	Pregnant women (n = 52)			Non-pregnant women (n = 38)		
	rUTI (n=43)	Control (n=9)	p-value	rUTI (n=17)	Control (n=21)	p-value
Age, years	32.7 $\pm$ 7.6	31.6 $\pm$ 3.7	0.581	31.6 $\pm$ 3.7	33.8 $\pm$ 6.6	0.235
Overweight, n (%)	35 (81.4%)	3 (33.3%)	0.009	14 (82.3%)	12 (57.1%)	0.113
Rural residency, n (%)	32 (74.4%)	3 (33.3%)	0.017	11 (64.7%)	6 (28.6%)	0.028
Married marital status, n (%)	37 (86.0%)	5 (55.5%)	0.036	13 (76.5%)	17 (80.9%)	0.744
Gestational age, weeks	26.4 $\pm$ 6.1	24.8 $\pm$ 5.3	0.412	–	–	–
Comorbidities, n (%)	9 (20.9%)	1 (11.1%)	0.501	4 (23.5%)	1 (4.7%)	0.091

As shown in Table 2, in pregnant women, overweight was significantly more common in those with rUTI compared with controls. A similar trend was observed in non-pregnant women, although the differ-

ence did not reach statistical significance. Rural residence was also more frequent among rUTI patients than controls in both pregnant women and non-pregnant women.

Among pregnant women, a higher proportion of rUTI patients were married compared with controls. In non-pregnant women, marital status did not differ significantly between rUTI patients and controls. Comorbid conditions were slightly more common in rUTI patients than in controls in both pregnancy groups. However, these differences were not statistically significant.

Serum IL-1 β and IL-17A levels. Serum IL-1 β concentrations were significantly higher in women with

rUTI compared with controls in both pregnant and non-pregnant groups (Fig. 1A; $p < 0.0001$). Among rUTI patients, pregnant women showed slightly lower IL-1 β levels than non-pregnant women ($p = 0.025$).

Similarly, serum IL-17A levels were markedly elevated in rUTI patients compared with controls regardless of pregnancy status (Fig. 1B; $p < 0.0001$). No significant difference in IL-17A concentrations was observed between pregnant and non-pregnant women with rUTI ($p = 0.971$).

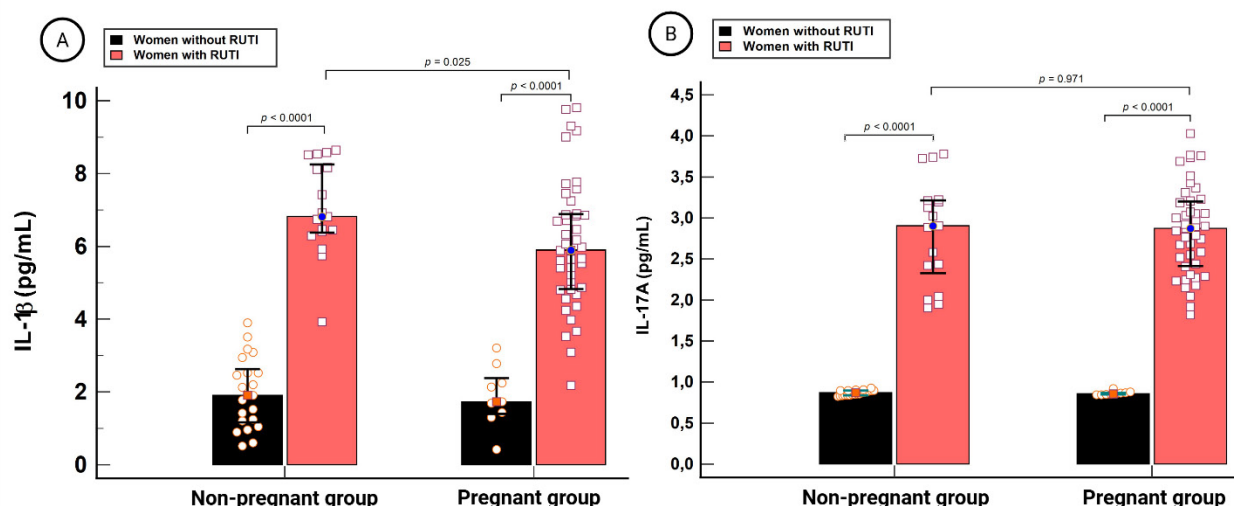


Fig. 1. Serum IL-1 β and IL-17A concentrations in the studied cohort.

In multivariate linear regression using log-transformed cytokine values, rUTI remained significantly associated with higher IL-1 β levels, after adjusting for age, BMI, and comorbidities ($p < 0.001$). The same pattern was observed for IL-17A. Log-transformed IL-17A levels were significantly higher in women with rUTI compared with controls after adjustment ($p < 0.001$), while age, BMI, and comorbidities showed no significant association.

Molecular detection and sequencing of IL1B and IL17A. PCR amplification of *IL1B* and *IL17A* genes produced fragments of 245 bp and 344 bp, respectively, that was confirmed by agarose gel electrophoresis. All samples generated clear, distinct bands, while the negative controls did not show any amplification.

Sequencing analysis of the PCR products demonstrated approximately 99% similarity with reference sequences in GenBank, confirming the identity of the amplified regions. *IL1B* sequences aligned with the reference sequence NG_008851.1, and *IL17A* sequences aligned with LC780105.1.

SNP was identified in each gene. In the *IL1B* gene, a G>A substitution at position 114 of the amplified fragment was detected and corresponded to rs1143633. Only homozygous genotypes (GG and AA) were observed, while the heterozygous genotype was not detected in the studied samples.

In the *IL17A* gene, an A>G substitution was identified within the 344 bp amplicon and corresponded to

rs2275913. The heterozygous (AG) and minor homozygous (GG) genotypes were detected, whereas the major homozygous genotype (AA) was not observed.

The dbSNP database confirmed that these variants had been detected and verified their genomic positions: one in the intronic region of *IL1B* and another in the promoter region of *IL17A*. Due to the limited sample size, genetic findings were considered exploratory and require validation in larger cohorts.

Discussion. The present study aimed to characterize systemic inflammatory responses in women with rUTI by evaluating serum IL-1 β and IL-17A levels. A key novel aspect of this work is the stratification by pregnancy status, which allowed assessment of how physiological changes during pregnancy influence immune responses to infection.

The main finding is that both IL-1 β and IL-17A were significantly elevated in women with rUTI compared with healthy controls. We also found significantly lower levels of IL-1 β in pregnant women with rUTI compared with non-pregnant patients. IL-17A levels remained similarly elevated in both groups. In multivariate regression analysis, rUTI was independently associated with increased IL-1 β and IL-17A levels after controlling for age, BMI, and comorbidities. We believe that rUTI itself is a major driver of cytokine elevation; pregnancy and other host factors determine what specific inflammatory responses occur rather than the general activation of the immune system.

Elevated levels of IL-17A in patients with rUTI are an important mediator in mucosal defense through neutrophil recruitment during rUTI [15–17]. The fact that both pregnant and non-pregnant women have similar responses of IL-17A indicates that this pathway is not altered during pregnancy, which means antibacterial defenses will continue to operate effectively.

On the other hand, lower levels of IL-1 β in pregnant women with rUTI compared to non-pregnant patients is a finding that makes biological sense since pregnancy involves immune modulation to avoid excessive inflammation that would damage a growing fetus [10]. It has been shown that pregnancy promotes immune tolerance through suppression of pro-inflammatory cytokine responses, including reduced stimulated IL-1 β production, which protects maternal-fetal interfaces but may predispose to recurrent infections by attenuating early innate inflammatory defenses [18]. While this immune modulation may be protective for maternal-fetal health, it could predispose one to recurrent infections by not allowing early inflammatory responses.

Several demographic and clinical factors were associated with higher rUTI prevalence in this study. Increased BMI was more frequent among infected women, particularly in pregnant participants. Obesity is known to induce chronic low-grade inflammation and impair immune regulation, potentially reducing bacterial clearance [19–22]. Rural residency was also more common among rUTI patients, which may reflect environmental factors, hygiene conditions, and limited access to healthcare.

Pregnancy itself was strongly associated with rUTI occurrence, in agreement with previous reports highlighting the role of hormonal changes, urinary stasis, and anatomical modifications during gestation in promoting infection risk [23].

Chronic diseases were also more frequent among rUTI patients, as studies have shown that metabolic disorders compromise host immune defenses and facilitate bacterial persistence [24–27].

Molecular sequencing revealed rs1143633 in the *IL1B* gene and rs2275913 in the *IL17A* gene; both were previously reported in other populations [28–31]. Due to limited sample size and descriptive genetic analysis, clear associations with rUTI or cytokine levels could not be established. This study's inflammatory patterns seem mainly influenced by infection-related processes and physiological status rather than these specific genetic variants, thereby supporting a concept about rUTI

based on complex immune and environmental interactions.

Several limitations should be considered when interpreting the present findings. First, the sample size was relatively small, especially in stratified subgroups, which has limited the power for detection of genetic associations and may also have an effect on the strength/stability of multivariable models. Second, the genetic analysis in this study was preliminary and limited to the identification of selected polymorphisms, without extensive genotyping or functional analysis. In addition, cytokine concentrations were assessed at a single sampling point, which does not allow evaluation of how inflammatory responses change over the course of infection or following therapy. Finally, data on the bacterial species and their antibiotic resistance were not included, although such factors may influence the cytokine levels. Future studies with larger cohorts, longitudinal sampling, and combined microbiological and genetic analyses are needed to clarify the dynamic immune responses in pregnant women with rUTI.

Conclusions. The present study demonstrates that rUTI was associated with increased levels of serum IL-1 β and IL-17A independently of pregnancy status, age, BMI, and comorbidities. Although pregnancy is shown to be associated with a higher rate of recurrent infection, cytokine levels were mainly influenced by the presence of rUTI. IL-1 β levels were lower in pregnant women with rUTI compared with non-pregnant patients.

No clear link was found between the identified SNPs and either cytokine levels or disease status, suggesting that inflammatory responses were mainly driven by clinical and physiological factors rather than by these genetic variations.

Overall, these findings emphasize the importance of inflammatory immune responses in the development of rUTI, particularly among high-risk groups such as pregnant women.

Conflict of interest. The authors declare no competing interests.

Findings. The authors received no financial support for the research.

Authors' contributions. All authors contributed equally to the conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, visualization, software, writing of the original draft, and writing – review & editing of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

References:

1. *Finjan NM, Mahmood AS.* Gene characterization of extended-spectrum- β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* isolates and analysis of interleukin-11 in patients with urinary tract infection. *Gene Reports.* 2022; 27:101571. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101571.
2. *Stepanova N.* How Advanced Is Our Understanding of the Role of Intestinal Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Recurrent Urinary Tract Infections. *Front Pharmacol.* 2022;13:780122. doi: 10.3389/fphar.2022.780122.
3. *Finjan NM, Mahmood AS.* Predictive significance of interleukin-15 in urinary tract infections caused by beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Materials Today: Proceedings.* 2023;80:3913–6. doi: 10.1016/j.matpr.2021.07.415.

4. *Harvanová G, Duranková S, Bernasovská J.* The role of cytokines and chemokines in the inflammatory response. *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology.* 2023;10(3):210-9. doi: 10.5114/pja.2023.131708.
5. *Shadpour P, Zamani M, Aghaalikhani N, Rashtchizadeh N.* Inflammatory cytokines in bladder cancer. *J Cell Physiol.* 2019;234(9):14489-99. doi: 10.1002/jcp.28252.
6. *Szymanska B, Debowski J, Malkiewicz B, Piwowar A.* Assessment of interleukin 17A and 23 in the course of bladder cancer and selected benign urological diseases. *J Physiol Pharmacol.* 2024;75(1). doi: 10.26402/jpp.2024.1.08.
7. *Mills KH.* IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(1):38-54. doi: 10.1038/s41577-022-00746-9.
8. *Butler DS, Ambite I, Nagy K, Cafaro C, Ahmed A, Nadeem A, et al.* Neuroepithelial control of mucosal inflammation in acute cystitis. *Sci Rep.* 2018;8(1):11015. doi: 10.1038/s41598-018-28634-0.
9. *Xiao J, Zheng S, Qiu Z, Wu K.* Associations between IL-1RN variable number of tandem repeat, IL-1β (– 511) and IL-1β (+ 3954) gene polymorphisms and urolithiasis in Uighur children of China. *Asian J Urol.* 2022;9(1):51-6. doi: 10.1016/j.ajur.2021.04.009.
10. *Dutta S, Sengupta P, Liew FF.* Cytokine landscapes of pregnancy: mapping gestational immune phases. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine.* 2024;4:e000011. doi: 10.1136/gocm-2024-000011.
11. *Nuhair RS, Abed NM, Yasir HK.* Analysis of single nucleotide polymorphism of the organic cation transporter gene in women with polycystic ovary syndrome. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii.* 2025;5:142–147. doi: 10.20953/1726-1678-2025-5-142-147.
12. *Singh RD, Dholariya S, Shekher A, Parchwani D, Gupta SC.* Role of IL-1 gene polymorphisms in common solid cancers. *Multifaceted Role of IL-1 in Cancer and Inflammation.* Academic Press. 2023;1-69. doi: 10.1016/b978-0-12-824273-5.00002-7.
13. *Behzadi P, Sameer AS, Nissar S, Banday MZ, Gajdacs M, García-Perdomo HA, et al.* The Interleukin-1 (IL-1) superfamily cytokines and their single nucleotide polymorphisms (SNPs). *J Immunol Res.* 2022;2022(1):2054431. doi: 10.1155/2022/2054431.
14. *Yin J, Wang C, Vogel U, Ma Y, Zhang Y, Wang H, et al.* Common variants of pro-inflammatory gene IL 1β and interactions with PPP1R13L and POLR1G in relation to lung cancer among Northeast Chinese. *Sci Rep.* 2023;13(1):7352. doi: 10.1038/s41598-023-34069-z.
15. *Sundac L, Dando SJ, Sullivan MJ, Derrington P, Gerrard J, Ulett GC.* Protein-based profiling of the immune response to uropathogenic *Escherichia coli* in adult patients immediately following hospital admission for acute cystitis. *Pathog Dis.* 2016;74(6):ftw062. doi: 10.1093/femspd/ftw062.
16. *Chamoun MN, Sullivan MJ, Goh KG, Acharya D, Ipe DS, Katupitiya L, et al.* Restriction of chronic *Escherichia coli* urinary tract infection depends upon T cell-derived interleukin-17, a deficiency of which predisposes to flagella-driven bacterial persistence. *FASEB J.* 2020;34(11):14572-87. doi: 10.1096/fj.202000760R.
17. *Lacerda Mariano L, Ingersoll MA.* The immune response to infection in the bladder. *Nat Rev Urol.* 2020;17(8):439-58. doi: 10.1038/s41585-020-0350-8.
18. *Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM.* Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front Immunol.* 2020;11:575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.
19. *Harpsøe MC, Nielsen NM, Friis-Møller N, Andersson M, Wohlfahrt J, Linneberg A, et al.* Body mass index and risk of infections among women in the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol.* 2016;183(11):1008-17. doi: 10.1093/aje/kwv300.
20. *Ghilotti F, Bellocchio R, Ye W, Adami HO, Trolle Lagerros Y.* Obesity and risk of infections: results from men and women in the Swedish National March Cohort. *Int J Epidemiol.* 2019;48(6):1783-94. doi: 10.1093/ije/dyz129.
21. *Seo SH, Jeong IS, Lee EJ.* Impact of obesity on urinary tract infections in Korean adults: secondary data analysis using community-based cohort study. *J Korean Acad Nurs.* 2021;51(2):150-61. doi: 10.4040/jkan.20228.
22. *Abed NM.* Protective effect of propolis extract against nickel chloride and/or carbon tetrachloride induced alterations in physiological and endocrine functions in adult male rats. *J Anim Health Prod.* 2024;12(Special Issue 1):99–106. doi: 10.17582/journal.jahp/2024/12.s1.99.106.
23. *Laari JL, Anab M, Jabong DP, Abdulai K, Alhassan AR.* Maternal age and stage of pregnancy as determinants of UTI in pregnancy: a case of Tamale, Ghana. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2022;2022:3616028. doi: 10.1155/2022/3616028.
24. *Nabi T.* Symptomatic urinary tract infection in patients with type 2 diabetes: a prospective study. *Medical Journal of Babylon.* 2021;18(2):131-7. doi: 10.4103/MJBL.MJBL_81_20.
25. *Kamei J, Yamamoto S.* Complicated urinary tract infections with diabetes mellitus. *J Infect Chemother.* 2021;27(8):1131-6. doi: 10.1016/j.jiac.2021.05.012.

26. *Ahmed AE, Abdelkarim S, Zenida M, Baiti MA, Alhazmi AA, Alfaifi BA, et al.* Prevalence and associated risk factors of urinary tract infection among diabetic patients: a cross-sectional study. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(6):861. doi: 10.3390/healthcare11060861.
27. *Laway BA, Nabi T, Bhat MH, Fomda BA.* Prevalence, clinical profile and follow up of asymptomatic bacteriuria in patients with type 2 diabetes-prospective case control study in Srinagar, India. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(1):455-9. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.043.
28. *Shuang L, Li Z, Chen F, Cui X, Ning Y, Su Y, Dong M.* Association between interleukin-17 gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11653-11658.
29. *Abdel Fattah MA, Mehanna ET, Fattah SA, Mesbah NM, Saleh SM, Abo-Elmatty DM, et al.* The relationship between interleukin 17A rs2275913 gene polymorphism and circulating *IL17A* levels and disease activity and severity in Egyptian rheumatoid arthritis patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2025;21(8):1183-1189. doi: 10.1080/17446666X.2025.2545907.
30. *Issac, M.S.M., El Nahid, M.S.* Association of IL-1 β rs16944 and IL-1RN rs2234663 gene polymorphisms with graft function in renal transplant recipients. *Egypt J Med Hum Genet* 2023;24:69. doi: 10.1186/s43042-023-00449-3.
31. *Farhood HS, Hamim SS, Shaikhr H.* Serological diagnosis of IL-1 β and IL-6 associated with urinary tract infections among pregnant women in Thi-Qar Governorate. *University of Thi-Qar Journal of Science (UTJsci)*. 2024;11(1):163-166. doi: 10.32792/utq/utjsci/v11i1.1237.



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 Nechaiev**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.04

Diagnostic value of renal scintigraphy in detecting early kidney allograft complications

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

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Citation:

Nechaiev MP. Diagnostic value of renal scintigraphy in detecting early kidney allograft complications. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;1(89):25-34. doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.04.

Abstract. Early identification of kidney allograft complications is essential for preserving graft function. Serum creatinine is routinely used for post-transplant complications monitoring but has a lack of specificity in the early period. Imaging methods such as ultrasound (US) and renal scintigraphy (RS) provide complementary structural and functional information. The study aimed to assess temporal changes in scintigraphy perfusion index (PI), function index (FI), and glomerular filtration rate (GFR) in early kidney allograft complications and to compare these findings with ultrasonographic parameters.

Methods. This single-center observational study included 65 kidney transplant recipients examined within the first 7 days post-transplantation. Thirty-two patients with stable graft function served as controls, while 33 patients developed early allograft complications. All patients underwent dynamic ^{99m}Tc-DTPA renal scintigraphy with calculation of the PI, FI and GFR on postoperative days 1, 3, and 7, as well as Doppler ultrasonography. Quantitative data were compared using nonparametric tests; $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. Early complications included acute rejection (31%), ureteral stenosis (22%), urinary fistula (16%), infectious complications (12%), renal artery thrombosis (11%) and renal vein thrombosis (8%). In acute rejection, PI decreased from 0.76 on day 3 to 0.55 on day 7 ($p < 0.0001$), accompanied by reductions in FI (from 0.78 to 0.50, $p < 0.0001$) and GFR from 39.5 to 25.3 mL/min/1.73 m² ($p < 0.0001$). Vascular thromboses showed the most pronounced decreases in all scintigraphy indices ($p < 0.0001$). Ureteral stenosis demonstrated a progressive decline in PI, FI, and GFR between days 3 and 7 ($p < 0.0001$), whereas urinary fistula and infectious complications showed no significant scintigraphic changes ($p > 0.05$). Doppler-derived resistive index elevation was predominantly detected on day 7, later than scintigraphic abnormalities.

Conclusions. These results support the role of RS as an adjunct imaging modality for early post-transplant assessment and show early allograft complications much more effectively than ultrasound. Further prospective studies are needed to validate quantitative thresholds and diagnostic accuracy.

Keywords: kidney transplantation, renal scintigraphy, acute rejection, ureteral stenosis, vascular thrombosis, perfusion index, function index, early post-transplant complications.

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

© Mykyta P. Nechaiev, 2026.

Correspondence should be addressed to Mykyta Nechaiev: m.nechaiev@ohmatdyt.com.ua

**Article history:**

Received November 17, 2025

Received in revised form
January 15, 2026

Accepted January 16, 2026

© Нечаєв М. П., 2026

УДК: 616.61-089.843-06:616.61-073.756.6

Микита Нечаєв

Діагностична цінність ренальної сцинтиграфії у виявленні ранніх ускладнень ниркового трансплантата

Державне некомерційне підприємство «Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»
МОЗ України», Київ, Україна

НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Резюме. Раннє виявлення ускладнень трансплантата нирки є ключовим для збереження його функції. Сироватковий креатинін широко використовується для моніторингу післятрансплантаційних ускладнень, однак у ранньому періоді він характеризується низькою специфічністю. Методи візуалізації, зокрема ультразвукове дослідження (УЗД) та сцинтиграфія нирок (СН), надають взаємодоповнювальну інформацію щодо структурних і функціональних змін трансплантата. Метою дослідження було оцінити часову динаміку сцинтиграфічного індексу перфузії (PI), індексу функції (FI) та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) при ранніх ускладненнях трансплантата нирки та порівняти ці показники з ультразвуковими параметрами.

Методи. Проведено одноцентрове обсерваційне дослідження, яке включало 65 реципієнтів трансплантованої нирки, обстежених упродовж перших 7 днів після трансплантації. 32 пацієнти зі стабільною функцією трансплантата становили контрольну групу, тоді як у 33 пацієнтів розвинулися ранні ускладнення трансплантата. Усім пацієнтам виконували динамічну сцинтиграфію нирок з ^{99m}Tc -DTPA з розрахунком PI, FI та ШКФ на 1-шу, 3-тю та 7-му післяопераційні доби, а також доплерівське ультразвукове дослідження. Кількісні дані порівнювали з використанням непараметричних статистичних тестів; рівень статистичної значущості визначали як $p < 0,05$.

Результати. До ранніх ускладнень належали гостре відторгнення (31%), стеноз сечоводу (22%), сечова нориця (16%), інфекційні ускладнення (12%), тромбоз ниркової артерії (11%) та тромбоз ниркової вени (8%). При гострому відторгненні PI знижувався з 0,76 на 3-тю добу до 0,55 на 7-му добу ($p < 0,0001$), що супроводжувалося зменшенням FI (з 0,78 до 0,50, $p < 0,0001$) та ШКФ з 39,5 до 25,3 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,0001$). Судинні тромбози характеризувалися найбільш вираженим зниженням усіх сцинтиграфічних індексів ($p < 0,0001$). При стенозі сечоводу відзначали поступове зниження PI, FI та ШКФ між 3-тєю і 7-мою добами ($p < 0,0001$), тоді як при сечовій нориці та інфекційних ускладненнях значущих змін сцинтиграфічних показників не виявлено ($p > 0,05$). Підвищення резистивного індексу за даними доплерографії переважно реєстрували на 7-му добу, пізніше, ніж сцинтиграфічні порушення.

Висновки. Отримані результати підтверджують доцільність використання СН як специфічного методу візуалізації для ранньої післятрансплантаційної оцінки та свідчать про її вищу ефективність у ранньому виявленні ускладнень порівняно з ультразвуковим дослідженням. Подальші проспективні дослідження необхідні для валидації кількісних порогових значень і діагностичної точності методу.

Ключові слова: трансплантація нирки, сцинтиграфія нирок, гостре відторгнення, стеноз сечоводу, судинний тромбоз, індекс перфузії, індекс функції, ранні післятрансплантаційні ускладнення.

Introduction. A kidney transplant remains the treatment of choice for patients with chronic kidney disease (CKD) that has progressed to end-stage renal disease (ESRD). At this stage, the kidneys lose their functions, i.e. ability to eliminate metabolic waste, toxins, and excess fluids from the blood, making transplantation the most effective method to restore renal function and improve long-term survival [1]. Despite continuous advances in surgical techniques and immunosuppressive therapy, early post-transplant complica-

tions remain a major cause of graft dysfunction and loss. Among these, acute rejection (AR) occurs in approximately 10–15% of recipients and represents a critical event that can significantly affect both short- and long-term graft survival [2].

Traditionally, serum creatinine (sCr) is the most commonly used marker for monitoring graft function worldwide. However, sCr is a late and nonspecific indicator. It often increases only after substantial nephron loss. In the early post-transplant period, sCr elevation may result from various causes, such as rejection, ischemia-reperfusion injury, obstruction, or vascular thrombosis. Therefore, serum creatinine is an unreliable marker for differential diagnosis [3, 4]. A renal biopsy is typically performed to confirm or exclude rejection. However, this method is very harmful and complicated [5].

Mykyta Nechaiev

m.nechaiev@ohmatdyt.com.ua

Ultrasound (US) is routinely used as the first-line imaging technique in both the early and late post-transplant periods. US is non-invasive, widely available, and free from ionizing radiation. Conventional B-mode ultrasound enables assessment of graft morphology, parenchymal echogenicity, and the detection of structural abnormalities. Doppler ultrasound further provides real-time information about intrarenal and graft vascular flow [6]. However, ultrasound findings are sometimes non-specific and may depend on operator experience, which limits its diagnostic precision in differentiating the cause of the transplant rejection.

Renal scintigraphy (RS) serves as a complementary nuclear medicine technique that provides quantitative and functional assessment of renal perfusion, parenchymal uptake, and urinary excretion. It enables dynamic evaluation of graft physiology in a single, non-invasive study.

In international clinical practice, dynamic RS is widely used for functional assessment of kidney allografts, providing quantitative parameters such as the perfusion index (PI), function index (FI), and glomerular filtration rate (GFR). PI reflects early graft hemodynamics and vascular integrity, FI represents parenchymal tracer uptake and functional capacity, and GFR offers an early estimate of graft filtration. The most commonly used radiopharmaceuticals include ^{99m}Tc -diethylenetriaminepentaacetic acid (^{99m}Tc -DTPA), ^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc -MAG3), and ^{99m}Tc -ethylenedicysteine (^{99m}Tc -EC) [7,8]. Alternative approaches for evaluating graft dysfunction include Doppler ultrasonography, contrast-enhanced ultrasound, magnetic resonance imaging and biopsies. However, ultrasound parameters such as the resistive index often demonstrate delayed or non-specific changes; advanced imaging modalities may be limited by availability or contraindications [7]. At the same time, biopsy remains invasive and unsuitable for frequent monitoring [2, 4]. This study addresses this gap by systematically evaluating scintigraphy indexes in the early post-transplant period and comparing their diagnostic performance with Doppler ultrasound across a spectrum of acute kidney allograft complications.

Materials and methods. *Study design.* This was an exploratory, single-center observational study including all consecutive eligible kidney transplant recipients. Therefore, no sample size calculation was performed. The final cohort comprised 65 patients. Post hoc analysis indicates that this sample size was sufficient to detect statistically significant differences in key scintigraphy parameters between groups. The study protocol was approved by the local institutional ethics committee (Protocol №14 from 07.04.2025) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients signed written informed consent.

Patient selection. A total of 65 renal scintigraphy studies from 65 patients were done. Each patient underwent a ^{99m}Tc -DTPA renal scintigraphy between the 1st day and 7th day after kidney transplantation. At

the study institution, routine renal scintigraphy was performed within the first 24 hours post-transplant as a baseline assessment. Follow-up studies were repeated whenever graft dysfunction or complications were suspected. Ultrasound examinations were also performed when clinically indicated. Other diagnostic assessments, such as serum creatinine measurement and complete blood count (CBC), were conducted for all patients.

Patients were consecutively included if they underwent both ^{99m}Tc -DTPA renal scintigraphy and renal ultrasound at comparable time points after kidney transplantation. Patients were excluded in cases of primary graft non-function, delayed graft function requiring dialysis at the time of imaging, hemodynamic instability (vasopressor support), major perioperative complications requiring additional surgery, severe systemic infection or sepsis, or incomplete imaging or laboratory data. These criteria were applied to reduce confounding effects on graft perfusion and function. Renal scintigraphy and ultrasound were performed on the same day or within a 24-hour interval in all included cases, minimizing temporal bias in the comparison of imaging findings.

Renal scintigraphy studies. Each patient received an intravenous injection of 100 MBq (2,7 mCi) to 250 MBq (6,8 mCi) of ^{99m}Tc -DTPA. Sequential images were acquired in three phases. The first phase (perfusion) consisted of 30 frames with a duration of 2 seconds each. The second phase (function) included 58 frames with a duration of 30seconds each. The third delayed phase, starting at 80 minutes after tracer injection, was acquired over 180 seconds with a total of 600,000 counts. During the early post-transplant period, no additional hydration was administered to avoid disturbing fluid balance. In later stages, when permitted by the referring physician, 500–600 mL of water was provided orally 30 minutes before imaging. Images were obtained using a gamma camera with a Low Energy High Resolution (LEHR) collimator. The flow and functional phases were evaluated visually, and time-activity curves were generated from regions of interest (ROI) drawn over the graft and the aorta, with background correction applied.

Imaging interpretation. The flow phase was assessed qualitatively, using the aorta or iliac arteries as reference points. Normal renal perfusion was defined as peak kidney activity occurring within 6 seconds of the aortic or iliac peak and reaching equal or higher intensity. Reductions in perfusion were classified as mild, moderate, or severe, based on visual assessment.

The functional phase was evaluated both qualitatively and quantitatively, focusing on:

- accumulation phase (tracer uptake within the first 3 minutes reflecting extraction from blood);
- concentration phase (tubular concentration capacity and water reabsorption);
- and excretion phase (tracer clearance from the collecting system into the bladder).

Based on combined flow and functional findings,

each study was categorized as one of the following: acute rejection (AR), infectious complications (IC), renal vein thrombosis (RVT), urinary fistula (UF), ureteral stenosis (US), or renal artery thrombosis

(RAT). Scintigraphy Diagnostic Criteria of the Early Kidney Allograft Complications were following (Table 1) [7, 9, 10].

Table 1

Scintigraphy diagnostic criteria of the early kidney allograft complications

Complication	Perfusion Phase	Functional Phase	Excretion Phase	Typical Scintigraphy Pattern
Acute Rejection (AR)	Moderately to severely decreased perfusion compared to the aorta or previous examination	Reduced tracer uptake; flattened or delayed renogram curve	Poor or delayed excretion into the collecting system and bladder	"Poor flow, poor function"; worsening compared with baseline study
Infectious Complications (IC)	Normal or mildly decreased; possibly focal perfusion defects	Patchy or heterogeneous cortical uptake	Usually normal or mildly delayed	Focal or patchy cortical defects with near-normal perfusion; corresponds to infection sites
Renal Vein Thrombosis (RVT)	Absent or severely reduced perfusion	No cortical tracer retention	No excretion	"No function despite initial blush"
Urinary Fistula (UF)	Normal perfusion	Normal parenchymal function	Normal excretion from the kidney; tracer leakage outside the collecting system	"Normal function with tracer leakage"
Ureteral Stenosis (US)	Normal perfusion	Normal or mildly delayed cortical uptake	Progressive tracer retention in the pelvicalyceal system; delayed drainage to the bladder	"Good function, poor drainage"
Renal Artery Thrombosis (RAT)	Absent perfusion	No cortical tracer uptake	No excretion	"Complete vascular occlusion and graft loss"

Statistical analysis. The data were processed using Statistica v. 10.0 (originally developed by StatSoft Inc., USA) and GraphPad Prism 10.5.0 for Windows (San Diego, CA, USA). The quantitative data were expressed as median and interquartile range, and qualitative parameters – as absolute and relative (%) frequency. The quantitative data were compared by the use of the Mann-Whitney U test (for two unrelated samples), or the Kruskal-Wallis test with the following Dunn's test for post hoc comparisons (for three unrelated samples). The frequency of binary parameters was compared by the use of Fisher's exact test (for two unrelated samples), or Fisher's exact test with Bonferroni correction (for three unrelated samples). A p-value <0,05 was considered statistically significant (considering the Bonferroni correction).

Results. Clinical characteristics of patients. A total of 65 patients were included in the study, comprising 32 individuals in the control group (with stable graft function) and 33 patients with allograft complications. There were no significant differences in age or gender

distribution between the groups. The median age was 44 (36-51) years in the control group and 45 (35.25-48) years in the complication group ($p>0.05$). The male-to-female ratio was comparable (14/18 vs. 14/19, respectively; $p>0.05$). Body mass index (BMI) did not differ significantly between the groups – 26.6 (24.35-28.75) vs. 25.9 (23.83-28.8); $p>0.05$.

Regarding hematological parameters, white blood cell (WBC) count and erythrocyte sedimentation rate (ESR) showed no significant differences of WBC values – 7.6 (6.2-11.2) vs. 7.95 (7.08-11.63) $\times 10^9/L$; ESR: 22 (20-25) vs. 24 (22-26) mm/h; $p>0.05$.

However, the platelet (PLT) count was significantly higher in the allograft complication group compared with controls – 264.5 (198.5-303) vs. 209 (167-292) $\times 10^9/L$; $p<0.05$). Moreover, serum creatinine levels were markedly elevated in patients with allograft complications – 94.65 (78.23-115.1) vs. 76.7 (59.45-86.55) mmol/L; $p<0.01$), reflecting impaired graft function. The baseline demographic and laboratory characteristics of the two groups are summarized in Table 2.

Table 2

Baseline demographic and laboratory characteristics of the cohort

Parameter	Control group (n=32)	Allograft complications (n=33)	P value
Age	44 [36-51]	45 [35.25-48]	p>0.05
Gender, man/woman	14/18	14/19	p>0.05
BMI	26.6 [24.35-28.75]	25.9 [23.83-28.8]	p>0.05
WBC count, 10 ⁹ /L	7.6 [6.2-11.2]	7.95 [7.08-11.63]	p>0.05
PLT count, 10 ⁹ /L	209 [167-292]	264.5 [198.5-303]	p = 0.032
ESR, mm/h	22 [20-25]	24 [22-26]	p>0.05
S-Cr, μ mol/L	76.7 [59.45-86.55]	94.65 [78.23-115.1]	p = 0.004

Abbreviations: BMI – body mass index; WBC – white blood cell count; PLT – platelet count; ESR – erythrocyte sedimentation rate; S-Cr – serum creatinine.

Data are presented as median and interquartile range.

In summary, while demographic and most hematological parameters were comparable between the groups, a significant increase in platelet count and serum creatinine was observed among patients with allograft complications, suggesting the presence of inflammatory activation and reduced renal function in this cohort.

Scintigraphy evaluation of the short-term complications of the kidney allograft. Analysis of the post-transplant complications. Analysis of post-transplant complications revealed that acute rejection was the most frequent event, occurring in 31% of patients among those with complications. Ureteral stenosis was observed in 22%, and urinary fistula in 16% of cases. Infectious complications were detected in 12% of recipients. Vascular complications were less common, with renal artery thrombosis and renal vein thrombosis occurring in 11% and 8%, respectively. Overall, immunologic and urological complications predominated, while vascular thromboses were though less frequent (Fig. 1).

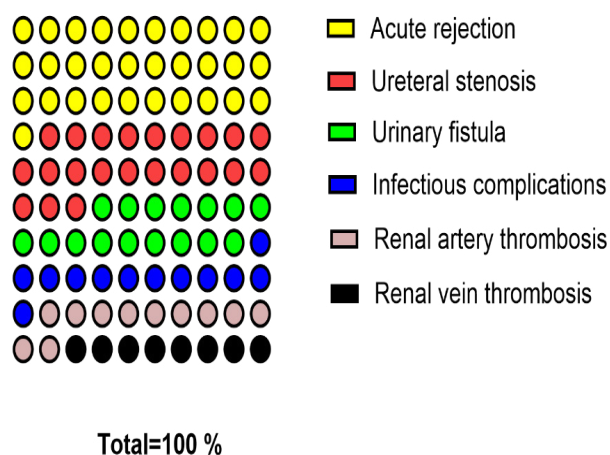


Fig. 1. Distribution of the post-transplant acute complications among examined patients. The figure illustrates the relative frequency (%) of acute complications identified during the early post-transplant period among patients with graft dysfunction.

A total of six major types of kidney allograft complications were identified, each characterized by distinct clinical features. Renal vein thrombosis presented with acute anuria and pain in the transplant area. Acute rejection manifested as a gradual increase in serum creatinine and decreased urine output (oliguria). These findings indicate progressive graft dysfunction due to immune-mediated injury. Infectious complications - all cases were associated with urinary tract infection (UTI), representing the typical infectious process affecting renal allografts. Urinary fistula is characterized by decreased diuresis and fluid collection near the graft site, consistent with urine leakage from the anastomosis or collecting system. Ureteral stenosis demonstrated pyeocaliectasia. Renal artery thrombosis presented with sudden loss of graft function or gradual increase in serum creatinine and hypertension.

Scintigraphy characteristics of the short-term complications of the kidney allograft. The perfusion index (PI) represents the ratio between the early vascular activity of the graft and the total perfusion activity measured in a reference region (commonly the iliac vessels or soft tissue background). It is automatically calculated from time-activity curves obtained during the first 60 seconds after tracer injection. PI was analyzed and compared at the following time points after the transplantation: day 1, day 3, and day 7.

The Function Index (FI) represents the percentage of tracer uptake by the transplanted kidney relative to the total administered dose or to background-corrected reference activity. It provides a quantitative measure of the functional capacity of the allograft. FI was analyzed and compared at the following time points after the transplantation: day 1, day 3, and day 7.

On Day 1, measurements of the PI and FI were obtained in 65 cases to assess vascular and microcirculatory dynamics. The PI was 1.00 (0.92-1.08), and the FI was 0.98 (0.91-1.13) (Fig. 2 A). The glomerular filtration rate (GFR) was evaluated in 65 observations. The GFR level was 55.5 (49.55-61.9) mL/min/1.73 m (Fig. 2 B).

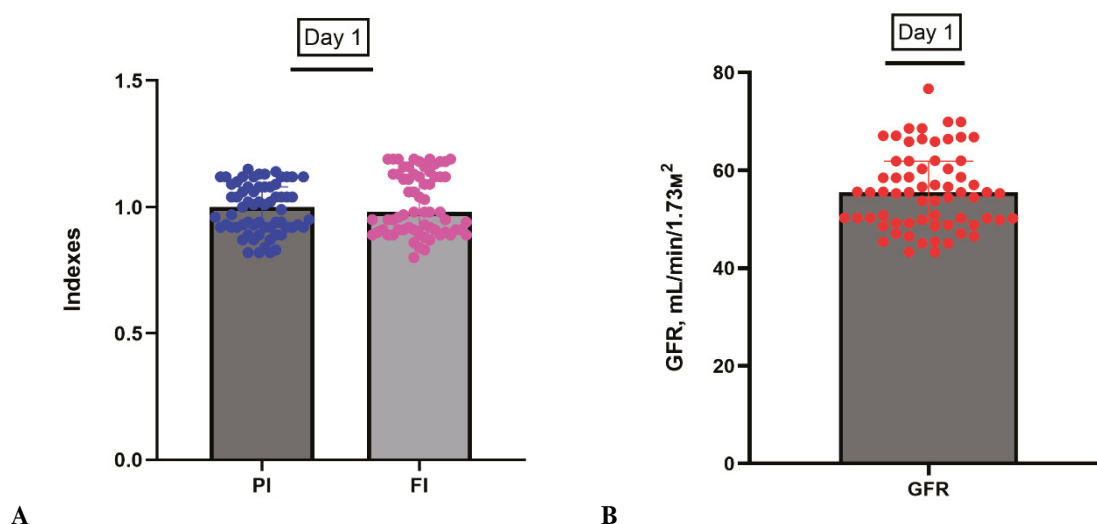


Figure 2. RS parameters of the kidneys' functional capacity in patients after kidney transplantation. (A) – PI and FI indexes. (B) – GFR.

RS indices were analyzed at day 3 and day 7 in patients suspected of various early post-transplant complications. Here we present our findings. For acute rejection, the PI significantly decreased from 0.76 (0.67–0.78) at day 3 after the transplantation to 0.55 (0.47–0.56) ($p < 0.0001$) at day 7. In patients with ureteral stenosis, values declined from 0.99 (0.96–1.02) at day 3 to 0.67 (0.62–0.72) ($p < 0.0001$) at day 7.

Among those with urinary fistula, the PI did not show any differences between day 3 and day 7 – 1.02 (0.99–1.03) vs. 1.01 (1.00–1.10), respectively ($p > 0.05$). This reflects mild hemodynamic stabilization during recovery and absence of further obstruction or ischemia. For infectious complications, values remained relative-

ly stable – 1.09 (1.08–1.12) at day 3 and 1.09 (1.07–1.09) at day 7, respectively ($p > 0.05$), suggesting preservation of perfusion despite systemic inflammatory stress.

In contrast, both renal artery and renal vein thrombosis groups exhibited the most pronounced decreases in PI. Values dropped from 0.62 (0.55–0.65) at day 3, secondary value 0.32 (0.30–0.38) ($p < 0.0001$) at day 7 for arterial thrombosis and from 0.56 (0.55–0.57) at day 3 to 0.39 (0.30–0.40) ($p < 0.0001$) at day 7 for venous thrombosis, demonstrating severe impairment of vascular flow consistent with critical ischemic injury (Figure 2). Taken together, these data indicate that SN indexes effectively reflect the hemodynamic consequences of early post-transplant complications (Fig. 3).

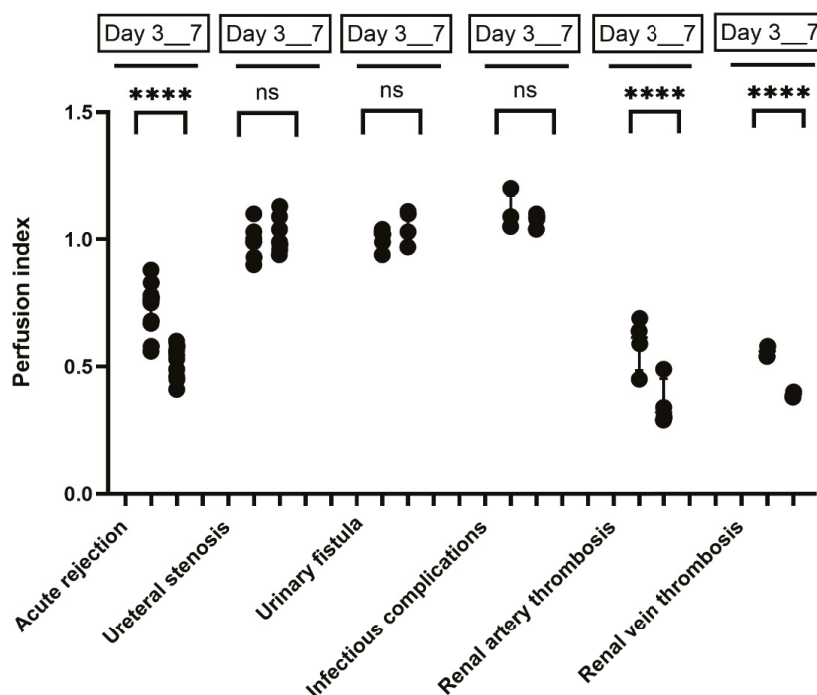


Fig. 3. Dynamics of the PI estimated by RS in patients after the kidney transplantation.

For acute rejection, the FI values were at day 3 - 0.78 (0.75-0.87), with a secondary value at day 7 of 0.50 (0.46-0.52) ($p < 0.0001$). Ureteral stenosis demonstrated FI at day 3 at level 0.81 (0.78-0.85) and at day 7, 0.45 (0.38-0.48) ($p < 0.0001$).

For urinary fistula, the FI was 1.02 (0.99-1.03) at day 3, with a secondary value of 0.96 (0.93-0.98) at day 7 ($p > 0.05$), indicating no significant difference between groups. Infectious complications showed FI at the level

of 1.09 (1.08-1.12) and secondary value of 1.03 (1.01-1.05) ($p > 0.05$) at day 7.

Vascular complications demonstrated comparatively lower medians. Renal artery thrombosis showed a median FI of 0.69 (0.68-0.70) at day 3 and 0.43 (0.38-0.46) at day 7 ($p < 0.0001$). Renal vein thrombosis had FI at level 0.71 (0.68-0.75) at day 3 and secondary value at day 7 - 0.43 (0.43-0.44) ($p < 0.0001$) (Fig. 4).

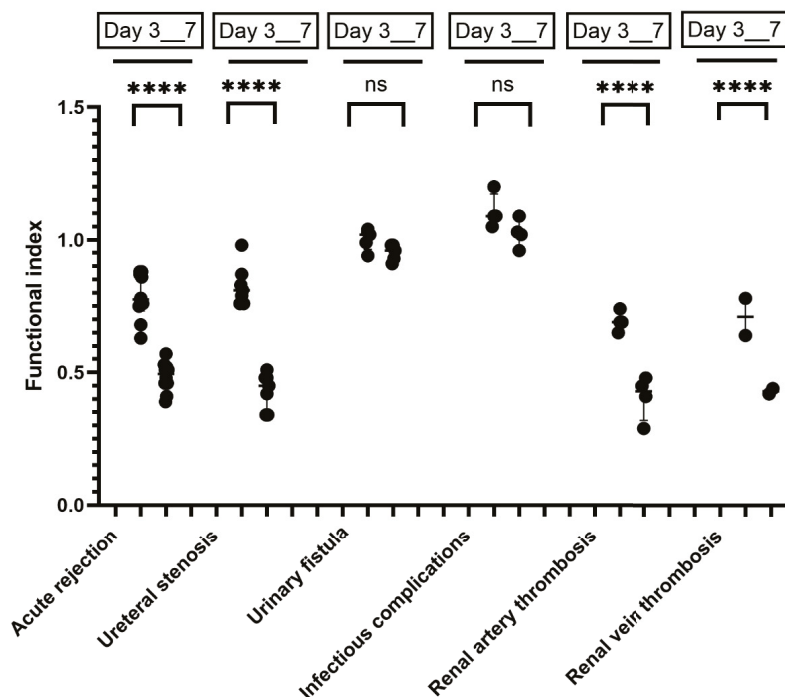


Fig. 4. Dynamics of the FI estimated by RS in patients after the kidney transplantation.

Besides the PI and FI, GFR values were estimated by RS at days 3 and 7 after the kidney transplantation. For acute rejection, the GFR value was 39.5 (27.0-45.3) mL/min/1.73 m² at day 3 with a corresponding secondary measure at day 7 - 25.3 (21.1-26.9) mL/min/1.73 m² ($p < 0.0001$). Ureteral stenosis was demonstrated at day 3 GFR level of 56.8 (55.6-59.5) mL/min/1.73 m² and a secondary measure at day 7, 48.6 (46.6-52.4) mL/min/1.73 m² ($p < 0.0001$).

Urinary fistula had GFR at level 50.8 (47.7-53.2) mL/min/1.73 m² at day 3 with a secondary value of 50.3 (46.5-52.7) mL/min/1.73 m² at day 7. For the infectious complications group, GFR was 54.5 (48.7-55.5) mL/min/1.73 m² at day 3, and the secondary measure was 52.3 (44.8-55.0) mL/min/1.73 m² at day 7 ($p > 0.05$).

Vascular complications demonstrated lower GFR values. Renal artery thrombosis presented GFR at level 49.3 (45.9-51.8) mL/min/1.73 m² at day 3 with a secondary measure of 39.4 (37.6-40.7) mL/min/1.73 m² at day 7 ($p < 0.0001$). Renal vein thrombosis had a GFR at level 39.3 (39.0-39.7) mL/min/1.73 m² at day 3 and a secondary measure of 32.9 (31.7-34.2) mL/min/1.73 m² at day 7 ($p < 0.001$) (Fig. 5).

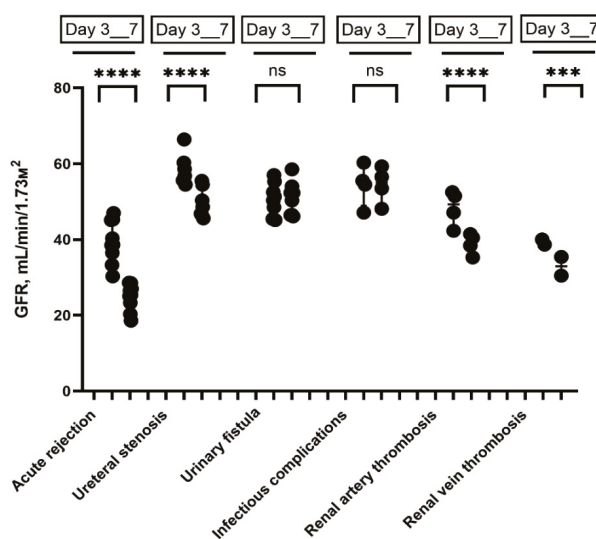


Fig. 5. Dynamics of the GFR estimated by RS in patients after the kidney transplantation.

Peculiarities of the ultrasound evaluation of post-transplant complications. In parallel with scintigraphy studies, US examination was performed in all 65 pa-

tients to evaluate graft morphology, vascular flow, and the presence of early post-transplant complications. Gray-scale and Doppler ultrasonography are used for imaging of graft perfusion and structural integrity.

In the control group with stable graft function, the grafts demonstrated normal morphology with homogeneous parenchymal echogenicity, preserved corticomedullary differentiation, and normal vascular patterns. The resistance index (RI) in these patients was 0.71 (0.68-0.75), consistent with normal perfusion and low intrarenal vascular resistance for the transplant. Among the 33 patients with allograft complications, distinct sonographic findings were recorded at day 7 but not day 3, depending on the underlying pathology.

Acute rejection presented with increased cortical echogenicity and loss of corticomedullary differentiation in 90% of cases. The kidneys were enlarged in 80% cases, with a value RI of 0.88 (0.83-0.91) ($p < 0.001$ vs. controls). Doppler flow analysis revealed decreased diastolic flow and elevated systolic-to-diastolic ratio ($S/D > 3.0$), consistent with increased vascular resistance due to immune-mediated parenchymal edema.

Ureteral stenosis in gray-scale imaging revealed pelvicalyceal dilatation in all affected patients, with preserved cortical thickness. The RI was at level 0.89 (0.77-0.82), higher than in controls ($p < 0.001$), reflecting mild post-obstructive resistance. In urinary fistula cases, anechoic peri-graft fluid collections were detected adjacent to the lower pole or near the ureterovesical junction. The parenchymal echotexture remained preserved, and RI values were shown within the normal range – 0.74 (0.71-0.76).

Infectious complications developed typically due to UTI. The kidneys demonstrated increased cortical echogenicity and blurred corticomedullary differentiation in 75% cases. The RI value was 0.77 (0.75-0.80) ($p > 0.05$ vs. controls).

In patients with renal artery thrombosis, color Doppler showed absent arterial flow within the graft and a high-resistance ($RI > 0.95$) in the proximal segment. Kidneys appeared enlarged and hypoechoic, consistent with acute ischemia. Renal vein thrombosis demonstrated absent venous flow and reversal of diastolic flow in the intrarenal arteries. Patients had severe graft swelling and $RI > 0.95$, corresponding to venous congestion and acute graft failure (Table 3).

Table 3

Summary of RI values in examined patients at day 7 after the transplantation

Group	Median RI [IQR]	Significance vs. Control
Control	0.71 [0.68-0.75]	-
Acute rejection	0.88 [0.83-0.91]	$p < 0.001$
Ureteral stenosis	0.89 [0.77-0.82]	$p < 0.001$
Urinary fistula	0.74 [0.71-0.76]	$p > 0.05$
Infectious complications	0.77 [0.75-0.80]	$p > 0.05$
Renal artery/vein thrombosis	> 0.95	-

Discussion. In this study, we evaluated the clinical, laboratory, scintigraphy and ultrasonographic parameters in kidney transplant recipients with and without early post-transplant complications. Our results demonstrate that demographic and general hematological characteristics did not significantly differ between the groups (controls and groups with early graft complications). Patients with allograft complications exhibited higher platelet counts and elevated serum creatinine levels. These changes are direct signs of ongoing inflammatory activation and impaired renal function. It was shown previously that elevated platelet counts are associated with endothelial dysfunction and immune-mediated injury during graft rejection and other inflammatory processes, reflecting their role in microvascular disturbances and thrombogenic potential within the transplanted organ [10].

The ultrasound evaluation, performed in parallel with scintigraphy studies, provided additional real-time

morphological and hemodynamic data. In the control group with stable graft function, gray-scale and Doppler ultrasonography demonstrated normal graft morphology with homogeneous echogenicity, preserved corticomedullary differentiation, and normal vascular flow patterns. The RI of 0.71 (0.68-0.75) was consistent with normal perfusion and low intrarenal resistance. These confirm sufficient allograft function.

Among patients with early post-transplant complications, certain sonographic patterns were observed according to the underlying pathology. Acute rejection was characterized by increased cortical echogenicity, loss of corticomedullary differentiation, and mild graft enlargement in most cases. The RI shown pronounced elevation accompanied by decreased diastolic flow and a high systolic-to-diastolic ratio ($S/D > 3.0$). These changes reflect increased vascular resistance due to immune-mediated parenchymal edema and microcirculatory disorders. In patients with ureteral stenosis,

pelvicalyceal dilatation with a moderately increased RI was found. These changes indicate post-obstructive hemodynamic stress [11].

In contrast, the urinary fistula presented as anechoic peri-graft fluid collections adjacent to the ureterovesical junction, accompanied by normal parenchymal architecture and near-normal RI values. Localized leakage without perfusion compromise was detected in this group. Infectious complications showed only mild cortical echogenicity and a slight RI increase. These findings reflect limited parenchymal involvement. In vascular complications, i.e., renal artery or vein thrombosis, Doppler findings were dramatic – absent flow signals, high RI, and marked graft swelling. These sonographic patterns were detected at day 7 after the transplantation was performed.

The scintigraphy evaluation provided complementary quantitative insights into the hemodynamic and functional status of the transplanted kidneys. The key point is that RS changes were documented at an early stage after the transplantation (day 3). Among the spectrum of early post-transplant complications, acute rejection was the most prevalent. Next were ureteral stenosis and urinary fistula. Our findings are in line with previous studies and emphasize the predominance of immunologic and urological complications during the early post-transplant period. At the same time, vascular thromboses is less common event.

Dynamic renal scintigraphy parameters – perfusion index, function index and glomerular filtration rate proved to be sensitive indicators of allograft dysfunction. In the control group, PI and FI values were close to normal ranges. This suggests preserved perfusion and function of the kidneys. In contrast, both acute rejection indices declined significantly between days 3 and 7.

In ureteral stenosis, both PI and FI decreased, indicating that obstructive processes not only change urine flow. However, obstruction also leads to a reduction in renal blood flow and tracer uptake. Urinary fistula and infectious complications were associated with relatively stable scintigraphy and sonographic parameters, meaning the predominance of localized structural or inflammatory processes without perfusion loss.

Vascular complications, renal artery and vein thrombosis, showed the most dramatic alterations detected with both methods. Absent or reversed flow on Doppler US and markedly reduced PI, FI, and GFR on scintigraphy were found. This is consistent with an acute decrease in perfusion and severe ischemic injury.

To summarize, we observed decreases in perfusion index (PI) and function index (FI) across different categories of early post-transplant complications. Our findings reflect distinct mechanisms of graft injury. In acute rejection, we hypothesize the presence of immune-mediated endothelial activation, interstitial edema, and microvascular inflammation, which in turn increase intrarenal vascular resistance, leading to reduced arterial inflow and impaired capillary perfusion, which is captured cartographically as a decline in PI.

Simultaneously, inflammatory damage to tubular and glomerular structures compromises tracer extraction and cortical uptake, resulting in a marked reduction in FI. In ureteral stenosis, the initial perfusion is relatively preserved. However, progressive intrapelvic pressure and post-obstructive vasoconstriction reduce renal blood flow and parenchymal function over time, explaining the delayed but significant decrease in both PI and FI [7-9].

Urinary fistula and infectious complications primarily represent localized extrarenal leakage or focal inflammatory processes without substantial compromise of global graft perfusion or tubular function, which accounts for the relative stability of scintigraphy indexes in these groups [8, 9]. Vascular complications, including renal artery and vein thrombosis, cause abrupt and severe interruption of blood flow or venous outflow obstruction, leading to profound ischemia, congestion, and loss of parenchymal viability. Therefore, PI and FI show the most pronounced and rapid declines. Taking together our results, these patterns demonstrate that changes in PI and FI are not merely descriptive but reflect specific hemodynamic and functional consequences of different early allograft complications [10-12].

To summarize, our results confirm that scintigraphy indexes (PI, FI, GFR) provide a comprehensive early assessment of graft perfusion, structure, and function. Accurate monitoring of these parameters enables early differentiation among various types of complications in patients after kidney transplantation. Further studies with larger cohorts and long-term follow-up are needed to validate diagnostic algorithms and to set up thresholds for predicting graft complications evaluation.

Several limitations of this study should be mentioned. First, this was a single-center observational study with a relatively modest sample size, which may limit the generalizability of the findings. The study was exploratory in nature, and no sample size calculation was performed. Consequently, formal diagnostic accuracy analyses, including ROC/AUC estimation, could not be conducted and planned for further investigations. Finally, the study focused on early post-transplant changes and did not include long-term follow-up or outcome-based validation of imaging findings. Future prospective, multicenter studies with quantitative thresholds and longitudinal follow-up are warranted to confirm and extend our results.

Conclusions:

- 1) Acute rejection was the most frequent early post-transplant complication (31%), followed by ureteral stenosis (22%) and urinary fistula (16%). Infectious complications and vascular thromboses were less common.
- 2) Patients with early allograft complications exhibited significantly higher serum creatinine and platelet counts compared to the control group, reflecting impaired renal function and inflammatory activation.

- 3) Doppler and gray-scale ultrasonography effectively detected morphological and hemodynamic changes associated with different complications at a later time-point (day 7) as compared to RS.
 - 4) Renal Scintigraphy provided early (day 3) sensitive quantitative assessment of graft perfusion (PI), function (FI), and filtration (GFR) at early time points (day 3 and 7).
 - 5) Acute rejection and ureteral stenosis were associated with significant reductions in PI, FI, and GFR, whereas urinary fistula and infectious complications showed stable indexes. Vascular thromboses exhibited the most pronounced decreases, confirming severe perfusion impairment.
 - 6) RS indices can be used as a precise method for the early evaluation of graft dysfunction, therefore making it possible to avoid invasive procedures such as biopsy, which is critically important during the early post-transplant period.
- 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.

References:

1. *Mirasol J, Choksi A.* End-stage renal disease and renal transplantation. *Physician Assistant Clinics.*2025;10(3):513-532. doi: 10.1016/j.cpha.2025.01.010.
2. *Elizer S, Mantell BS.* Risk factors affecting mortality in pediatric heart transplantation: A comprehensive review of pre- and post-transplant contributors. *JHLT Open.* 2025;9:100309. doi: 10.1016/j.jhlto.2025.100309.
3. *Lee PH, Huang SM, Tsai YC, Wang YT, Chew FY.* Biomarkers in contrast-induced nephropathy: Advances in early detection, risk assessment, and prevention strategies. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):2869. doi: 10.3390/ijms26072869.
4. *Ettenger RB, Seifert ME, Blydt-Hansen T, Briscoe DM, Holman J, Weng PL, et al.* Detection of subclinical rejection in pediatric kidney transplantation: Current and future practices. *Pediatr Transplant.* 2024;28(6):e14836. doi: 10.1111/petr.14836.
5. *Strader M, Kant S.* Novel biomarkers for rejection in kidney transplantation: A comprehensive review. *J Clin Med.*2025;14(15):5489. doi: 10.3390/jcm14155489.
6. *Rodgers SK, Sereni CP, Horrow MM.* Ultrasonographic evaluation of the renal transplant. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(6):1307-24. doi: 10.1016/j.rcl.2014.07.009.
7. *Anand Kumar R, Maran T, Davidson J, Hassan I.* Nuclear medicine imaging findings in end-stage renal disease and renal transplant complications. *Clin Radiol.* 2023;78(5):333-339. doi: 10.1016/j.crad.2022.12.004.
8. *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.
9. *Benjamins S, Berger SP, Glaudemans AWJM, Sanders JSF, Pol RA, Slart RHJA.* Renal scintigraphy for post-transplant monitoring after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando).*2018;32(2):102-109. doi: 10.1016/j.trre.2017.12.002.
10. *Kohli R, Platten S, Forbes S, Thuraishingham R, Tan J, Green L, MacCallum P.* Renal transplant and hemostasis: Early postoperative changes in recipients and donors. *Res Pract Thromb Haemost.*2023;7(4):100168. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100168.
11. *Buckley AR, Cooperberg P, Reeve C, Magil A.* The distinction between acute renal transplant rejection and cyclosporine nephrotoxicity: Value of duplex sonography. *Am J Roentgenol.*1987;149(3):521-525. doi: 10.2214/ajr.149.3.521.
12. *Sfakianaki E, Sfakianakis GN, Georgiou M, Hsiao B.* Renal scintigraphy in the acute care setting. *Semin Nucl Med.*2013;43(2):114-28. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2013.01.001.
13. *Ghonge NP, Goyal N, Vohra S, Chowdhury V.* Renal transplant evaluation: Multimodality imaging of post-transplant complications. *Br J Radiol.*2021;94(1124):20201253. doi: 10.1259/bjr.20201253.



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

**Omar Mohammed Ramadhan, Basma A. Al-Mshhdani,
Qadoori Zedan Khalaf**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.05

Mineral-axis heterogeneity in early acute kidney injury: A cross-sectional clustering analysis

Department of Chemistry, College of Education, Al-Iraqia University,
Baghdad, Iraq

Citation:

Ramadhan OM, Al-Mshhdani BA, Khalaf QZ. Mineral-axis heterogeneity in early acute kidney injury: A cross-sectional clustering analysis. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;1(89):35-41. doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.05.

Abstract. *The kidney plays an essential role in maintaining mineral homeostasis through regulation of calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), and vitamin D metabolism. Although mineral disturbances are well established in chronic kidney disease, their early presentation in acute kidney injury (AKI) and their relationship to KDIGO-defined severity remain incompletely understood. This study aimed to evaluate early alterations in mineral metabolism within 24 hours of AKI diagnosis and to explore potential biochemical heterogeneity using clustering analysis.*

Methods. *This cross-sectional study included 100 participants: 50 patients with AKI defined according to KDIGO criteria and 50 age- and sex-matched controls without AKI. Serum calcium, phosphorus, PTH, and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] were measured within 24 hours of AKI diagnosis. Comparisons were performed between AKI patients and controls and across KDIGO stages. Unsupervised k-means clustering was applied to identify distinct mineral-axis profiles within the AKI group.*

Results. *Compared with controls, patients with AKI had significantly lower calcium and 25(OH)D levels and higher phosphorus and PTH concentrations (all $p < 0.0001$). These disturbances were observed across AKI stages, without a consistent stepwise trend according to creatinine-defined severity. Clustering analysis identified two distinct mineral-axis profiles among AKI patients. The two-cluster solution explained 23.6% of total variability ($R^2 = 0.236$) and showed clear separation. Cluster membership was not associated with creatinine levels, AKI stage, urea concentration, or dialysis requirement, indicating biochemical heterogeneity independent of conventional severity classification.*

Conclusions. *Early AKI is accompanied by significant disturbances in mineral metabolism that do not parallel creatinine-based staging. Distinct mineral-axis profiles can be identified within 24 hours of diagnosis, suggesting underlying biochemical heterogeneity. Further prospective studies are needed to determine the clinical and prognostic significance of these early mineral alterations.*

Keywords: *acute kidney injury, mineral metabolism, calcium, phosphorus, parathyroid hormone, vitamin D, cluster analysis.*

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

© Omar Mohammed Ramadhan, Basma A. Al-Mshhdani, Qadoori Zedan Khalaf, 2026.

Correspondence should be addressed to Omar Mohammed Ramadhan:

omar.mramadhan73@gmail.com

Article history:

Received December 06, 2025

Received in revised form

February 13, 2026

Accepted February 15, 2026



© Рамадхан О. М., Аль-Мшхдані Б. А., Халаф К. З., 2026

УДК: 616.61-008.6-036.11-071:519.237.8

Омар Мохаммед Рамадхан, Басма А. Аль-Мшхдані, Кадурі Зедан Халаф

Гетерогенність мінерального обміну в ранньому періоді гострого пошкодження нирок: поперечний кластерний аналіз

Кафедра хімії, Коледж освіти, Університет Аль-Іракія, Багдад, Ірак

Резюме. Нирки відіграють ключову роль у підтримці мінерального гомеостазу шляхом регуляції обміну кальцію, фосфору, паратиреоїдного гормону (ПТГ) та вітаміну D. Хоча порушення мінерального обміну добре описані у хворих на хронічній хворобі нирок, їх ранні прояви у разі гострого пошкодження нирок (ГПН) та зв'язок із тяжкістю за класифікацією KDIGO залишаються недостатньо вивченими. Метою дослідження було оцінити ранні зміни мінерального обміну протягом перших 24 годин після встановлення діагнозу ГПН та дослідити можливу біохімічну гетерогенність за допомогою кластерного аналізу.

Методи. У поперечне дослідження включено 100 учасників: 50 пацієнтів з ГПН, визначеним згідно критеріїв KDIGO, та 50 осіб контрольної групи, зіставних за віком і статтю, без ознак ГПН. Рівні кальцію, фосфору, ПТГ та 25-гідроксिवітаміну D [25(OH)D] у сироватці крові визначали протягом 24 годин після встановлення діагнозу. Порівняння проводили між групами та між стадіями KDIGO. Для виявлення різних профілів мінерального обміну в групі ГПН застосовано некерований кластерний аналіз методом k-середніх.

Результати. Порівняно з контролем у пацієнтів із ГПН виявлено достовірно нижчі рівні кальцію та 25(OH)D і вищі концентрації фосфору та ПТГ (усі маркери $p < 0,0001$). Ці порушення спостерігалися на всіх стадіях ГПН без чіткої залежності від рівня креатиніну. Кластерний аналіз дозволив виділити два різні профілі серед пацієнтів із ГПН. Двокластерна модель пояснювала 23,6% загальної варіабельності ($R^2 = 0,236$) та демонструвала чітке розмежування груп. Належність до кластера не була пов'язана з рівнем креатиніну, стадією ГПН, концентрацією сечовини чи потребою в діалізі, що свідчить про біохімічну гетерогенність, незалежну від традиційної класифікації тяжкості.

Висновки. Ранній період ГПН супроводжується суттєвими порушеннями мінерального обміну, які не відповідають ступеню тяжкості за рівнем креатиніну. Уже в перші 24 години після встановлення діагнозу можна виділити різні профілі мінерального обміну, що вказує на наявність біохімічної гетерогенності. Необхідні подальші проспективні дослідження для визначення клінічного та прогностичного значення цих ранніх змін.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, мінеральний обмін, кальцій, фосфор, паратгормон, вітамін D, кластерний аналіз

Introduction. Acute kidney injury (AKI) is a common clinical problem and remains a major cause of short-term illness and death worldwide [1, 2]. In everyday practice, AKI is diagnosed and classified primarily by monitoring changes in serum creatinine levels and urine output, according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines [3]. Although these measures are useful for assessing changes in kidney filtration, they do not fully reflect the broader metabolic disturbances that can develop when kidney function suddenly declines. The kidneys play a central role in regulating mineral metabolism. It maintains calcium and phosphorus balance, takes part in vitamin D activation, and influences parathyroid hormone (PTH) secretion [4, 5]. Disturbances of this tightly regulated axis are well established in chronic kidney disease; however, less attention has been given to early mineral metabolic changes during the acute phase of kidney injury

[6]. Although hypocalcemia and hyperphosphatemia are recognized in AKI, the timing, pattern, and variability of associated changes in PTH and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] remain incompletely characterized [7].

An important unresolved question is whether alterations in mineral metabolism parallel creatinine-based severity staging or whether they represent independent biochemical responses [7]. If mineral disturbances occur early and do not show a stepwise trend across KDIGO stages, this would suggest that creatinine alone does not adequately reflect the metabolic dimension of AKI [6, 7]. Besides, conventional analyses usually look at mineral markers separately, which may miss some underlying biochemical patterns within the AKI population.

Data-driven analytical approaches like unsupervised clustering offer an opportunity to explore biological heterogeneity beyond traditional classification systems. Distinct mineral-axis profiles, if identified, would improve understanding of early pathophysiological responses in AKI and reveal phenotypic variability that is not captured by standard staging criteria [8].

Therefore, the present study aimed to characterize early alterations in calcium, phosphorus, PTH, and 25(OH)D within 24 hours of AKI diagnosis and to ex-

Omar Mohammed Ramadhan
omar.mramadhan73@gmail.com

amine their relationship to KDIGO stage. In addition, we applied unsupervised clustering analysis to investigate whether distinct mineral-axis profiles could be identified among patients with AKI.

Patients and methods. *Study design and participants.* This cross-sectional study was held at the Medical City Complex in Baghdad, Iraq, from April to September 2025.

Ethical Considerations. The study protocol was reviewed and approved by the Institutional Ethics Committee of Medical City, Baghdad, Iraq, (Ethics Committee approval number: 5501 in Feb 2025). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants before enrollment and sample collection.

A total of 100 participants, including 50 patients diagnosed with AKI and 50 controls matched for age and sex, were included in the study.

AKI was defined as per KDIGO: increased serum creatinine by ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours; increased to ≥ 1.5 times baseline within the prior seven days; or urine output less than 0.5 mL/kg/h for at least six hours. Patients were categorized into KDIGO stages 1, 2, and 3 based on serum creatinine criteria at the time of diagnosis. All laboratory measurements in the AKI group were obtained within twenty-four hours after diagnosis to evaluate early biochemical alterations.

The control group consisted of individuals without clinical or laboratory evidence of AKI with estimated glomerular filtration rate (eGFR) greater than 60 mL/min/1.73 m² CKD-EPI.

Participants were excluded if they had:

- Previously diagnosed CKD
- Current vitamin D supplementation
- Known parathyroid disorders
- Active malignancy
- Conditions known to significantly affect calcium-phosphorus metabolism.

Sample collection and laboratory measurements. Venous blood samples were collected under aseptic conditions into serum gel separator tubes. Samples were allowed to clot at room temperature for approximately 30 minutes and were then centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes. Serum was separated and analyzed immediately.

Serum creatinine and urea were measured using automated enzymatic colorimetric assays on chemistry analyzer (Cobas c311 /Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

Total serum calcium and phosphorus concentrations were determined using flame atomic absorption spectrophotometry (Cobas c111 automated analyzer / Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) with commercially available analytical standards and reagents.

Serum 25(OH)D was measured using the VIDAS® system (VIDAS® 25 OH Vitamin D Total kit/ VIDAS® or Mini VIDAS® system (bioMérieux), Marcy-l'Étoile, France), based on enzyme-linked fluorescent

assay (ELFA) technology. The assay detects total circulating 25(OH)D.

Serum PTH levels were measured using a chemiluminescent immunoassay (CLIA) method (Cobas e analyzer with Elecsys® PTH kit /Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

All assays were performed in accordance with manufacturer protocols and standard laboratory quality control procedures. Laboratory reference ranges were as follows: calcium: 8.6–10.2 mg/dL, phosphorus: 2.5–4.5 mg/dL, PTH: 15–65 pg/mL, 25(OH)D sufficiency: ≥ 30 ng/mL; insufficiency: 20–29 ng/mL; deficiency: < 20 ng/mL. Internal quality control procedures were performed daily according to manufacturer recommendations. All enrolled participants had complete laboratory data for the primary study variables (calcium, phosphorus, PTH, 25(OH)D, creatinine, and urea). No imputation procedures were required.

Statistical analysis. Statistical analyses were conducted with the SAS software version 9.4 (SAS Institute, USA). Continuous variables were tested for normal distribution by appropriate normality tests. Normally distributed variables were expressed as mean and standard deviation ($M \pm SD$) and compared between two groups with the independent t-test. Skewed variables were presented as median and interquartile range [Me (Q25–Q75)] and compared by the Mann-Whitney U test. Stage-based differences were analyzed with the Kruskal–Wallis test, while categorical variables were compared using chi-square testing.

To identify potential patterns of mineral-axis variability within the AKI population, we performed unsupervised k-means clustering based on serum calcium, phosphorus, PTH, and 25(OH)D measurements. Variables were standardized (z-score transformation) prior to clustering to allow equal weighting among them. Therefore, the optimal number of clusters was determined based on an assessment of within-cluster variance. Principal component analysis (PCA) was used for visualization of cluster separation as well as estimation of proportions of total variance explained by principal components. Clinical and biochemical characteristics were then compared between clusters to assess their association with creatinine level, AKI stage, and dialysis requirement.

Results. *Study population.* A total of 100 participants were included, comprising 50 patients with AKI and 50 non-AKI controls. There were no significant differences between groups in age, sex distribution, or prevalence of diabetes and cardiovascular disease. Hypertension was more common among AKI patients. Within the AKI cohort, patients were represented across KDIGO stages 1 through 3, with roughly 25% requiring dialysis support. As anticipated, indicators of renal function were significantly higher in the AKI group compared with controls, with both serum creatinine and urea levels markedly elevated ($p < 0.0001$).

In addition, patients with AKI exhibited pronounced disturbances in mineral metabolism relative to

the control group. Serum calcium and 25(OH)D concentrations were significantly lower in the AKI group, while phosphorus and parathyroid hormone (PTH) levels were significantly higher (all $p < 0.0001$). The observed biochemical pattern was characterized by con-

comitant hypocalcemia, hyperphosphatemia, elevated PTH, and reduced 25(OH)D levels in AKI patients. The consistency and statistical strength of these differences suggest an early disruption of mineral homeostasis accompanying AKI (Table 1).

Table 1

Clinical characteristics and laboratory findings of AKI patients and non-AKI controls

Variable	AKI patients (n = 50)	Controls (n = 50)	p-value
Age (years)	52.6 ± 14.2	49.8 ± 13.7	0.323
Age ≥ 60 years (%)	28%	20%	0.412
Male sex (%)	60%	48%	0.184
Hypertension (%)	52%	32%	0.041
Diabetes Mellitus (%)	36%	22%	0.095
Cardiovascular Disease (%)	18%	10%	0.273
Dialysis (%)	24% (12/50)	–	–
KDIGO Stage (%)	Stage 1: 40% Stage 2: 34% Stage 3: 26%	–	–
Urea (mg/dL)	101 (92.3–107.0)	28 (27–29)	<0.0001
Creatinine (mg/dL)	2.85 (2.63–3.09)	1.25 (0.97–1.41)	<0.0001
Calcium (mg/dL)	8.81 (8.72–8.95)	9.60 (9.50–9.65)	<0.0001
Phosphorus (mg/dL)	5.18 (5.04–5.27)	3.80 (3.71–3.84)	<0.0001
PTH (pg/mL)	40 (37–43)	32 (31–33)	<0.0001
25(OH)D (ng/mL)	20.2 (19.4–21.6)	29.3 (27.6–31.2)	<0.0001

Age is presented as $M \pm SD$. Skewed continuous variables are presented as Me (Q25–Q75). Categorical variables are expressed as percentages. Between-group comparisons were performed using independent t -test (age), Mann–Whitney U test (continuous skewed variables), and chi-square test (categorical variables). Abbreviations: AKI, acute kidney injury; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; PTH, parathyroid hormone.

Mineral metabolism within 24 hours across KDIGO stages. To determine whether early mineral-axis abnormalities were proportional to creatinine-based severity, AKI patients were stratified according to KDIGO stage. All biochemical measurements were obtained within 24 hours of AKI diagnosis. Disturbances in calcium, phosphorus, PTH, and 25(OH)D were ob-

served across all stages at this early time point. However, comparison between stages did not demonstrate a progressive or graded increase in mineral abnormalities with advancing stage. Median values of these parameters were comparable among stages, and statistical testing did not support a consistent trend across severity categories (Table 2).

Table 2

Mineral metabolism within 24 hours according to KDIGO stage in AKI patients

Variable	Stage 1 (n = 20)	Stage 2 (n = 17)	Stage 3 (n = 13)	p-value
Calcium (mg/dL)	8.84 (8.74–8.96)	8.75 (8.64–8.88)	8.83 (8.75–8.97)	0.177
Creatinine (mg/dL)	2.84 (2.69–3.02)	2.82 (2.55–3.13)	2.90 (2.60–3.24)	0.899
Phosphorus (mg/dL)	5.09 (5.04–5.25)	5.22 (5.09–5.35)	5.08 (5.00–5.26)	0.435
PTH (pg/mL)	41.5 (38.5–43.5)	40.0 (36.8–45.3)	39.0 (35.0–40.0)	0.152
Urea (mg/dL)	101.0 (95.0–105.5)	107.0 (96.5–113.3)	96.0 (89.0–101.0)	0.054
25(OH)D (ng/mL)	20.35 (19.45–21.50)	19.80 (18.48–21.70)	21.00 (19.80–21.45)	0.728

Continuous variables are presented as median (Q25–Q75). Comparisons across stages were performed using the Kruskal–Wallis test. Abbreviations: AKI, acute kidney injury; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; PTH, parathyroid hormone.

Mineral-axis heterogeneity identified by unsupervised clustering. Given the absence of a clear stage-dependent gradient in mineral parameters, unsupervised k-means clustering was performed to explore potential biochemical heterogeneity within the AKI cohort.

Clustering was conducted using calcium, phosphorus, PTH, and 25(OH)D. Two distinct mineral-axis profiles were identified. Principal component analysis demonstrated separation of patients into two clusters along mineral-related dimensions (Fig. 1A).

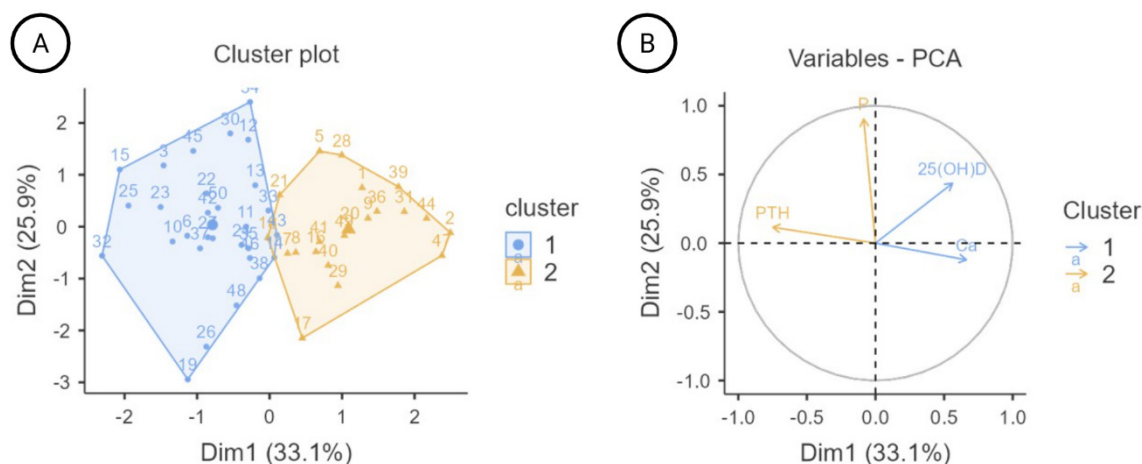


Fig. 1. Mineral-axis heterogeneity identified by unsupervised clustering in AKI.

Panel A: Principal component analysis scatter plot showing separation of AKI patients into two clusters based on calcium, phosphorus, PTH, and 25(OH)D.

Panel B: Standardized cluster profile plot illustrating opposing mineral-axis patterns between clusters.

The two-cluster solution included 29 patients in Cluster 1 and 21 patients in Cluster 2. The total sum of squares was 196.0, of which 46.3 represented between-cluster variation and 149.7 represented within-cluster variation. Thus, the two-cluster model explained 23.6% of the total variability ($R^2 = 0.236$). The corresponding pseudo-F statistic was 14.85, indicating meaningful separation between clusters.

The first principal component explained 33.1% of the variance and the second component explained 25.9%, together accounting for approximately 59% of total variability. Cluster profiling revealed divergent

biochemical patterns (Fig. 1B). One cluster was characterized by lower calcium and 25(OH)D levels accompanied by higher PTH concentrations, whereas the second cluster demonstrated the opposite pattern. Phosphorus contributed to cluster separation but showed less pronounced divergence compared with PTH and 25(OH)D.

Importantly, the clusters were not associated with differences in age, AKI stage distribution, serum creatinine, urea, or dialysis requirement (Table 3), indicating that the observed biochemical profiles were not explained by creatinine-based severity classification.

Table 3

Clinical and biochemical characteristics according to mineral-axis cluster

Variable	Cluster 1 (n = 29)	Cluster 2 (n = 21)	p-value
Age (years)	56.0 (40.5–64.8)	50.0 (43.5–54.3)	0.497
Creatinine (mg/dL)	2.84 (2.59–3.08)	2.86 (2.69–3.11)	0.658
Urea (mg/dL)	101.0 (91.8–107.5)	100.0 (95.5–104.0)	0.693
Dialysis (n, %)	6 (20.7%)	6 (28.6%)	0.523
Calcium (mg/dL)	8.75 (8.70–8.85)	8.92 (8.77–8.99)	0.001
Phosphorus (mg/dL)	5.22 (5.04–5.39)	5.11 (5.04–5.24)	0.140
PTH (pg/mL)	42.0 (39.0–46.3)	37.0 (34.8–41.0)	0.0005
25(OH)D (ng/mL)	19.5 (18.5–20.1)	21.6 (20.7–22.4)	<0.0001

Continuous variables are presented as median (Q25–Q75). Comparisons across stages were performed using the Kruskal–Wallis test. Abbreviations: 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; PTH, parathyroid hormone.

Discussion. The present study examined early alterations in mineral metabolism among patients with acute kidney injury and explored whether these changes exhibit internal biochemical heterogeneity. Several observations merit attention.

Within the first 24 hours of diagnosis, patients with AKI demonstrated clear disturbances in calcium–phosphorus homeostasis. Compared with matched controls, serum calcium and 25(OH)D concentrations were reduced, whereas phosphorus and PTH levels were increased. This pattern suggests that disruption of mineral balance occurs early in the course of AKI rather than developing only after prolonged impairment. Previous reports have described hyperphosphatemia and hypocalcemia in critically ill patients with AKI [9, 10]. However, data on the concurrent changes in PTH and 25(OH)D within the first 24 hours are still scarce [6]. Our results demonstrate that aspects of mineral-axis dysregulation appear early after AKI.

The lack of a graded trend across KDIGO stages is particularly interesting. Several studies have shown that mineral parameters did not always follow a step-wise increase or decrease pattern [7]. This observation suggests that creatinine-based staging may not completely reflect the metabolic dimension of AKI. Serum creatinine primarily reflects filtration capacity; mineral metabolism is affected by tubular handling, endocrine signaling, and systemic regulatory pathways [11]. In other words, impairment of endocrine and tubular functions may occur even when the rise in creatinine is modest. Biochemical disruption may therefore occur regardless of how much creatinine has increased.

Another important finding from this study is the identification of two different mineral-axis profiles through unsupervised clustering. These profiles were defined by different patterns in calcium, PTH, and 25(OH)D concentrations. Importantly, membership in clusters did not differ in levels of creatinine, KDIGO stage, urea concentration, or need for dialysis. This observation supports the growing concept that AKI is not a uniform entity but a syndrome with biological variability. Similar clustering approaches in critical care populations have revealed distinct inflammatory and metabolic phenotypes despite comparable traditional severity markers [8, 12]. Our results extend this concept to mineral metabolism, suggesting that patients with comparable creatinine-defined AKI may still differ in their endocrine–metabolic response.

The early clinical significance of mineral-axis disturbance remains to be clarified. Hypocalcemia and hyperphosphatemia can affect cardiac function, neuromuscular stability, and inflammatory pathways [7, 13]. High PTH levels in AKI may indicate compensatory mechanisms that try to keep calcium in balance [6]. Reduced 25(OH)D concentrations have been linked in previous studies to immune dysfunction and poorer outcomes in hospitalized patients [14]. Although we did not assess mortality or recovery in this study, our

findings raise the possibility that early mineral profiling could help identify subgroups of patients at different biological risk.

Some limitations in our study need to be recognized. The research study was conducted at a single tertiary center, with a relatively small sample size. Therefore, the results might not completely reflect other patient populations or healthcare settings.

The cross-sectional design is another important limitation. All measurements were obtained within 24 hours of AKI diagnosis, which allowed us to focus on very early changes. However, this approach does not show how mineral parameters evolve during recovery or progression. We cannot determine whether the identified patterns are transient responses or persistent disturbances. Longitudinal assessment would be necessary to clarify these dynamics.

In addition, total serum calcium was used rather than ionized calcium and fibroblast growth factor 23 was not measured. Because vitamin D deficiency is very common in many populations, including ours, it is hard to say if lower 25(OH)D levels are showing recent changes or an old deficiency.

Finally, while clustering analysis revealed distinct biochemical profiles, the clinical implications of these profiles remain uncertain. We did not examine associations with mortality, renal recovery, or hospital stay, and thus, the prognostic value of the identified mineral-axis patterns cannot be established from this dataset.

Despite these limitations, our findings showed that early disturbances in mineral metabolism are consistently present in AKI and that biochemical heterogeneity exists beyond traditional creatinine-based staging. Future prospective studies with longitudinal follow-up are needed to determine if mineral-axis phenotypes have any association with recovery, progression, or mortality and if they may have therapeutic implications.

Conclusions. AKI is accompanied by early disturbances in mineral metabolism that are not proportional to creatinine-based staging. Distinct mineral-axis profiles can be identified within the first 24 hours of diagnosis, indicating biochemical heterogeneity beyond traditional severity classification. Larger longitudinal studies are warranted to clarify their clinical relevance.

Conflict of interest. The authors declare no competing interests.

Findings. The authors received no financial support for the research.

Authors' contributions. All authors contributed equally to the conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, visualization, software, writing of the original draft, and writing – review & editing of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

References:

1. Ostermann M, Lumlertgul N, Jeong R, See E, Joannidis M, James M. Acute kidney injury. *The Lancet*. 2025;405:241-56. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02385-7.
2. Esposito P, Cappadona F, Prenna S, Marengo M, Fiorentino M, Fabbrini P, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with real-life analysis of incidence and clinical impact in Italian hospitals (the SIN-AKI study). *Sci Rep*. 2025;15:14261. doi: 10.1038/s41598-025-96236-8.
3. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789.
4. Al-Tameemi HK, Ibrahim N, Abdullah DAA, Oddah NN. Assessment of parathyroid hormone, vitamin D3, calcium, phosphate, and RFT in patients with chronic renal failure: A three-year follow-up study. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2025;53:40-6. doi: 10.36740/Merkur202501106.
5. Yu J, Li Y, Zhu B, Shen J, Miao L. Vitamin D: an important treatment for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease? *International Urology and Nephrology*. 2024;57:1853-63. doi: 10.1007/s11255-024-04334-9.
6. Singh NP, Panwar V, Aggarwal NP, Chhabra SK, Gupta AK, Ganguli A. Regulation of Calcium Homeostasis in Acute Kidney Injury: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med*. 2022;26(3):302-306. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24124.
7. Leaf DE, Christov M. Dysregulated Mineral Metabolism in AKI. *Semin Nephrol*. 2019;39:41-56. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.004.
8. Liu W, Shi T, Xu H, Zhao H, Hao J, Kong G. Identifying acute kidney injury subtypes based on serum electrolyte data in ICU via K-medoids clustering. *AMIA Annu Symp Proc*. [Internet]. 2025;2024:733-737. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12099402/>.
9. Lim C, Tan HK, Kaushik M. Hypophosphatemia in critically ill patients with acute kidney injury treated with hemodialysis is associated with adverse events. *Clin Kidney J*. 2017;10(3):341-347. doi: 10.1093/ckj/sfw120.
10. Jetanapirom R, Boonsrirat U, Geater SL, Leelawattana R, Phongphithakchai A. Impact of Calcium Phosphate Product on Acute Kidney Injury and Mortality: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2024;16(7):e64861. doi: 10.7759/cureus.64861.
11. Girling BJ, Channon SW, Haines RW, Prowle JR. Acute kidney injury and adverse outcomes of critical illness: correlation or causation? *Clin Kidney J*. 2019;13(2):133-141. doi: 10.1093/ckj/sfz158.
12. Fathi M, Markazi Moghaddam N, Markazi Moghaddam H, Fathi M, Hajiesmaeili M, Nooraei N, et al. Data-driven phenotypes across the full AKI severity spectrum in patients admitted to the ICU. *Nefrologia*. 2025;501469. doi: 10.1016/j.nefro.2025.501469.
13. Hegde A, Denburg MR, Glenn DA. Acute Kidney Injury and Pediatric Bone Health. *Front Pediatr*. 2021;8:635628. doi: 10.3389/fped.2020.635628.
14. Lai L, Qian J, Yang Y, Xie Q, You H, Zhou Y, et al. Is the Serum Vitamin D Level at the Time of Hospital-Acquired Acute Kidney Injury Diagnosis Associated with Prognosis? *PLoS One*. 2013;8(5):e64964. doi: 10.1371/journal.pone.0064964.



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.1(89).2026.06

Svitlana Fomina, Ingretta Bagdasarova, Olga Lavrenchuk

Pediatric kidney transplantation profile in Ukraine (2001-2025)

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

Citation:

Fomina S, Bagdasarova I, Lavrenchuk O. Pediatric kidney transplantation profile in Ukraine (2001-2025). Ukr J Nephrol Dialys. 2026;1(89):42-53. doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.06.

Abstract. *The increasing prevalence of CKD and kidney replacement therapy has contributed to the progress of kidney transplantation worldwide. The present study aimed to evaluate the current status and outcomes of kidney transplantation in a national pediatric cohort and to determine the impact of selected epidemiological factors on graft survival.*

Methods. *The analysis of 373 primary kidney transplantation episodes was conducted in recipients under the age of 18. The observational study had a retrospective design with in-depth data from 2001 and was held for statistical and scientific purposes using depersonalized data.*

Results. *The cumulative 5-year graft survival in children in Ukraine was close to the average ESPN/ERA Registry data and ranged from 80.1% to 87.7% depends of the analysis period. The cohort was shown to have similar basic characteristics to the international one based on CKD etiology (kidney structure anomalies dominance), waiting list time (10.5-12.0 months) and the median age of intervention (12.6-12.9 years). Negative etiology and age zones have been identified: the higher graft failure risk in the first 12 months in patients with CAKUT, polycystic kidney disease, after-AKI-state and in youngest age (≤ 3 years); continued high risk in the next period (from 12 months to 5 years) in polycystic kidney disease and AKI, significant increased risk in patients with history of glomerulonephritis, and risk in adolescence (>10 years).*

Conclusion. *The increase in pediatric transplantation rate in Ukraine, with the recipient's age rejuvenation and post-mortem donation accretion, has accentuated the challenges of patient management. The identified clinical groups at increased risk of graft loss for different observation periods (up to 12 months and after 12 months until 5 years) require additional attention to detect the reasons for unfavorable outcomes and to provide long-term graft function.*

Key words: kidney replacement therapy, etiology of chronic kidney disease, age at transplantation, graft survival, risk of kidney graft loss.

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

© S. Fomina, I. Bagdasarova, O. Lavrenchuk, 2026.

Correspondence should be addressed to Svitlana Fomina: sfomina@meta.ua

Article history:

Received December 08, 2025

Received in revised form
February 01, 2026

Accepted February 03, 2026



© Фоміна С. П., Багдасарова І. В., Лавренчук О. В., 2026

УДК: 616.61-089.843:616.61-036.12-022]-053.2(477)

Світлана Фоміна, Інгретта Багдасарова, Ольга Лавренчук

Профіль трансплантації нирки у дітей в Україні (2001-2025 роки)

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

Резюме. Зростання поширеності ХХН і потреби в замісній нирковій терапії сприяло розвитку трансплантації нирки у всьому світі.

Мета роботи: вивчити стан і наслідки трансплантації нирки в національній педіатричній когорті та визначити значення окремих епідеміологічних характеристик для виживаності ниркового графта.

Методи. Проведено аналіз 373 епізодів первинної трансплантації нирки у реципієнтів віком до 18ти років. Обсерваційне дослідження охопило період з 2001 року, мало ретроспективний дизайн та виконано для статистичних і наукових цілей із залученням деперсоніфікованих даних.

Результати. Встановлено, що кумулятивна 5-ти річна виживаність ниркового трансплантата у дітей в Україні відповідає середнім даним ESPN/ERA Registry і складає від 80.1% до 87.7% залежно від періоду аналізу. Базові характеристики когорти, а саме — етіологія ХХН з домінуванням аномалій розвитку сечової системи, час в листі очікування (10.5-12.0 місяців) та медіана віку втручання (12.6-12.9 років) — також наближались до міжнародних. Визначені етіологічні і вікові зони негативних наслідків: вищий ризик втрати графта в перші 12 місяців у пацієнтів з вродженими вадами розвитку сечової системи, полікістозною хворобою нирок, наслідками гострого пошкодження нирок та в молодшій віковій групі (≤ 3 років); збереження надалі (період від 12 місяців до 5 років) високих ризиків для осіб з полікістозною хворобою нирок та тих, хто переніс гостре пошкодження нирок, значуще зростання вірогідності втрати трансплантата у пацієнтів з гломерулонефритом в анамнезі, ризик підліткового віку (>10 років).

Висновки. Зростання кількості педіатричних трансплантацій в Україні з омолодженням віку реципієнтів і розширенням посмертного донорства посилює виклики супроводу пацієнтів. Визначені клінічні групи підвищеного ризику втрати графта для різних періодів спостереження (до 12 місяців і після, до 5 років включно) потребують додаткової уваги для виявлення причин несприятливого перебігу та забезпечення довготривалого функціонування трансплантата.

Ключові слова: ниркова замісна терапія, етіологія хронічної хвороби нирок, вік трансплантації, виживаність графта, ризик втрати ниркового трансплантата.

Вступ. Глобальне зростання тягаря хронічної хвороби нирок (ХХН) і потреби в замісній нирковій терапії (ЗНТ) не оминуло Україну, а формування законодавчої бази, що регулює систему трансплантації (Закон України № 2427-VIII від 17.05.2018 «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині», відповідні Постанови Кабінету міністрів України та Накази МОЗ України), сприяло збільшенню абсолютної та відносної кількості осіб з нирковим трансплантатом, в тому числі в педіатричній когорті [1, 2]. Якісні зміни супроводу реципієнтів, впровадження нових класів імуносупресантів, удосконалення хірургічних технік останніх років покращило найближчі та відтерміновані наслідки трансплантації нирки у дітей — виживаність графта через рік за повідомленнями різних центрів склала від 80.2% до 98%, через 5 років — від 66.8% до 91.6% [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Системний аналіз наслідків трансплантації нирки в дитячому віці в Україні не проводили; доступна в науковому просторі інформація висвітлює серію випадків або окремі спостереження [9, 10], що не дозволяє оцінити реальну ситуацію, конкретизувати проблеми та запровадити заходи по їх вирішенню.

Мета роботи. Вивчити стан і наслідки трансплантації нирки в національній педіатричній когорті та визначити значення окремих епідеміологічних характеристик для виживаності ниркового графта.

Матеріали і методи. Дослідження мало обсерваційний характер з ретроспективним дизайном і було базоване на фрагменті Реєстру хворих на ХХН у віці до 18ти років (надалі — Реєстр), започаткованому в 2010 році відділом дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (правонаступник ДУ «ННЦХТ імені О. Шалімова») для статистичних та наукових цілей із залученням деперсоніфікованих даних.

Проведено аналіз 373х епізодів первинної трансплантації нирки у віці до 18ти років пацієнтам, народженим в Україні в 1995 році і пізніше. Тривалість спостереження — мінімум 12 місяців з моменту трансплантації або досягнення кінцевої

Світлана Фоміна
sfomina@meta.ua

точки аналізу (події), за яку прийнято збереження функції або втрата графта (включно з exitus реципієнта як наслідком, пов'язаним з трансплантацією). Час хірургічного втручання враховано за інтервалами, що умовно відповідали етапам розвитку трансплантації в країні: 2001-2010 роки (n=45), 2011-2020 роки (n=196), 2021 рік і пізніше (2021-2024+; n=132). Виділено вікові межі проведення втручання (≤ 3 х років: n=15; >3 -10 років: n=101; >10 -18 років: n=257) та клінічні групи залежно від етіології ХНН (полікістозна хвороба нирок: n=41; гломерулонефрит – переважно як клінічний діагноз, без гістологічної верифікації: n=72; стан після гострого пошкодження нирок – ГПН: n=33; дисплазія нирок: n=89; вроджені вади розвитку сечової системи – ВВРСС: n=125; інші: n=13). Окремо в межах вікових груп і нозологій розглянуто групи пацієнтів, які залишались під спостереженням 12 місяців (1 рік) та більше 12ти місяців (до 5 років включно).

Отриманий матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики (Excel, SigmaPlot 12.5). Кількісні характеристики представлено як медіана (Me) і міжквартильний діапазон (25-75 перцентилі), якісні – за числом варіант (n) і частки (%); рівень значимості – достовірний при $p < 0.05$ (для результатів інформаційного, а не наукового характеру, статистичну значущість не визначали). Для оцінки виживаності графта в різні часові періоди застосовано логарифмічну рангову статистику (Kaplan-Meier Survival Analysis: Log-Rank Test) з попарним множинним порівнянням при наявності значущих відмінностей (метод Holm-Sidak). Розрахунок відносного ризику втрати графта в різних клінічних групах проведено за допомогою

інструментів доказової медицини – визначено відношення шансів (OR), що в епідеміологічних дослідженнях з порівнянням груп з різною кількістю учасників (дизайн «випадок-контроль») застосовують для оцінки відносного ризику події (онлайн калькулятор: <https://ebm-tools.knowledgetranslation.net/calculator/case-control/>).

Додатково представлено дані Реєстру щодо пацієнтів віком до 15ти років, включені до щорічно поновлюваного ESPN/ERA Registry, з порівнянням окремих епідеміологічних характеристик української когорти (ЗНТ загалом та трансплантації нирки) із узагальненими показниками [11].

До розрахунків залучено агреговані дані, аналіз виконано з дотриманням норм Регламенту № 2016/679 Європейського парламенту і Ради Європейського союзу «Про захист фізичних осіб при обробці персональних даних і про вільний обіг таких даних, а також про відміну Директиви 95/46/ЄС» (<https://gdpr-info.eu>), відповідно до Міжнародних етичних рекомендацій щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей, коли опрацювання необхідне для виконання завдання в суспільних інтересах, для цілей превентивної медицини, надання послуг у сфері охорони здоров'я, наукового чи історичного дослідження або статистичних цілей.

Результати. Відомі нам трансплантації нирки пацієнтам української педіатричної когорти (вік від 0 до 18ти років) в різні роки представлено на рис. 1. Було враховано трансплантації громадянам України як в країні, так і за її межами. Окремо зазначені (але не включені надалі в представлений аналіз), повторні трансплантації, виконані в зоні відповідальності педіатричної служби.

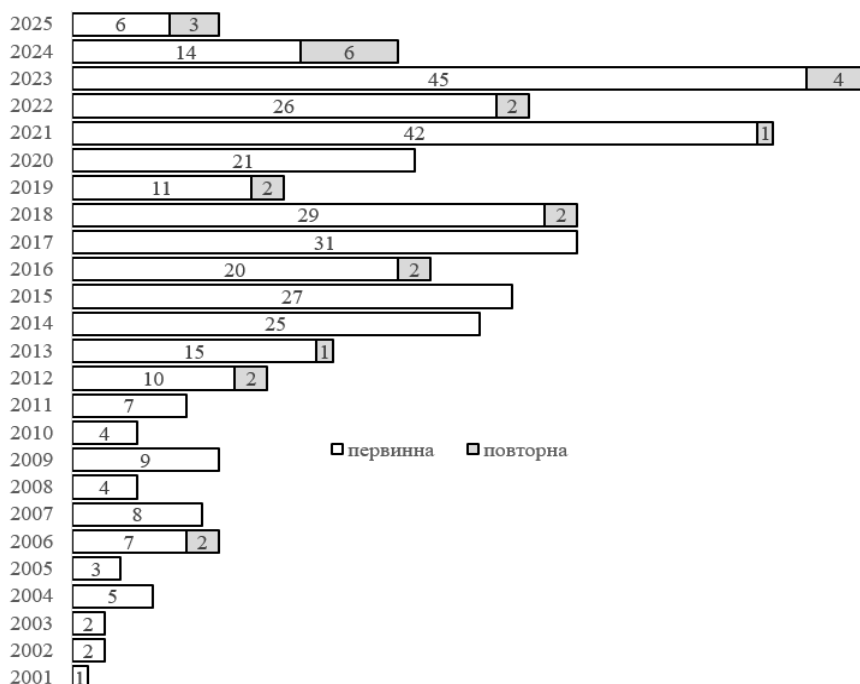


Рис. 1. Трансплантація нирки у пацієнтів віком до 18ти років в Україні з 2001 року: абсолютні цифри (дані Реєстру).

Основна частина первинних трансплантацій нирки в 2001-2010 роках була проведена в Україні (39/86.7% в установі, правонаступником якої з 2023

року є ДУ «ННЦХТ», 4/8.9% - інші центри), всі – від родинного донора (табл. 1).

Таблиця 1

Базові характеристики груп пацієнтів з ХХН, включених в дослідження

Характеристика	Період трансплантації нирки (роки)		
	2001-2010	2011-2020	2021-2024+
Кількість пацієнтів (n)	45	196	132
Вік початку ЗНТ (роки*)	12.0/8.2;14.4	11.3/7.6;15.1	11.2/7.4;14.5
Час від початку ЗНТ до трансплантації (місяці*)	12.0/4.0;16.5	12.0/1.3;23.8	10.5/1.0;30.0
Вік трансплантації (роки*)	12.6/9.5;16.1	12.9/9.0;16.4	12.6/9.2;16.2
Вікова група**			
≤3х років	5/11.1	6/3.1	4/3.0
>3-10 років	8/17.8	55/28.1	38/28.8
>10 років	32/71.1	135/68.8	90/68.2
Причина ХХН**			
полікістозна хвороба нирок	3/6.7	25/12.8	13/9.8
гломерулонефрит	13/28.8	33/16.8	26/19.7
ВВРСС	14/31.2	60/30.6	51/38.7
наслідки ГПН	3/6.7	17/8.7	13/9.8
дисплазія нирок	11/24.4	52/26.5	26/19.7
Інші	1/2.2	9/4.6	3/2.3
Родинна трансплантація (живий донор)**	45/100	131/66.8	66/50.0
Втрата трансплантата (n)			
протягом 1го року	1	13	12
з 12 по 60 місяці спостереження	8	11	4

Примітки. ХХН хронічна хвороба нирок; ЗНТ замісна ниркова терапія; ВВРСС вроджена вада розвитку сечової системи; ГПН гостре пошкодження нирок. Дані представлено як *Ме/25;75%, **n/%.

В наступний період (2011-2020 роки) найбільшою була доля втручань за кордоном (73/37.2%), але і розширилась географія в межах країни (ДУ «ННЦХТ»: 69/35.2%; інші центри: 47/24.0%), стартувала програма посмертного донорства. З 2021 року за неповні 5 років значно збільшилась участь різних центрів країни в трансплантації нирки як в абсолютних, так і у відносних величинах (ДУ «ННЦХТ»: 15/11.4%; інші центри: 100/75.8%), зросла частка використання трупної нирки (див. табл. 1).

Визначена подібність часових характеристик в групах пацієнтів, сформованих залежно від етапу розвитку трансплантації нирки: не було відмінностей у медіані віку початку ЗНТ в різні роки (12.0-11.2 років) та віку проведення трансплантації (12.6-12.9 років); час очікування трансплантації зменшився після 2020 року (10.5 проти 12.0 місяців в попередні періоди), але через широкий діапазон (з максимумом до 125 місяців) статистичної значущості не набув (див. табл. 1). Ці дані аргументува-

ли правомірність співставлення інших показників, однак визначення статистичних відмінностей при застосуванні описової статистики не проводилось, оскільки отримані результати мали більше інформаційне навантаження і віддзеркалюють готовність суспільства і медичної спільноти до втручань типу трансплантації (нирки), а не свідчать про науковий потенціал.

Загалом найбільшу кількість трансплантацій нирки виконано у пацієнтів старше 10 років – 68.9% (n=257), найменшу – у віці ≤3х років – 4.0% (n=15). Після 2010 року вікова структура змінилась – зросла частка пацієнтів з втручанням у віці >3-10 років і зменшилась – молодших (див. табл. 1).

Більше половини трансплантатів отримали пацієнти із структурними аномаліями (полікістозна хвороба нирок: 41/11.0%; ВВРСС: 125/33.5%; дисплазія нирок: 89/23.9%), значна частка припала на осіб з гломерулонефритом та ГПН в анамнезі (72/19.3% і 33/8.9% відповідно). За період з 2001 року співвідношення цих діагнозів дещо змінюва-

лось зі збільшенням відсотка ВВРСС, полікістозної хвороби нирок і тих, хто переніс ГПН. Водночас зменшилась відносна кількість втручань у дітей з гломерулонефритом, хоча абсолютні цифри свідчать, що з 2021 року трансплантацій нирки в цій групі виконано вже майже стільки ж, як за попереднє десятиріччя (див. табл. 1).

Основна кількість втрат графта припала на 1 рік після операції – 26 випадків (8.3%, аналіз включив 373 особи, у яких документовано подію або про кого наявна інформація на кінець

1го пост-трансплантаційного року). Серед тих, хто перетнув межу спостереження 12 місяців і до 60 місяців включно після трансплантації (n=153) несприятливий наслідок діагностовано у 23 осіб (15.0%).

Порівняння виживаності графта залежно від періоду операції (2001-2010, 2011-2020 роки чи пізніше) не виявило статистично значущої різниці при спостереженні до 5 років включно (рис. 2). Кумулятивна частка події для цих когорт через 1 рік і 5 років додатково представлена в табл. 2.

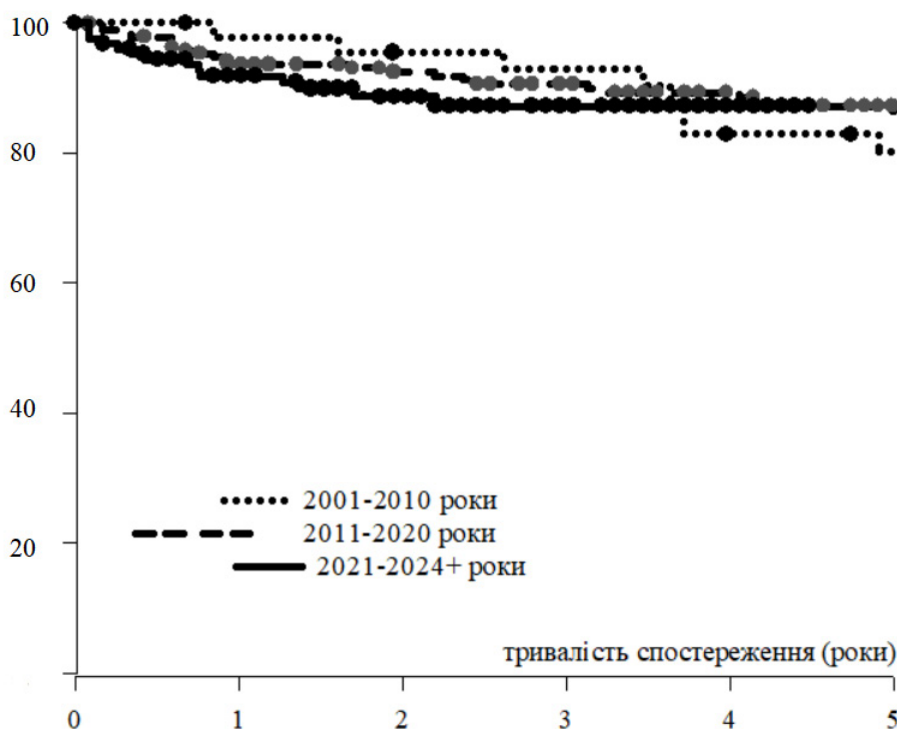


Рис. 2. Кумулятивна ймовірність виживаності ниркового трансплантата протягом 60 місяців (5 років) включно у дітей в різні часові періоди (Survival LongRank; $p=0,670$).

Таблиця 2

Кумулятивна виживаність ниркового трансплантата у дітей

Час після трансплантації	Період проведення трансплантації		
	2001-2010 роки	2011-2020 роки	2021 рік і пізніше
1 рік	97.7 $\pm$ 2.3	93.7 $\pm$ 1.8	91.9 $\pm$ 2.5
5 років	80.1 $\pm$ 6.3	86.5 $\pm$ 2.7	87.7 $\pm$ 2.3

Примітки: дані представлені як % $\pm$ SE.

Кращий показник виживаності (на рівні тенденцій) визначено за перші 12 місяців для втручань, виконаних до 2011 року; через 5 років спостереження кумулятивна частка виживаності в межах 2001-2010 років зменшилась, в тому числі і порівняно з наступними періодами. Після 2020 року річ-

ний показник виживаності виявився нижче порівняно з попередніми етапами (див. табл. 2).

Аналіз виживаності ниркового трансплантата залежно від віку реципієнтів показав найкращий результат для пацієнтів >3-10 років і старше в 2001-2010 роки (табл. 3).

Таблиця 3

Кумулятивна виживаність ниркового трансплантата у дітей різних вікових груп

Час після трансплантації	Період розвитку трансплантації		
	2001-2010 роки	2011-2020 роки*	2021 рік і пізніше
вік трансплантації: ≤3 років			
1 рік	80.0±17.9	66.7±19.2	100
5 років	80.0±17.9	50.0±20.4	100
вік трансплантації: >3-10 років			
1 рік	100	94.5±3.1	88.8±5.3
5 років	87.5±11.7	90.6±4.0	81.9±6.8
вік трансплантації: >10-18 років			
1 рік	100	93.0±2.4	89.3±3.6
5 років	78.3±7.9	83.6±3.8	85.2±4.5

Примітки: дані представлені як % ± SE.

*p=0.021 для вікових груп в межах 2010-2020 років (Kaplan-Meier Survival Analysis: Log-Rank Test); статистично значущих відмінностей між періодами трансплантації не виявлено.

Статистично значущі відмінності між віковими групами виявлені в 2011-2020 роки (див. табл. 3); множинне порівняння показало їх формування за рахунок вікової групи ≤3 років і 3-10 років (p=0.029, метод Holm-Sidak): наймолодшій групі реципієнтів була притаманна низька виживаність графта вже на кінець 1го року спостереження з наступним погіршенням показника; у старших пацієнтів кумулятивна виживаність на кінець 1го року була подібною, однак через 5 років після трансплантації вагомніше зменшилась у тих, кому втручання виконано у віці >10-18 років. По останньому часовому періоду (з 2021 року) процес накопичення даних триває - розрахунки мають попередній характер (див. табл. 3).

Широкий діапазон величини виживаності графта залежно від віку реципієнтів в кожній точці аналізу спонукав до визначення відносного ризику його втрати, з додатковою стратифікацією груп (табл. 4). При розмежуванні віку трансплантації до чи після 10ти років протягом перших 12 місяців після операції клінічно значущого зростання ризику, пов'язаного з віком, не було (OR 1.2); однак серед тих, хто залишався під спостереженням після 12ти місяців, відносний ризик втрати графта у віковій групі ≤10 років виявився майже вдвічі меншим, ніж у старших (OR 0.6).

Таблиця 4

Відносний ризик втрати графта у дітей залежно від віку трансплантації нирки

Вік трансплантації	Кількість трансплантацій (n)	Втрата трансплантата (n/%)	Ризик втрати трансплантата*
А: до 12 місяців включно після трансплантації			
≤10 років	110	10/9.1	1.2 (0.5-2.7)
>10-18 років	205	16/7.8	
А: після 12 до 60 місяців включно після трансплантації			
≤10 років	56	6/10.7	0.6 (0.2-1.5)
>10-18 років	97	17/17.5	
Б: до 12 місяців включно після трансплантації			
≤3 років	14	3/21.4	2.1 (0.6-8.1)
>3-18 років	301	23/7.6	

Продовження таблиці 4

Вік трансплантації	Кількість трансплантацій (n)	Втрата трансплантата (n/%)	Ризик втрати трансплантата*
Б: після 12 до 60 місяців включно після трансплантації			
≤3 років	7	1/14.3	0.9 [0.1-8.2]
>3-18 років	146	22/15.1	

Примітки. Вікові діапазони: А – до 10 років включно і старше; Б – до 3 років включно і старше.

*дані представлено як OR (95% CI), відмінності статистично не значущі (χ^2 від 0.03 до 0.81).

При зміні вікового діапазону зі зменшенням точки перегину з 10 на 3 роки клінічно значуще зросла частка втрат графта у молодшій групі зі зростанням відповідно ризику втрати вдвічі (OR 2.1), але у тих, хто продовжував спостереження після 12ти місяців до 60 включно ймовірність

втрати по вікових групах вирівнялась (OR 0.9; див. табл. 4).

Неоднозначні результати встановлені для наслідків трансплантації нирки в різні періоди при нозологіях, що були найчастішими причинами ХХН (табл. 5).

Таблиця 5

Функціонуючий нирковий трансплантат у дітей: відносний ризик втрати і виживаність залежно від основних причин ХХН

Клінічна група	Втрата трансплантата		Кумулятивна виживаність трансплантата в різні часові періоди**		
	n/%	відносний ризик*	2001-2010	2010-2020	2021-2024+
До 12 місяців включно після трансплантації			1 рік		
Полікістозна хвороба нирок	3/8.8	2.5 [0.5-12.8]	100	88.0±6.5	90.9±8.7
Гломерулонефрит	4/7.1	2.0 [0.4-9.1]	92.3±7.4	93.8±4.3	92.0±5.5
Наслідки ГПН	3/10.7	3.0 [0.6-16.0]	100	94.1±5.7	84.6±0.1
ВВРСС	12/11.0	3.1 [0.9-11.5]	100	91.5±3.7	86.1±6.2
Дисплазія нирок	3/3.8	1.0	100	97.5±2.5	89.4±7.1
Після 12 до 60 місяців включно після трансплантації			5 років		
Полікістозна хвороба нирок	4/19.1	3.1 [0.6-15.2]	33.3±27.2	79.2±8.3	
Гломерулонефрит	7/25.0	4.3 [1.0-18.5]	67.7±13.4	86.4±6.4	
Наслідки ГПН	3/21.4	3.6 [0.6-20.1]	100	73.3±11.5	
ВВРСС	6/13.3	2.0 [0.5-8.6]	91.7±8.0	85.3±4.8	
Дисплазія нирок	3/7.1	1.0	87.5±11.7	94.0±4.2	

Примітки. ГПН гостре пошкодження нирок; ВВРСС вроджена вада розвитку сечової системи.

Дані представлено як: *OR (95% CI), відмінності статистично не значущі (χ^2 0.22-3.04);

***% ± SE, цензуровано від 71% до 83% залежно від групи, відмінності статистично не значущі (Kaplan-Meier Survival Analysis: Log-Rank Test).

В 2001-2010 роки через рік спостереження трансплантат функціонував у всіх пацієнтів з полікістозною хворобою та дисплазією нирок, ВВРСС, наслідками ГПН – відповідно виживаність становила 100%, тільки при гломерулонефриті вона виявилась нижче (див. табл. 5). В наступні періоди (2010-2020 роки і після) 12ти місячна виживаність для пацієнтів з гломерулонефритом в анамнезі залишалась на такому ж стабільному рівні, а при інших нозоло-

гіях зменшилась; з 2021 року розрахункова виживаність графта перші 12 місяців виявилась нижчою для всіх аналізованих нозологій, окрім пацієнтів з полікістозною хворобою нирок (див. табл. 5). Однак далі, з 12 по 60 місяць, дані виживаності графта для періоду 2001-2010 років змінилися, зокрема клінічно значуще зменшилися показники груп з гломерулонефритом в анамнезі і полікістозною хворобою нирок, водночас зафіксоване 100% збереження

функції графта у пацієнтів з ХХН внаслідок ГПН. В 2010-2020 роках найвища 5-річна виживаність була притаманна хворим з первинним діагнозом дисплазії нирок (94.0%), найнижча (73.3%) – пацієнтам з наслідками ГПН (див. табл. 5).

При розрахунку відносного ризику втрати графта залежно від етіології ХХН за весь період спостереження в якості контролю обрано групу з дисплазією нирок – діагнозом, при якому документовано найменшу кількість втрачених трансплантатів: протягом 1го року спостереження незворотні зміни в інших аналізованих групах зафіксовані в 2-3 рази частіше, з максимумом для пацієнтів з ВВРСС (OR 3.1) (див. табл. 5).

Для тих, хто перетнув межу в 12 місяців після втручання (n=153) ризики втрати графта збільшились в 3-4 рази (з мінімальним зростанням для ВВРСС: OR 2.0). Порівняння вірогідності втрати безпосередньо в нозологічних групах (до і після 12ти місяців спостереження) показало статистич-

но значуще більш ніж в 4 рази зростання ризику для пацієнтів з гломерулонефритом в анамнезі (OR 4.5 (1.2-17.0), $p=0.044$, χ^2 4.04) і клінічно значуще (вдвічі і вище) – при полікістозній хворобі нирок, дисплазії нирок, ГПН (OR 2.4 (0.5-12.2), OR 2.0 (0.4-10.1) і OR 2.3 (0.4-13.1) відповідно, $p>0.05$, χ^2 0.14-0.48), при стабілізації групи з ВВРСС (OR 1.2 (0.4-3.6) $p>0.05$, χ^2 0.02).

Всі наведені вище результати базовані на аналізі педіатричної когорти, що включає пацієнтів до 18ти років, з найбільшою часткою трансплантацій саме у підлітків. Пряме порівняння з даними міжнародних реєстрів, які використовують інший віковий діапазон (ESPN/ERA-EDTA: до 15ти років; IPNA: до 21го [2, 11]), не коректне. Тому в українському сегменті нами додатково виділено вікову групу до 15ти років і порівняно кількість нових випадків і поширеність ЗНТ з узагальненими даними ESPN/ERA Registry за 2014-2023 роки (стан на 31 грудня кожного аналізованого року) (рис. 3).

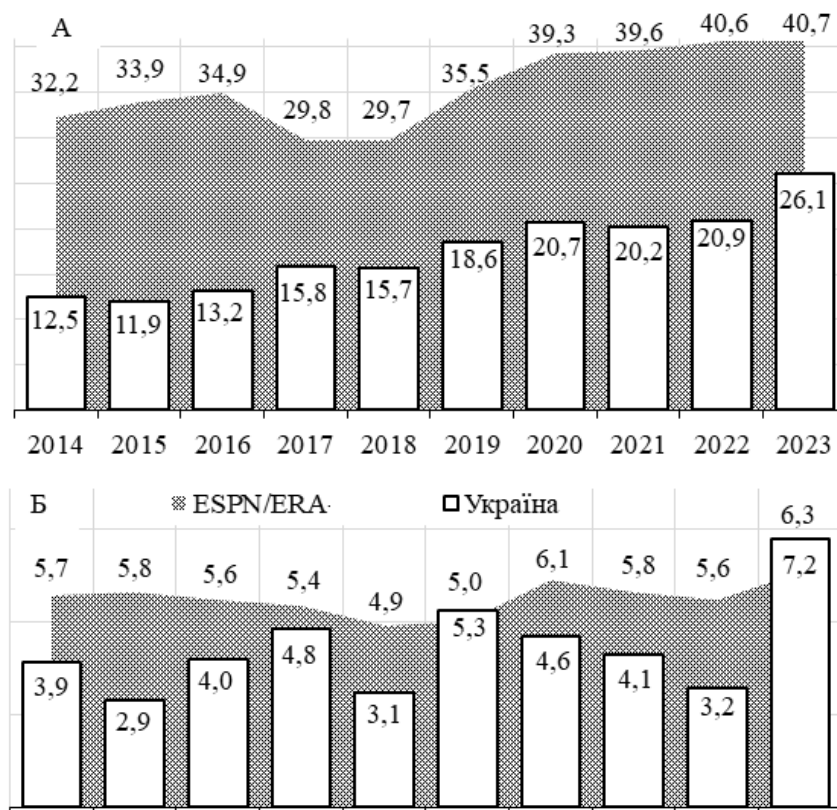


Рис. 3. ЗНТ у пацієнтів віком до 15ти років (кількість осіб на 1 млн відповідного населення), хворих на ХХН, в Україні і за даними ESPN/ERA Registry в 2014-2023 роках (А: поширеність; Б: нові випадки).

Попри гіршу ситуацію з охопленням ЗНТ педіатричних пацієнтів в Україні порівняно з даними ESPN/ERA Registry (в середньому вдвічі нижчі показники), підтверджено стійке зростання її поширеності в національному сегменті з 2014 року (див. рис. 3А). Водночас зафіксовані коливання кількості нових випадків залежно від року, що відповідало неоднозначним тенденціям і міжнародної практики (див. рис. 3Б). Показовими є дані за 2023 рік

[12], що свідчать про значний ріст ініціації ЗНТ в Україні - до 7.2 осіб на 1 млн відповідного населення. Такі зміни відбулися і через ріст кількості дітей, яким виконано трансплантацію нирки, в тому числі превентивну (рис. 4). Для порівняння – в ці роки середньоєвропейський показник поширеності трансплантації у віці до 15ти років становив 22.3-25.8 на 1 млн відповідного населення [11].

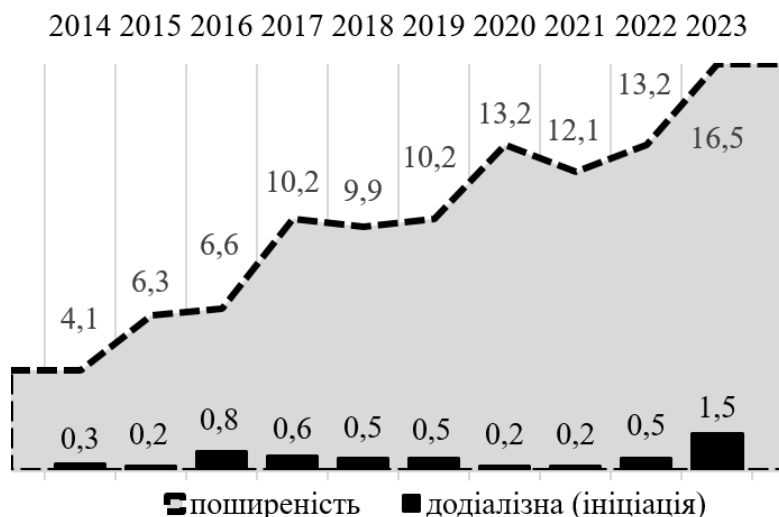


Рис. 4. Трансплантація нирки у пацієнтів віком до 15ти років в Україні в 2014-2023 роках (стан на 31 грудня кожного аналізованого року: кількість осіб на 1 млн відповідного населення; дані Реєстру).

Обговорення. В 21 сторіччі в Україні визначена позитивна динаміка в охопленні педіатричних пацієнтів різними видами ЗНТ, в тому числі шляхом трансплантації, рівень якої для пацієнтів віком до 15ти років виріс з 4.1 на 1 млн відповідного населення в 2014 році – до 16.5 в 2023 році (див. рис. 3). З 2001 року нам відомо про 373 первинних втручань у пацієнтів до 18ти років, які за віковою та етіологічною структурою мало відрізнялись від міжнародного спектру - переважали особи старшого віку та з аномаліями розвитку сечової системи [3, 8].

Стан законодавчої бази, особливості техніки втручань та супроводу суттєво змінювались впродовж років, доступних аналізу, тому було виділено часові інтервали, що синхронізувались з етапами розвитку трансплантації в Україні (2001-2010, 2010-2020 роки і пізніше), а подібність базових часових характеристик (початок ЗНТ - медіана 12.0-11.2 років, трансплантація нирки - медіана 12.6-12.9 років) додатково аргументувала порівняння різних часових періодів.

З 2001 року Україна значно збільшила кількість педіатричних трансплантацій (див. рис. 1), перейшла з суто родинної трансплантації (до 2010 року) на змішаний варіант (з 2021 року на посмертне донорство припадає 50.0%), змінила пріоритети з використанням переважно національних ресурсів та розширенням кількості активних центрів трансплантації в країні. Після 2010 року когорта трансплантованих помолодшала – акцент хірургічної активності перемістився на вікову групу >3-10 років. Встановлено, що медіана часу від початку ЗНТ до трансплантації в Україні коротша за середній показник ESPN/ERA Registry (1.4 роки за даними [8]) і має тенденцію до зменшення (з 12.0 місяців в 2001-2010 роках до 10.5 місяців після 2021 року).

Співвідношення основних діагнозів, що призвели до ЗНТ, змінювалось за роки аналізу з мак-

симальним ростом частки ВВРСС після 2020 року (38.7% проти 31.2% в 2001-2010 роках) та зменшенням групи з дисплазією нирок (19.7% і 24.4% відповідно), що не в останню чергу обумовлено переглядом і корекцією прийнятих дефініцій. Такі коливання, визначені і для інших нозологій, обумовлені розширенням діагностичних можливостей (наприклад для полікістозної хвороби нирок – візуалізаційні та генетичні складові) та терапевтичних опцій (наприклад для ГПН - відтермінована ХХН після успішного подолання гострої стану з ризиками ургентних втрат) [1]. Частково до помилкових висновків може підштовхувати магія відносних величин – зокрема у випадку гломерулонефриту в анамнезі: його частка в структурі трансплантованих знизилась з 28.8% до 19.7%, однак абсолютні цифри зросли – з 2021 року трансплантацію виконано майже такій же кількості пацієнтів, як у 2011-2020 роках і у вдвічі більшій кількості, ніж в 2001-2010 роках (див. табл. 1).

Порівняння різних періодів (з відмінною структурою, технологічним підходами, рівнем забезпечення і знань, викликів воєнного стану) не виявило статистично значущих відмінностей у збереженні функції графта (див. рис. 1). Кумулятивна 5ти-річна виживаність ниркового трансплантата знаходилась в межах від 80.1% до 87.7% (з покращенням в часі), що співвідноситься з даними літератури (в середньому 88.3% з коливаннями від 66.8% до 91.6% залежно від типу донора та рівню доходу в країні) [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Однак різниця в показниках на кінець 1го року спостереження (97.7% для 2001-2010 років і 91.9% для періоду після 2020 року) вимагала логічних пояснень: ймовірно кращий показник в 2001-2010 роках був обумовлений причинами, згаданими [8] – вибір реципієнта (перевага кандидатом на трансплантацію з характеристиками, більш перспективними

для сприятливих наслідків — опція, притаманна країнам з низьким рівнем доходу) і тип донора (всі випадки — родинна трансплантація, що супроводжується звичай кращою функцією графта). Крім того, мала місце похибка реєстрації — з такою глибиною ретроспективи і типом збору даних інформація щодо несприятливих наслідків трансплантації, з незворотними критичними станами в ближній пост-трансплантаційний період, стан пацієнтів з низьким рівнем комплаєнсу і, відповідно, відсутнім динамічним спостереженням могла просто не потрапити в Реєстр. Натомість низький річний показник виживаності після 2020 року (порівняно з ранніми періодами) можна розцінювати не тільки як попередній (накопичення даних продовжується) або такий, що є наслідком зміни системи відбору (розширення показань до трансплантації, значна частка посмертного донорства), але й як деформований особливостями функціонування системи охорони здоров'я під час воєнного стану (див. табл. 2).

Так само, потрібно враховувати вплив похибки реєстрації сприятливих наслідків (2001-2010 роки) і ризиків воєнного стану (2021-2024+ роки) при оцінці виживаності графта в різних вікових групах (див. табл. 3). Окремо від цих факторів стоять результати 2011-2020 років, відзначені стабільним системним наданням нефрологічної допомоги в Україні. Саме для цього періоду виявлені статистично значущі відмінності між віковими групами, що сформувалась за рахунок високої виживаності графта у пацієнтів >3-10 років (1-річна: 94.5%, 5-річна: 90.6%) та низької у найменших (1-річна: 66.7%, 5-річна: 50.0%). Цифри, отримані для вікової групи ≤3 років були очікуваними — цих реципієнтів відносять до технічно складних з хірургічної точки зору, а в пост-трансплантаційному періоді саме для них характерні численні інфекційні ускладнення, що погіршують прогноз [8]. У пацієнтів старшого віку (>10 років) 5-річна виживаність теж виявилась нижчою (83.6%), що може бути результатом як особливостей нозологічного спектру (висока частка набутих захворювань нирок з імунним компонентом серед першопричин ХХН, що гірше корегуються, наприклад — гломерулонефрит або системний процес), так і впливом підліткового періоду з його психологічним прихильностями і неоднозначним дотриманням рекомендацій [6].

Вікова детермінанта визнана впливовим фактором ризику втрати функції ниркового трансплантата. Так підтверджено, що у тих, кому на момент втручання було менше 2 років, ризик зростає в 1.7 разів, порівняно зі старшими за 13 років ($p=0.04$) [8]. Також зазначають, що підлітковий вік (починаючи з 16ти років) припадає на період пікового ризику відмови трансплантата [13]. Наші розрахунки показали подвоєння відносного ризику втрати графта у дітей віком до 3 років (OR 2.1) в перший рік після трансплантації і зменшення його

вдвічі у пацієнтів ≤10 років, які перетнули межу в 12 місяців (див. табл. 4). Ці дані наголошують на особливій увазі в супроводі чутливих груп і термінів: реципієнти молодше 3х років в перші 12 місяців після трансплантації і старше 10 років — в період з 12 по 60й місяць включно.

Серед етіологічних факторів найбільш сприятливих результатів протягом першого року після втручання досягнуто у пацієнтів з дисплазією нирок — серед них втрата функції склала 3.8%, однак після 12 місяців ризик відмови у них виріс вдвічі (OR 2.0). Порівняно з цією нозологічною групою інші діагнози збільшували вірогідність втрати графта в 2-4 рази впродовж спостереження зі зростанням ризиків у тих хто перетнув межу спостереження в 12 місяців (див. табл. 5). Якщо на 1му році до найбільш несприятливих за прогнозом можна було віднести хворих ВВРСС (OR 3.1) та наслідками ГПН (OR 3.0), то в наступний період аналізу до 5 років включно уваги потребувала група з гломерулонефритом в анамнезі (OR 4.3), полікістозна хвороба нирок (OR 3.0) і знову ж стан після ГПН (OR 3.1). Роль гломерулонефриту як детермінанти несприятливого прогнозу наслідків трансплантації нирки визнана [3, 8], однак в нашому дослідженні визначено не тільки негативний вплив цього фактору, але й встановлено, що в групі пацієнтів з гломерулонефритом з часом (через рік після трансплантації) ймовірність втрати графта зростає (OR 4.5, $p=0.044$).

Отримані результати щодо ризиків дозволили виділити критичні періоди і клінічні групи, що потребують додаткової уваги залежно від вікових меж (≤3 років в перші 12 місяців спостереження, >10 років надалі) та етіологічних чинників (ВВРСС, полікістозна хвороба нирок, наслідки ГПН в перші 12 місяців, відтерміновано — гломерулонефрит, полікістозна хвороба нирок, наслідки ГПН).

Як всі дослідження, базовані на оцінці реєстрових даних, представлений аналіз має обмеження, серед яких — вузький спектр доступних змінних, що впливають на функцію виживаності і ризики втрат (не враховані адекватність діалізу, час очікування і стан реципієнта на момент втручання, характеристики донорського органу, параметри сумісності, режими імуносупресії і доступ до лікарських засобів, коморбідності та ускладнення пери- чи пост-трансплантаційного періоду, причини втрати графта, тощо). Однак дослідження засвідчило зростання трансплантаційної активності і вперше окреслило профіль трансплантації нирки у дітей в Україні, уточнило структуру і наслідки втручання в динаміці за останні 25 років.

Висновки. Кількість педіатричних трансплантацій в Україні впродовж останніх років стрімко зростає, молодшає вік реципієнтів, розширюється посмертне донорство, що посилює виклики супроводу пацієнтів для забезпечення тривалого функціонування ниркового трансплантата. Національний

педіатричній когорті трансплантованих притаманна подібність базових характеристик (етіологічна структура ХХН — домінування аномалій розвитку сечової системи; час очікування трансплантації — 10.5-12.0 місяців; вік трансплантації — 12.6-12.9 років) та 5-річної виживаності графта (від 80.1% до 87.7% залежно від періоду) середнім даним ESPN/ERA Registry. Визначені етіологічні і вікові зони негативних наслідків трансплантації: вищий ризик втрати графта в перші 12 місяців після втручання у пацієнтів з ВВРСС, полікістозною хворобою, наслідками ГПН та в молодшій віковій групі (≤ 3 років); збереження надалі (період від 12 місяців до 5 років) високих ризиків для осіб з полікістозною хворобою нирок та тих, хто переніс ГПН, зі значущим зростанням вірогідності втрати функції трансплантата у пацієнтів з гломерулонефритом в анамнезі та зсувом вікових меж на підлітковий вік (>10 років). Отримані дані підтверджують необхідність додаткового аналізу клінічних груп підвищеного ризику і перегляду їх супроводу для забезпечення довготривалого функціонування трансплантата.

Декларація етики. Дизайн роботи (використання агрегованих ретроспективних даних з додержанням норм Регламенту № 2016/679 Європейського парламенту і Ради Європейського союзу) не передбачав схвалення комісії з питань біоетики, що підтверджено Комісією з питань етики при ДУ «ННЦХТ імені О. Шалімова» (протокол № 26/12/2025).

Заява про конфлікт інтересів. Автори не мають конфлікту інтересів.

Література (References):

1. Fomina SP, Lavrenchuk OV, Bahdasarova IV, Voloshyna NO. Ukraine: khronichna khvoroba nyrok u ditei ta pidlitkiv — retrospektyva i priorityety. Ukr J Nephrol Dialys. 2023;4(80):54-65. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.07. [In Ukrainian].
2. ISPN Global Registry for Kidney Replacement Therapy in Children. Annual Report 2021 [Internet]. Available from: https://ipna-registry.org/fileadmin/reports/IPNA_Registry_Annual_Report_2021.pdf.
3. Lordelo MdR, Nunes CA, Araújo-Pereira M, Barreto-Duarte B, Andrade BB. Retrospective cohort of a decade of pediatric kidney transplant in a Brazilian state: Clinical profile, main complications, and outcomes. PLOS ONE. 2025;20(5):e0323648. doi: 10.1371/journal.pone.0323648.
4. Loubersac T, Roussey G, Dengu F, Langlois d'Estaintot H, Pere M, Glémain P, et al. Comparison of the outcomes of the pediatric kidney transplantation between recipients below and above 15 kg: a single center retrospective study. World J Urol. 2021;39(7):2789-94. doi: 10.1007/s00345-020-03537-w.
5. Lemoine CP, Pozo ME, Superina RA. Overview of pediatric kidney transplantation. Semin Pediatr Surg. 2022;31(3):151194. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151194.
6. Fernandez HE, Foster BJ. Long-Term Care of the Pediatric Kidney Transplant Recipient. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(2):296-304. doi: 10.2215/CJN.16891020.
7. Ho TW, Ma AL, Ma LK, Lai FF, Lin KY, Wong SW, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Paediatric Kidney Transplantation in Hong Kong-A Territory-Wide Study. Nephrology (Carlton). 2025;30(3):e70009. doi: 10.1111/nep.70009.
8. Bonthuis M, Cuperus L, Chesnaye NC, Akman S, Melgar AA, Baiko S, et al. Results in the ESPN/ERA-EDTA Registry suggest disparities in access to kidney transplantation but little variation in graft survival of children across Europe. Kidney Int. 2020;98(2):464-75. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.029.
9. Nakonechnyy R, Shevchuk D, Nakonechnyi A, Kuzyk A, Vivcharivskyi T. MP55-17. Early re-

Джерела фінансування. Робота започаткована в 2010 році в рамках власної ініціативи авторів і включена як фрагменті в науково-дослідні роботи «Визначити клініко-епідеміологічні аспекти та патоморфоз хронічної хвороби нирок у дітей в Україні в умовах воєнного стану» (державний реєстраційний номер 0123U100221), «Визначити імунологічні, запальні та метаболічні детермінанти тривалості функціонування ниркового трансплантата та запропонувати способи його подовження» (державний реєстраційний номер 0124U003704); публікація підготовлена за власні кошти авторів.

Інформація про внесок кожного автора.

С. П. Фоміна: концепція та дизайн дослідження; формування реєстру; аналіз літературних джерел; статистичний аналіз; інтерпретація даних; підготовка рукопису;

І. В. Багдасарова: участь в обговоренні результатів; формулювання висновків;

О. В. Лавренчук: аналіз літературних джерел; участь в обговоренні результатів.

Усі автори ознайомились з остаточною версією рукопису та схвалили її до публікації.

Заява про доступність даних: агреговані дані, використані в дослідженні, можуть бути надані за обґрунтованим запитом до відповідального автора; дані ESPN/ERA Registry наявні у відкритому доступі за посиланням [11].

Подяка: Глибока вдячність дитячим нефрологам України і лікарям інших спеціальностей, причетним до формування та поновлення Реєстру.

- sults of a pediatric transplant program during wartime in Ukraine: a cohort study. *J Urology*. 2024;211(5S):e923. doi: 10.1097/01.JU.0001008616.01808.0f.17.
10. Dorosh OI, Andrunevych RR, Petronchak OA, Hulei RV, Fesh NO, Dudash AP, Kozak RP. Posttransplantatsiyni limfoproliferyvnyi rozlad u dytyny pislia transplantatsii nyryky: klinichniy vyvadok. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024;4(140):137-46. doi: 10.15574/SP.2024.140.137. [In Ukrainian].
11. ESPN/ERA Registry. Annual reports [Internet]. Available from: <https://www.espn-reg.org/index.jsp?p=pua>.
12. ESPN/ERA Registry: An update on the Registry – January 2026 [Internet]. Available from: <https://www.espn-reg.org/index.jsp>.
13. Selvathesan N, Han DY, Palmer SC, Dickens A, Manley P, Prestidge C. Graft Loss in Pediatric and Young Adult Kidney Transplantation in New Zealand: Who Is at Greatest Risk and When? *Pediatr Transplant*. 2024;28(7):e14873. doi: 10.1111/petr.14873.



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

Mariia Cherska¹, Olena Pavlenko¹, Vira Zlatkina², Larysa Kuts³, Karina Taraniuk³, Oleksii Demikhov^{3,4}, Tatyana Storozhenko^{5,6}, Daniela Koleva-Tyutyundzhieva⁷, Krystyna Kukharchuk^{1,8}, Ahmed El Gohary⁹, Jamol Uzokov¹⁰, Iya Dehtyarova¹¹, Krishnaraj Sinhji Rathod^{12,13}, Nadiia Demikhova^{3,14}, Yusuf Ziya Şener¹⁵

doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.07

Nephrotic syndrome: Management of dyslipidemia, pathophysiological insights, and therapeutic perspectives

¹State Institution "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

³Sumy State University, Sumy, Ukraine

⁴Estonian University of Life Sciences, Tartu, Estonia

⁵L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

⁶Cardiovascular Center Aalst, Aalst, Belgium

⁷Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

⁸Medical Office "SONOVITA", Kyiv, Ukraine

⁹King Fahd Specialist Hospital, Tabuk, Saudi Arabia

¹⁰Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

¹¹Dnipro Institute of Medicine and Public Health, Ukraine

¹²Queen Mary University of London, William Harvey Research Institute, Centre for Cardiovascular Medicine and Devices, London, United Kingdom

¹³Barts Interventional Group, Barts Heart Centre, St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom

¹⁴Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia

¹⁵Yavuzeli State Hospital, Gaziantep, Turkey

Citation:

Cherska M, Pavlenko O, Zlatkina V, Kuts L, Taraniuk K, Demikhov O, et al. Nephrotic syndrome: Management of dyslipidemia, pathophysiological insights, and therapeutic perspectives. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;1(89):54-65. doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.07.

Article history:

Received December 29, 2025

Received in revised form
February 01, 2026

Accepted February 03, 2026

Abstract. *Dyslipidemia is a characteristic feature of nephrotic syndrome (NS), which significantly increases the risk of cardiovascular complications and progression of chronic kidney disease. This review analyzes current understanding of the complex pathophysiological mechanisms of lipid metabolism disorders in NS. Particular attention is paid to the impact of proteinuria on the synthesis of lipoproteins by the liver and impaired clearance. The article systematizes current therapeutic strategies. Therapeutic prospects aimed at correcting the lipid profile as a means of nephroprotection are considered. The review emphasizes the need for a personalized approach to the management of dyslipidemia, taking into account the etiology of NS and the functional state of the kidneys.*

Keywords: *nephrotic syndrome, dyslipidemia, hypoalbuminemia, glomerulosclerosis, chronic kidney disease, oxidative stress, atherosclerosis, chronic heart failure, hypolipidemic drugs.*

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

© Mariia Cherska, Olena Pavlenko, Vira Zlatkina, Larysa Kuts, Karina Taraniuk, Oleksii Demikhov, Tetyana Storozhenko, Daniela Koleva-Tyutyundzhieva, Krystyna Kukharchuk, Ahmed El Gohary, Jamol Uzokov, Iya Dehtyarova, Krishnaraj Sinhji Rathod, Nadiia Demikhova, Yusuf Ziya Şener, 2026.

Correspondence should be addressed to Mariia Cherska: emariya83@gmail.com



© Черська М., Павленко О., Златкіна В., Куц Л., Таранюк К., Деміхов О., Стороженко Т., Колева-Тютюнжієва Д., Кухарчук Х., Ель-Гохарі А., Узоков Ж., Дегтярьова І., Ратход К. С., Деміхова Н., Зенер Ю. З., 2026

УДК: 616.61-008.6:616.153.49]-085

Марія Черська¹, Олена Павленко¹, Віра Златкіна², Лариса Куц³,
Каріна Таранюк³, Олексій Деміхов^{3,4}, Тетяна Стороженко^{5,6}, Даніела Колева-Тютюнжієва⁷,
Христина Кухарчук^{1,8}, Ахмед Ель-Гохарі⁹, Жамол Узоков¹⁰, Ія Дегтярьова¹¹,
Крішнарай Сінхі Ратход^{12,13}, Надія Деміхова^{3,14}, Юсуф Зія Зенер¹⁵

Нефротичний синдром: лікування дисліпідемії, патофізіологічні аспекти та терапевтичні перспективи

¹Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна

²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

³Сумський державний університет, Суми, Україна

⁴Естонський університет природничих наук, Тарту, Естонія

⁵Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, Харків, Україна

⁶Кардіоваскулярний центр Аалст, Аалст, Бельгія

⁷Медичний університет Пловдива, Пловдив, Болгарія

⁸Медичний офіс «SONOVITA», Київ, Україна

⁹Спеціалізована лікарня імені короля Фахда, Табук, Саудівська Аравія

¹⁰Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр терапії та медичної реабілітації, Ташкент, Узбекистан

¹¹Дніпровський інститут медицини та громадського здоров'я, Україна

¹²Лондонський університет королеви Марії, Інститут досліджень Вільяма Гарві,

Центр серцево-судинної медицини та медичних пристроїв, Лондон, Велика Британія

¹³Інтервенційна група Barts, Кардіологічний центр Barts, лікарня Святого Варфоломія, Лондон, Велика Британія

¹⁴Талліннський технологічний університет, Таллінн, Естонія

¹⁵Державна лікарня Явузелі, Газіантеп, Туреччина

Резюме. Дисліпідемія є характерною ознакою нефротичного синдрому, яка значно підвищує ризик серцево-судинних ускладнень та прогресування хронічної хвороби нирок. У цьому огляді аналізується сучасне розуміння складних патофізіологічних механізмів порушень ліпідного обміну у пацієнтів з нефротичним синдромом. Особлива увага приділяється впливу протеїнурії на синтез ліпопротеїнів печінкою та порушення їх кліренсу. У статті систематизовано сучасні терапевтичні стратегії. Розглянуто терапевтичні перспективи, спрямовані на корекцію ліпідного профілю як засобу нефропротекції. В огляді наголошується на необхідності персоналізованого підходу до лікування дисліпідемії з урахуванням етіології нефротичного синдрому та функціонального стану нирок.

Ключові слова: нефротичний синдром, дисліпідемія, гіпоальбумінемія, гломерулосклероз, хронічна хвороба нирок, оксидативний стрес, атеросклероз, хронічна серцева недостатність, гіполіпідемічні препарати.

Introduction. NS is a clinical and laboratory symptom complex characterized by massive proteinuria (more than 3.5 g/day), hypoalbuminemia, peripheral edema, and severe hyperlipidemia [1]. While correction of fluid and electrolyte imbalances and immunosuppressive therapy for the underlying disease have traditionally been the focus of clinical attention, dyslipidemia in NS is often underestimated.

The abnormal lipid profile in NS typically manifests as elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), and lipoprotein(a) (Lp(a)). These abnormalities result from a complex cascade of pathophysiological changes, including excessive hepatic synthesis of lipoproteins and defects in their plasma clearance. Long-term hyperlipidemia in NS is a powerful cardiovascular risk factor and has a direct nephrotoxic effect, contributing to tubulointerstitial fibrosis and glomerulosclerosis [1, 2].

Despite the existence of generally accepted clinical guidelines for the treatment of cardiovascular diseases (CVD), the management of dyslipidemia specifically in NS remains a subject of debate. Statins remain first-line treatments, but their efficacy and safety may vary depending on the severity of proteinuria and renal func-

Mariia Cherska
emariya83@gmail.com

tion. Furthermore, the emergence of new therapeutic agents, such as proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, opens new horizons in the treatment of refractory forms of lipid metabolism disorders. This review aims to systematize current data on the pathogenesis of nephrotic dyslipidemia, critically evaluate the effectiveness of existing pharmacotherapy methods, and consider promising therapeutic strategies aimed at reducing cardiovascular risk and slowing the progression of renal failure.

Materials and methods. An analysis of data from literary sources and medical articles indexed in the PubMed database was conducted to clarify the influence of nephrotic syndrome (NS) on the development and progression of dyslipidemia. A systematic literature search was performed using the PubMed database. The following keywords and Medical Subject Headings (MeSH) were used in various combinations: “nephrotic syndrome,” “dyslipidemia,” “hyperlipidemia,” “lipid metabolism,” “pathophysiology,” and “management.” Boolean operators (AND, OR) were applied to refine the search strategy.

The inclusion criteria were as follows: peer-reviewed articles published in English; review articles, systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, and observational studies (cohort, case-control, and cross-sectional studies); studies investigating the pathophysiological mechanisms, clinical features, or therapeutic management of dyslipidemia in patients with nephrotic syndrome, and studies involving adult and pediatric populations.

The exclusion criteria included: case reports, conference abstracts, editorials, and letters to the editor; studies not directly addressing lipid metabolism or dyslipidemia in nephrotic syndrome; articles with insufficient methodological quality or incomplete data.

The time frame for the literature search covered publications from 2000 to 2025, allowing inclusion of both foundational studies and the most recent advances in understanding the molecular mechanisms and therapeutic approaches to dyslipidemia in nephrotic syndrome. Relevant articles were initially screened based on titles and abstracts, followed by full-text evaluation for eligibility. Data were extracted and qualitatively synthesized to identify key mechanisms linking nephrotic syndrome and dyslipidemia, as well as current and emerging therapeutic perspectives.

Pathophysiology of dyslipidemia in nephrotic syndrome. Nephrotic dyslipidemia, due to hypoalbuminemia and urinary loss of lipid regulators, is characterized by elevated plasma levels of lipoprotein(a), apolipoprotein B-containing lipoprotein, and apolipoprotein A-III [1]. This is due to a combination of increased production, impaired catabolism/clearance of LDL and apoB-100 [2, 3] and is accompanied by significant increases in apoA-I, apoA-IV, apoB, apoC, and apoE levels, as well as the ratio of apoC-III to apoC-II. These changes are involved in the biosynthesis, transport, remodeling, and catabolism of lipids and lipoproteins.

Lipoprotein lipase (LPL) is the rate-limiting enzyme for chylomicron and very low-density lipoprotein (VLDL) lipolysis [4, 5]. Endothelium-derived glycosylphosphatidylinositol-anchored binding protein 1 (GPIHBP1) plays a central role in the fate and function of LPL by anchoring LPL to the endothelium and serving as a ligand for chylomicrons [6].

Downregulation of LPL and GPIHBP1 is enhanced by decreased apoE and apoCII levels and increased apoCIII to apoCII ratios in VLDL and chylomicrons. Impairment of LPL-mediated lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins occurs through a decrease in apoE (the main ligand for binding of VLDL and chylomicrons to the endothelium) and a decrease in the ratio of apoCII (an LPL activator) to apoCIII (an LPL inhibitor) [7]. The acquisition of apoE and apoC from HDL in exchange for apoA is essential for endothelium-binding and LPL-mediated lipolysis of VLDL and chylomicrons. The lack of HDL-2, which is rich in cholesteryl esters, plays an important role in the dysregulation of triglyceride-rich lipoprotein metabolism.

Hepatic lipase is involved in HDL metabolism, mediating the unloading of its triglyceride load in the liver. NS leads to hepatic lipase deficiency, which contributes to hypertriglyceridemia, accumulation of atherogenic intermediate-density lipoprotein (IDL), and TG enrichment of LDL and HDL. Regulation of hepatic LDL expression occurs through the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). In patients with NS, LDL degradation is increased with increased intrahepatic expression of PCSK9. Thus, LDL clearance is impaired and LDL uptake by hepatocytes is reduced [8]. In addition, with increased glomerular basement membrane permeability and decreased LPL activators, LPL activity is reduced and IDL and LDL levels are increased.

Through the esterification of free cholesterol, acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) plays an important role in the packaging of cholesterol into apoB-100 in the liver for release into the circulation. The processes of increasing cholesterol biosynthesis and decreasing cholesterol catabolism are controlled by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) and cholesterol-7 α -hydroxylase. Despite hypercholesterolemia, both are regulated by the intracellular concentration of free cholesterol, which is not increased in NS. This discrepancy may be explained in part by impaired hepatic cholesterol uptake due to acquired deficiency of the LDL receptor, as well as by upregulation of the activity of hepatic acyl-coenzyme A (CoA): cholesterol ACAT (which catalyzes cholesterol esterification).

Increased cholesterol esterification and decreased intracellular free cholesterol occur in association with increased expression and activity of liver acetyl-CoA acetyltransferase 2 (ACAT2), downregulation of genes encoding proteins involved in fatty acid catabolism in the liver [9]. Increased HMG-CoA reductase activity and cholesterol production have been observed in the liver of patients with NS.

In NS, HDL levels are normal or slightly reduced, but the HDL to total cholesterol ratio is low compared with healthy individuals. The maturation of cholesterol ester-poor HDL particles to cholesterol ester-rich HDL particles is also altered [10], suggesting that impaired reverse cholesterol transport may be a key component of NS and contribute to its associated vascular complications.

Clinical profile and consequences of dyslipidemia in NS. Typical lipid abnormalities. Dyslipidemia in NS is almost universal and typically severe. The classic pattern includes elevated TC, LDL-C, VLDL, IDL, TG, apoB-containing particles, and often lp(a), with normal or slightly reduced HDL that is functionally impaired. Mechanistically, heavy proteinuria and hypoalbuminemia stimulate hepatic overproduction of lipoproteins (VLDL, lp (a), apoB) and cholesterol, while urinary loss of key regulators (e.g., LCAT, CETP) and down-regulation of lipoprotein lipase, hepatic lipase and LDL receptors reduce lipoprotein clearance. This combination leads to accumulation of cholesterol-rich, TG-rich and small dense LDL particles with high atherogenic potential [4]. In prolonged NS, this profile often meets criteria for combined hyperlipidemia and resembles familial forms in severity.

Differences between nephrotic syndrome types. Recent work has started to dissect lipid phenotypes across primary NS entities. In a 409-patient cohort of primary membranous nephropathy, minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis, Alqudsi et al. showed that after adjustment for proteinuria and hypoalbuminemia, TC and TG were comparable across groups, but LDL-C was highest in focal segmental glomerulosclerosis whereas HDL-C was significantly higher in minimal change disease than in membranous nephropathy or focal segmental glomerulosclerosis [11]. These data suggest that the underlying glomerulopathy modulates qualitative aspects of dyslipidemia beyond nephrotic severity. In patients, steroid-resistant or frequently relapsing NS is associated with more persistent and pronounced dyslipidemia than steroid-sensitive forms, reflecting longer exposure to nephrotic-range proteinuria, cumulative glucocorticoid therapy and greater chronic kidney damage. Such differences are clinically relevant, as focal segmental glomerulosclerosis and steroid-resistant phenotypes may carry a more atherogenic lipid burden and higher long-term cardiovascular and renal risk [4, 12].

CVD risk and endothelial dysfunction. The nephrotic dyslipidemic milieu contributes to premature atherosclerosis and subclinical cardiovascular damage. In both adults and children with NS, elevated LDL-C, non-HDL-C and TG correlate with increased carotid intima-media thickness and impaired flow-mediated dilation, indicating early endothelial dysfunction and arterial stiffening [13-15]. Recent data show that patients with NS in remission still exhibit impaired endothelial function compared with healthy controls, and that abnormalities are more pronounced in frequently

relapsing or steroid-dependent forms [16]. These findings support the concept that dyslipidemia, together with persistent low-grade inflammation, oxidative stress, and a prothrombotic state, positions NS patients at elevated risk for cardiovascular events throughout life, even if overt clinical events occur decades later.

Contribution to glomerular injury and CKD progression ("lipid nephrotoxicity"). Beyond systemic atherosclerosis, renal "lipid nephrotoxicity" is now recognized as a key amplifier of glomerular injury in NS. Elegant experimental and clinical studies summarized by Vaziri demonstrated that NS is associated with increased renal uptake and intrarenal accumulation of cholesterol, triglycerides and oxidized lipoproteins, leading to mesangial proliferation, podocyte injury, and expansion of glomerulosclerosis [2]. Lipids and their oxidized derivatives induce reactive oxygen species generation, ER stress, and pro-inflammatory and pro-fibrotic signaling in glomerular and tubular cells, thereby accelerating nephron loss. The broader CKD literature further supports a causal link between lipid surplus and kidney function decline, with observational data showing that higher atherogenic lipid indices predict faster CKD progression and experimental models demonstrating that reducing renal lipid accumulation ameliorates structural damage [17, 18]. Dyslipidemia has been shown to exacerbate oxidative stress and inflammatory responses, with increased reactive oxygen species production and pro-inflammatory pathway activation directly linked to adverse vascular changes [19]. In NS, this creates a vicious circle: proteinuria and hypoalbuminemia drive dyslipidemia, dyslipidemia promotes glomerular and tubulointerstitial injury, which in turn, worsens proteinuria and further exacerbates the dyslipidemic state. Recognizing this bidirectional relationship is central to justifying early and aggressive management of dyslipidemia as part of a reno-cardiovascular protective strategy in nephrotic patients.

Therapeutic goals and guideline recommendations. Overview of current guideline recommendations. The management of dyslipidemia in NS has two goals: achieving remission of the underlying glomerular disease and lipid control. Dedicated NS-specific recommendations remain limited, so clinicians rely largely on general dyslipidemia guidelines from major cardiovascular and nephrology societies. The ESC/EAS 2019 and 2025 guidelines use a risk-stratified, treat-to-target approach, classifying moderate CKD as high risk and severe CKD as very-high risk [20, 21]. In contrast, the AHA/ACC 2018 guidelines use an intensity-based strategy, considering CKD and persistent albuminuria as risk-enhancing factors that favor statin initiation in borderline- or intermediate-risk adults. In contrast, KDIGO emphasizes a 'fire-and-forget' approach, recommending statins for most adults with CKD irrespective of LDL-C level [22, 23]. This strategy is based on evidence that statins reduce cardiovascular risk in CKD populations, even when intensive lipid monitoring is not performed.

These recommendations are particularly relevant in NS, where proteinuria per se contributes to atherogenesis [24, 25]. During active NS, LDL-C frequently exceeds 4.9 mmol/L (190 mg/dL), meeting criteria for severe hypercholesterolemia independent of calculated cardiovascular risk. In patients with glomerular disease, including NS, KDIGO advises lipid-lowering therapy for persistent dyslipidemia, especially when additional cardiovascular risk factors are present such as hypertension, diabetes mellitus, or established ASCVD. Therefore, for patients with nephrotic syndrome, the choice between these approaches should be individualized. In conditions with a high likelihood of remission, such as minimal change disease, a KDIGO-based approach with moderate-intensity statin therapy and reassessment after remission may be sufficient, as lipid abnormalities frequently resolve. However, in patients with persistent proteinuria, advanced CKD, or established cardiovascular disease, a treat-to-target strategy is more appropriate due to sustained dyslipidemia and high cardiovascular risk.

Target lipid levels and treatment thresholds. Proposed treatment targets are presented in Table 1. In brief, patients with NS but without CKD or major comorbidities (e.g., minimal change disease with anticipated remission) are pragmatically considered to be at moderate cardiovascular risk, while the presence of nephrotic syndrome is associated with increased risk but is not in itself a criterion for classifying a patient as very high risk. In line with the ESC/EAS framework, tar-

geted lipid management is primarily aimed at lowering LDL-C, with secondary targets including non-HDL-C and apolipoprotein B. For all risk categories, triglycerides should be maintained <5.6 mmol/L (<500 mg/dL) to minimize pancreatitis risk.

Considerations for primary vs. secondary prevention.

For secondary prevention in patients with documented atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), high-intensity statin therapy remains first-line, with dose adjustment based on eGFR and concurrent medications. Primary prevention strategies must account for the dynamic nature of NS. In minimal change disease with anticipated remission, moderate-intensity statin therapy may suffice during the acute phase, with reassessment following proteinuria resolution. Dyslipidemia typically normalizes within weeks to months after achieving complete remission, potentially allowing therapy de-escalation. Conversely, patients with focal segmental glomerulosclerosis or membranous nephropathy, where proteinuria often persists despite immunosuppressive therapy, are indicated for more aggressive primary prevention approaching secondary prevention intensity [26].

Special consideration applies to children. While KDIGO suggests deferring statins in children with NS unless experiencing persistent, severe hyperlipidemia despite optimal disease management, emerging evidence supports that earlier intervention may be appropriate in patients with steroid-resistant disease or progressive genetic forms [27].

Tables 1

Treatment targets for dyslipidemia in NS according to CVD risk categories

Risk Category	Clinical Criteria	Primary goals	Secondary goals
Moderate risk	NS without CKD, expected remission; no additional major cardiovascular risk factors	LDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL)	Non-HDL-C <3.4 mmol/L (<130 mg/dL); ApoB <100 mg/dL
High risk	Moderate CKD (30–59 mL/min/1.73 m ²); DM without target organ damage; persistent proteinuria with ≥1 risk factor	LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) and ≥50% reduction	Non-HDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL); ApoB <80 mg/dL
Very-high risk	Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m ²); DM and target organ damage; documented ASCVD	LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) and ≥50% reduction	Non-HDL-C <2.2 mmol/L (<85 mg/dL); ApoB <65 mg/dL

Abbreviations: Apolipoprotein B (ApoB); Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD); Chronic kidney disease (CKD); Diabetes mellitus (DM); Estimated glomerular filtration rate (eGFR); High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C); Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C); Nephrotic syndrome (NS).

Non-pharmacological management. The non-pharmacological management of dyslipidemia in NS represents a crucial adjunct to pharmacotherapy. A multifaceted approach, integrating lifestyle modification, dietary optimization, and control of the underlying glomerular disorder, functions not merely as supportive care but as a key determinant of metabolic stability. By modulating nutritional status, energy balance, and renal function, these interventions collectively improve lipid homeostasis, reduce proteinuria,

and mitigate the elevated cardiovascular risk inherent to nephrotic states.

Dietary Interventions. Nutritional modification remains a cornerstone in addressing nephrotic dyslipidemia. Restriction of saturated fats and dietary cholesterol, alongside increased intake of mono- and polyunsaturated fatty acids, has been shown to reduce total and LDL cholesterol [10, 28]. Incorporation of omega-3 fatty acids from marine or plant-based sources provides additional triglyceride-lowering and anti-inflammatory effects [29, 30].

Protein intake should be carefully individualized: adequate protein prevents malnutrition, but excessive consumption may exacerbate glomerular hyperfiltration and proteinuria. A moderate intake of 0.8–1.0 g/kg/day, tailored to renal function, is generally advisable [31]. Sodium restriction (<2.3 g/day) aids in controlling edema and hypertension, indirectly supporting lipid regulation. High dietary fiber from whole grains, legumes, fruits, and vegetables enhances bile acid excretion, contributing to LDL reduction [32].

Control of underlying disease and proteinuria. Amelioration of the primary renal pathology and reduction of proteinuria are central to improving dyslipidemia. Effective management of glomerular diseases – through immunosuppressive therapy in minimal change disease or membranous nephropathy – often normalizes lipid abnormalities [33]. Optimization of blood pressure with renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) blockade reduces proteinuria and may favorably affect lipid metabolism [34]. In diabetic nephropathy, strict glycaemic control is associated with improved metabolic and renal outcomes, although evidence for direct correction of dyslipidemia is limited [35–37]. Supportive measures, including avoidance of nephrotoxins and maintenance of adequate hydration, further support renal and metabolic stability [38].

Weight management and physical activity. Obesity and sedentary behavior exacerbate dyslipidemia and proteinuria. Structured weight reduction through caloric moderation and regular physical activity improves lipid metabolism and insulin sensitivity [39]. Aerobic exercise – ideally ≥150 minutes per week at moderate intensity – is associated with lower triglyceride levels and higher HDL cholesterol in healthy populations; in nephrotic patients, programs should be tailored to individual tolerance, particularly in the presence of edema or renal impairment, favoring low-impact activities such as walking, cycling, or aquatic exercise [40, 41].

Lifestyle counselling should also emphasize smoking cessation and moderation of alcohol intake, both of which contribute to improved cardiovascular outcomes [1, 42].

Pharmacological management. Pharmacological management of dyslipidemia in NS pursues three interrelated objectives. First, the urgent prevention of pancreatitis in cases of marked hypertriglyceridemia (TGs >5.6 mmol/L, or >10 mmol/L for emergency correction).

Second, the long-term reduction of ASCVD risk, which is critical given the substantially elevated CVD associated with proteinuria and nephrotic-range dyslipidemia, as emphasized in KDIGO and ESC/EAS guidance.

Third, the prevention of lipid-mediated renal injury is an essential nephroprotective component of therapy that addresses the direct pathogenic role of lipotoxicity in progressive kidney damage. First-line lipid-lowering therapy in patients with NS involves the early initiation of statins. Treatment intensification is

achieved by adding ezetimibe when LDL-C targets are not met. In individuals at very high CVD risk or with severe dyslipidemia, an upfront combination strategy may be considered. Current ESC/EAS and KDIGO guidance supports starting therapy as early as possible, irrespective of baseline LDL-C levels, with a preference for agents and combinations supported by robust evidence of renal safety [43, 44].

The main classes of hypolipidemic drugs. Statins. Statins (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pitavastatin, pravastatin) are the first-line agents for the management of dyslipidemia. They act by inhibiting HMG-CoA reductase, thereby reducing hepatic cholesterol synthesis and increasing LDL receptor expression. This class typically lowers LDL-C by approximately 30–60 percent. The principal adverse effects include myalgias and elevations in ALT/AST, with rhabdomyolysis occurring rarely. Safety monitoring requires assessment of ALT/AST prior to treatment initiation and as clinically indicated, as well as measurement of creatine kinase if muscle symptoms develop [26].

Ezetimibe. Ezetimibe acts by inhibiting intestinal cholesterol absorption through blockade of the NPC1L1 transporter. It provides an additional 18–25 percent reduction in LDL-C and is used at a fixed dose of 10 mg daily, most often in combination with statins. Adverse effects include dyspepsia and transient elevations in transaminases. Safety monitoring is generally limited to assessing ALT/AST when ezetimibe is used as part of combination therapy with a statin [44].

PCSK9 inhibitors (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9). This class includes the monoclonal antibodies evolocumab and alirocumab. Their mechanism of action involves binding circulating PCSK9, thereby preventing the degradation of hepatic LDL receptors and producing a 50–60 percent reduction in LDL-C. The agents are administered subcutaneously: evolocumab 140 mg every two weeks or 420 mg monthly; alirocumab 75–150 mg every two weeks. Adverse effects include injection-site reactions, arthralgias, and influenza-like symptoms. Lipid profile monitoring is recommended every 3–6 months.

Clinical trials have demonstrated that PCSK9 inhibitors are highly effective and well tolerated as intensive lipid-lowering therapy, with preserved efficacy and no excess safety concerns even in patients with severe renal impairment [45].

Inclisiran. Inclisiran is an innovative small-interfering RNA (siRNA) agent. Its mechanism of action involves the suppression of hepatic PCSK9 synthesis, which, similar to monoclonal PCSK9 inhibitors, increases LDL receptor expression. Mean LDL-C reduction is approximately 50 percent. Adverse effects are largely limited to injection-site reactions, occurring in about 1–5 percent of patients. Lipid monitoring is recommended at 3 months and then every 6–12 months.

Data from the ORION-7 and ORION-1 studies demonstrated that the pharmacodynamic effects of inclisiran (reductions in circulating PCSK9 and LDL-C)

and its safety profile are comparable in patients with normal and impaired renal function, including those with severe chronic kidney disease. Although systemic exposure increases modestly with declining kidney function, inclisiran is rapidly cleared and becomes undetectable in plasma within 48 hours, and no dose adjustment is required in individuals with renal impairment [46].

Bempedoic acid. Bempedoic acid acts by inhibiting ATP-citrate lyase, reducing cholesterol synthesis at a step upstream of HMG-CoA reductase. As monotherapy, it lowers LDL-C by approximately 17–20 percent, and up to 35 percent when combined with ezetimibe, at a standard dose of 180 mg daily. The principal adverse effects include hyperuricemia and tendinopathy. Safety monitoring requires periodic assessment of serum uric acid and clinical vigilance for symptoms suggestive of gout [47].

Fibrates. The principal agent in this class is fenofibrate, a PPAR- α agonist that enhances lipoprotein lipase activity and effectively lowers triglyceride levels by 30–50 percent. Fibrates are used primarily to manage marked hypertriglyceridemia (TGs >5.6 mmol/L). Adverse effects include dyspepsia, increases in serum creatinine, and a higher risk of myopathy when combined with a statin. Safety monitoring should include creatinine, ALT, and CK when fibrates are used in combination therapy.

The clinical utility of fenofibrate in patients with type 2 diabetes and impaired kidney function (eGFR >30 mL/min/1.73 m²) is supported by the FIELD and ACCORD Lipid trials. These studies demonstrated that although fenofibrate causes an early, reversible rise in serum creatinine, long-term therapy slows the overall decline in eGFR and reduces albuminuria, thereby contributing to renal preservation in diabetic nephropathy.

In the later stages of CKD, the risk of side effects is increased, so there is a need for an individual assessment of the benefits and risks of using this group of drugs.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs). Formulations containing eicosapentaenoic acid (EPA) reduce triglyceride secretion and very-low-density lipoprotein synthesis, producing a 20–45 percent reduction in TG levels. Adverse effects include dyspepsia and a prolongation of bleeding time. Coagulation monitoring is advisable when EPA is used concomitantly with anti-coagulant therapy.

The REDUCE-IT trial demonstrated that icosapent ethyl significantly lowers the incidence of cardio-

vascular events regardless of baseline kidney function, supporting its broad clinical utility even in patients with mild to moderate renal impairment [48].

Bile acid sequestrants (resins). This class includes cholestyramine and colesevelam. They act locally by binding bile acids in the intestine, which in turn stimulates upregulation of hepatic LDL receptors. These agents lower LDL-C by approximately 15–25 percent (for example, colesevelam 3.75 g daily). Their use is limited by gastrointestinal adverse effects such as constipation and bloating, as well as the risk of increasing triglyceride levels. They are contraindicated in patients with TG levels above 4.5 mmol/L. Colesevelam and related agents are safe across all stages of chronic kidney disease because they are not systemically absorbed. Their dual activity – lipid lowering and potential phosphate binding – makes them a useful option for patients with advanced CKD and concomitant dyslipidemia [49].

Niacin. Niacin may be considered a second-line adjunctive therapy in NS, as it effectively lowers TG by 20–50 percent and raises HDL-C. Its use is substantially limited by a high risk of hepatotoxicity, hyperuricemia, and worsening glycemic control, particularly in patients with diabetic nephropathy. Because there is no evidence of cardiovascular outcome benefit when niacin is added to statin therapy, it is reserved for severe, refractory hypertriglyceridemia and requires careful monitoring of relevant laboratory parameters. Choice of lipid-lowering therapy and its intensity in NS are determined not only by LDL-C targets and CVD risk stratification, but also by renal functional status.

The need to account for estimated glomerular filtration rate (eGFR) stems from the increased risk of dose-dependent statin-associated myotoxicity as kidney function declines (particularly at eGFR <30 mL/min/1.73 m²). This necessitates careful dose titration and preferential selection of agents with predominantly non-renal routes of elimination [50].

Given the dual influence of kidney function—both on CVD risk and on the pharmacokinetics of lipid-lowering agents—therapeutic approaches in patients with NS require individualized stratification (Table 2). It is therefore reasonable to distinguish treatment strategies according to eGFR. This allows for maximally intensive therapy to achieve aggressive LDL-C targets while minimizing the risk of dose-dependent statin toxicity in the setting of reduced renal clearance [51].

Table 2

Therapeutic strategy for lipid-lowering agents based on eGFR

CKD stage (eGFR mL/min/1.73 m ²)	Recommended therapy	Intensification (2nd line)	Restrictions
G1–G2 (>60)	Statins at standard doses (first-line)	Add ezetimibe if LDL-C targets unmet or risk is high	Fibrates only if TG >5.6 mmol/L; avoid with high-dose statins
G3a–G3b (30–59)	Statins (standard or reduced dose; atorvastatin preferred)	Ezetimibe is the safest add-on in CKD	Fibrates discouraged; avoid combination with statins due to myotoxicity risk

Continuation of Table 2			
CKD stage (eGFR mL/min/1.73 m ²)	Recommended therapy	Intensification (2nd line)	Restrictions
G4 (15–29)	Statins at reduced doses (baseline therapy)	Best intensification: statin + ezetimibe	Fibrates contraindicated (risk of rhabdomyolysis and nephrotoxicity)
G5 / G5D (<15 or on dialysis)	Continue statin only if previously used; do not start a statin de novo	Ezetimibe allowed; PCSK9 inhibitors may be used for additional LDL-C lowering	Fibrates contraindicated. • Evidence: starting statins in dialysis patients showed no benefit [4, 12]

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CK, creatine kinase; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TG, triglycerides.

Pharmacokinetic considerations of lipid-lowering therapy in the setting of hypoalbuminemia and proteinuria.

Beyond the limitations imposed by reduced renal clearance at low eGFR, patients with significant proteinuria and resultant hypoalbuminemia face an additional pharmacokinetic concern. Lower serum albumin increases the unbound fraction of highly protein-bound statins in the circulation. This elevation in the active free fraction – independent of total drug concentration – may heighten the risk of myotoxicity, necessitating vigilant monitoring and cautious dose titration. Consequently, when selecting statin therapy, particularly in the presence of reduced eGFR, preference is often given to agents with minimal renal elimination, such as atorvastatin, to optimize both efficacy and safety [52].

Monitoring the efficacy and safety of lipid-lowering therapy

Lipid profiles should be reassessed 4–6 weeks after treatment initiation and subsequently every 6–12 months. Biochemical parameters (ALT, AST, CK) are evaluated prior to therapy and thereafter as clinically indicated. When adverse reactions are detected, dose adjustment or substitution of the agent is required.

Emerging classes of lipid-lowering agents

Ongoing development of novel lipid-lowering therapies has demonstrated substantial efficacy in achieving aggressive LDL-C targets. Given that NS automatically places patients in the category of very high cardiovascular risk, these innovative therapeutic options represent an essential component of treatment intensification. Their use is justified when the standard combination of a statin with ezetimibe fails to achieve established LDL-C goals (Table 3).

Table 3

New hypolipidemic agents and active research frontiers

Name of agent	Mechanism of action	Primary targetKey findings	Status
Enlicotide (MK-0616)	oral PCSK9 inhibitor;	↓LDL-C 47–60%	Phase III (CORAL Reef Lipids)
Lepodisiran	siRNA targeting Lp(a)	↓Lp(a) ~94%	Phase III [58]
CRISPR/Cas9 gene editing	durable modification	↓LDL-C/TG ~50%	Phase I/IIa (first-in-human)
Evinacumab, Vupanorsen	ANGPTL3 inhibitors	↓ANGPTL3; ↓LDL-C/TG; evaluated for familial hypercholesterolemia	Phase II/III [52]
Olezarsen	ApoC-III inhibitor	↓ApoC-III; ↓TG; for severe hypertriglyceridemia and FCS;	Phase III (BALANCE) [53]
Obicetrapib	CETP inhibitor	↓CETP; ↓LDL-C 45%, ↑HDL-C 130%	Phase III (BROADWAY) [54]

Abbreviations: ANGPTL3 – angiopoietin-like protein 3; ApoC-III – apolipoprotein C-III; CETP – cholesteryl ester transfer protein; CRISPR/Cas9 – clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9; FCS – familial chylomicronemia syndrome; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a) – lipoprotein(a); PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; siRNA – small interfering RNA; TG – triglycerides.

Monitoring the efficacy and safety of ongoing lipid-lowering therapy. Lipid profiles should be reassessed 4–6 weeks after treatment initiation and subsequently every 6–12 months. Biochemical parameters (ALT,

AST, CK) are evaluated before starting therapy and thereafter as clinically indicated. If adverse reactions occur, dose adjustment or replacement of the agent is required [56].

Emerging and investigational therapies. Emerging and investigational therapies for dyslipidemia in NS are rapidly evolving, aimed at addressing both the unique pathophysiological mechanisms and the persistent lipid abnormalities seen in this population. Traditional therapies, such as statins, ezetimibe, and fibrates, often provide incomplete lipid control, especially in patients with refractory or severe dyslipidemia. As a result, innovative agents targeting novel pathways are being actively investigated.

Monoclonal antibodies against proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9), including alirocumab and evolocumab, and the small interfering RNA (siRNA) inclisiran, have shown significant reductions in LDL-C, and early evidence suggests they are safe and well-tolerated in nephrotic patients, even those intolerant to statins. LDL apheresis continues to be an effective intervention in drug-resistant cases, rapidly improving lipid profiles and offering benefits especially in those with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Furthermore, antisense oligonucleotides and siRNAs such as pelacarsen, olpasiran, zerlasiran, and lepodisiran are under investigation for the reduction of lipoprotein(a), a particularly atherogenic lipoprotein elevated in NS; pelacarsen and olpasiran are in phase 3 trials with promising early results [53, 57].

The emergence of oral inhibitors such as obicetrapib, a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, represents another significant advancement. Obicetrapib has demonstrated positive lipid-lowering effects in early and ongoing late-stage trials, with the potential to become a first-in-class oral CETP inhibitor for clinical use. Additional novel targets, including angiopoietin-like protein-3 (inhibited by evinacumab and zodasiran) and apolipoprotein C-III (ARO-APOC3, volanesorsen, olezarsen), are in various phases of clinical testing and hold promise for more comprehensive lipid management in NS [1].

These advances, particularly those leveraging monoclonal antibodies and RNA-targeted therapies, are poised to transform the therapeutic landscape for dyslipidemia in NS by offering individualized and mechanistically targeted approaches [58].

Challenges, gaps, and future directions. The management of dyslipidemia in NS faces considerable challenges, with persistent gaps in understanding and treatment limiting optimal outcomes for many patients. One major challenge is the inconsistent relationship between lipid abnormalities and disease severity, as lipid dysregulation does not always correlate with the degree of proteinuria or serum albumin, leading to difficulties in risk stratification and personalized therapy [12].

Current treatment options, including statins, fibrates, and ezetimibe, are hampered by inconsistent efficacy within the nephrotic population and potential adverse effects, such as nephrotoxicity and rhabdomyolysis. LDL apheresis offers benefits for refractory cases but is limited by accessibility and cost, restricting

its broad application. The high relapse rate and steroid resistance observed in adults further compound management difficulties, leaving a significant proportion of patients at risk of cardiovascular complications and progressive kidney disease [4].

Important knowledge gaps remain regarding the long-term impact of chronic dyslipidemia on renal and cardiovascular outcomes, as well as the effects of emerging therapies in specific patient subgroups. There is also limited guidance on integrating novel agents such as PCSK9 inhibitors, CETP inhibitors, and RNA-targeted therapies into existing treatment protocols.

Future directions include elucidating the molecular drivers of dyslipidemia in NS, developing safe and effective therapies tailored to individual risk profiles, and refining monitoring strategies. Greater efforts are needed for collaborative, multi-center trials to establish evidence-based guidelines and identify optimal long-term management pathways. Such advances, together with the integration of novel biomarkers and personalized approaches, hold promise for improving patient outcomes.

Conclusions. Dyslipidemia in NS is a complex metabolic disorder caused by profound dysregulation of key enzymes and lipoprotein receptors, resulting in a highly atherogenic lipid profile. This condition is associated with a substantially increased risk of cardiovascular complications and may contribute to progressive neuronal dysfunction through lipid-mediated nephrotoxicity. Management of nephrotic dyslipidemia should be comprehensive and risk-oriented. In patients with severe or persistent nephrotic dyslipidemia, statin monotherapy is frequently insufficient to achieve recommended lipid targets. In such cases, early treatment intensification is recommended, including the addition of ezetimibe or the use of PCSK9 inhibitors, particularly in patients with refractory hypercholesterolemia or high cardiovascular risk. Effective correction of lipid abnormalities may facilitate remission of the underlying renal disease, reduce proteinuria, and improve long-term renal and cardiovascular outcomes.

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Fundings. The authors received no specific funding for this work. Contributions from authors affiliated with private or non-academic institutions were made as part of their professional roles and did not involve financial sponsorship of the study.

Authors' contributions. Maria Cherska, Tetyana Storozhenko, Daniela Koleva-Tyutyundzhieva, Ahmed El Gohary, and Krishnaraj S. Rathod contributed to manuscript writing and made substantial contributions to the content. Vira Zlatkina, Karina Taraniuk, Larysa Kuts, Oleksii Demikhov, Krystyna Kukharchuk, Ole-na Pavlenko, Jamol Uzokov, Iya Dehtyarova, Nadiia Demikhova, and Yusuf Ziya Şener contributed to data collection and manuscript revision. All authors read and approved the final manuscript.

References:

1. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, Fornoni A. How We Treat Dyslipidemia in Prolonged Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19(10):1327-29. doi: 10.2215/CJN.0000000000000514.
2. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int*. 2016;90(1):41-52. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026.
3. Kronenberg F. Dyslipidemia and nephrotic syndrome: recent advances. *J Ren Nutr*. 2005;15(2):195-203. doi: 10.1053/j.jrn.2004.10.003.
4. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(1):57-70. doi: 10.1038/nrneph.2017.155.
5. Baek HS. Mechanism, clinical consequences, and management of dyslipidemia in children with nephrotic syndrome. *Child Kidney Dis*. 2022;26(1):25-30. doi: 10.3339/ckd.22.020.
6. Young SG, Davies BS, Fong LG, Gin P, Weinstein MM, Bensadoun A, et al. GPIHBP1: an endothelial cell molecule important for the lipolytic processing of chylomicrons. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(4):389-96. doi: 10.1097/MOL.0b013e3281527914.
7. Wang L, Shearer GC, Budamagunta MS, Voss JC, Molino A, Kaysen GA. Proteinuria decreases tissue lipoprotein receptor levels resulting in altered lipoprotein structure and increasing lipid levels. *Kidney Int*. 2012;82(9):990-999. doi: 10.1038/ki.2012.244.
8. Morris AW. Nephrotic syndrome: PCSK9: a target for hypercholesterolaemia in nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):510. doi: 10.1038/nrneph.2016.111.
9. Zhou Y, Zhang X, Chen L, Wu J, Dang H, Wei M, et al. Expression profiling of hepatic genes associated with lipid metabolism in nephrotic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(3):F662-F671. doi: 10.1152/ajprenal.00046.2008.
10. 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(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
11. Alqudsi M, Alhumaid S, Almagooshi AS, Samman AM, Alqaraishi AM. Characteristics of Dyslipidemia in Primary Nephrotic Syndromes. *Cureus*. 2025;17(5):e84077. doi: 10.7759/cureus.84077.
12. Chernatska O, Grek A. COVID-19 and chronic kidney disease: peculiarities of treatment. *Ukr J Nephrol Dial*. 2022;2(74):83-89. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.11.
13. Das H, Satapathy A, John J, Kar M, Mohakud S. Endothelial Dysfunction in Children With Nephrotic Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2024;16(2):e53628. doi: 10.7759/cureus.53628.
14. Chernatska OM, Prystupa LN, Fadieieva HA, Liashenko AV, Smilianova YO. Arterial hypertension associated with hyperuricemia: features of heart damage. *Wiad Lek*. 2020;73(5):943-946. doi: 10.36740/WLek202005119.
15. Prykhodko OO, Hula VI, Yarmolenko OS, Pernakov MS, Sulim LG, Bumeister VI, et al. Microscopic changes in rat organs under conditions of total dehydration. *Azerbaijan Medical Journal*. 2016;4:95-100.
16. Verma R, Deepthi B, Saha A, Bhattacharjee J. Endothelial Dysfunction in Children with Frequently Relapsing and Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Indian J Nephrol*. 2025;35(4):480-84. doi: 10.25259/ijn_568_23.
17. Pei K, Gui T, Li C, Zhang Q, Feng H, Li Y, et al. Recent Progress on Lipid Intake and Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3680397. doi: 10.1155/2020/3680397.
18. Demikhova N, Kuts L, Bokova S, Vlasenko O, Merisalu E. Diagnostic and therapeutic potential of interleukin-37 in kidney diseases: A mini-review. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2025; 2(86): 90-97. doi: 10.31450/ukrjnd.2(86).2025.09.
19. Stepanova N. Dyslipidemia in Peritoneal Dialysis: Implications for Peritoneal Membrane Function and Patient Outcomes. *Biomedicines*. 2024;12(10):2377. doi: 10.3390/biomedicines12102377.
20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
21. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359-78. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
22. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1046-e1081. doi: 10.1161/CIR.0000000000000624.

23. Wanner C, Tonelli M, Members KDIGO LGDWG. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-9. doi:10.1038/ki.2014.31.
24. Group KDIGO KCW. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
25. Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic Syndrome. *Prim Care.* 2020;47(4):597-613. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.002.
26. Krakowska-Jura K, Kler AN, Wajerowska W, Konieczny A, Banasik M. Prognostic Factors of Proteinuria Remission in Primary Membranous Nephropathy. *J Clin Med.* 2025;14(9):2880. doi: 10.3390/jcm14092880.
27. Floege J, Gibson KL, Vivarelli M, Liew A, Radhakrishnan J, Rovin BH, et al. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome in Children. *Kidney Int.* 2025;107(5S):S241-S289. doi: 10.1016/j.kint.2024.11.007.
28. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies, with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
29. Ristic-Medic D, Takic M, Pokimica B, Terzic B, Kojadinovic M, Lepic T, et al. Dietary Omega-3 PUFA Intake in Patients with Chronic Kidney Disease: The Association with Vitamin D Deficiency, Intima-Media Thickness and Blood Pressure. *J Clin Med.* 2024;13(18):5593. doi: 10.3390/jcm13185593.
30. Popov S, Demikhova N, Melekhovets O, Vinnichenko, L. B., Khilko, E. S., Tichina, et al. Application of "reytoil" in prevention of atherosclerosis in diabetes patients. *Likars'ka sprava.* 2012;8:119-26. doi: 10.31640/LS-2012-8-22.
31. Kim SM, Jung JY. Nutritional management in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* 2020;35(6):1279-90. doi: 10.3904/kjim.2020.408.
32. Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, Murtaugh M, Chonchol MB, Raphael KL, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;81(3):300-306. doi: 10.1038/ki.2011.355.
33. Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. *Am Fam Physician.* [Internet]. 2016; 193(6):479-485. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977832/>.
34. Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, McMurray JJV, Gheorghiade M, Ruilope LM, et al. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. *Int J Cardiol.* 2012;167(5):1677-87. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.007.
35. Shahid SM, Nawab SN, Shaikh R, Mahboob T. Glycemic control, dyslipidemia and endothelial dysfunction in coexisted diabetes, hypertension and nephropathy. *Pak J Pharm Sci.* [Internet]. 2012; 25(1):123-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186319/>.
36. Marushchak M, Krynytska I, Gashynska O, Yakymchuk O. Prognostic values of lipid panel data for macrovascular complication development in type 2 diabetic patients with comorbid thyroid dysfunction. *Acta Clin Croat.* 2024;63(1):89-100. doi: 10.20471/acc.2024.63.01.11.
37. Koteliukh M.Y., Bokova S.I., Demikhova N.V., Lantukhova N.D. A prediction model for chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Preventive Medicine.* 2025;2025(2):105-111. doi: 10.31612/2616-4868.2.2025.13.
38. 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.
39. Johansen KL, Painter P. Exercise in Individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1):126-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.008.
40. Staplin N, Haynes R, Herrington WG, Reith C, Cass A, Fellström B, et al. Smoking and Adverse Outcomes in Patients With CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(3):371-80. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.052.
41. Krynytska I, Marushchak M, Stanovska L. A comparative study of hematological parameters between patients with essential hypertension without cardiovascular comorbidity and in combination with coronary artery disease and chronic heart failure. *Endocr Regul.* 2025;59(1):95-106. doi: 10.2478/enr-2025-0011.
42. Loboda A, Demikhova N, Smilianova O, Yasenok V. Improvement of the medical care quality management model based on the internal audit mechanism in the healthcare facility. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2023;11(2):171-177. doi: 10.21272/eumj.2023;11(2):171-177.

43. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
44. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):785-794. e10. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012.
45. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus HG, Krämer W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res*. 2004;27(4):259-66. doi:10.1159/000080241.
46. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(7):1085-95. doi: 10.2215/CJN.00340118.
47. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430-40. doi:10.1056/NEJMoa1615758.
48. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Wright RS, Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):109-19. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9.
49. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(1):77-89. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.021.
50. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-64. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
51. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PhG, Brinton EA, et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation*. 2021;144(22):1750-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560.
52. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54(2):280-90. doi: 10.1007/s00125-010-1951-1.
53. Choi HS, Kim CS, Ma SK, Kim SW, Bae EH. Treatment of hyperlipidemia with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor in a patient with nephrotic syndrome: a case report. *Annals of Palliative Medicine*. 2020;9:2357-60. doi: 10.21037/apm-19-587.
54. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1781-92. doi: 10.1056/NEJMoa2400201.
55. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ditmarsch M, Kastelein JJP, Ballantyne CM, Ray KK, et al. Safety and Efficacy of Obicetrapib in Patients at High Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2025;393(1):51-61. doi: 10.1056/NEJMoa2415820.
56. Frazier R, Mehta R, Cai X, Lee J, Napoli S, Craven T, et al. Associations of Fenofibrate Therapy With Incidence and Progression of CKD in Patients With Type 2 Diabetes. *Kidney Int Rep*. 2018;4(1):94-102. doi: 10.1016/j.ekir.2018.09.006.
57. Muso E, Kakita H, Suzuki H, Tsukamoto T. Updated evidence of beneficial effect of LDL apheresis for refractory nephrotic syndrome due to a variety of causative diseases for nationwide and global approval. *Ther Apher Dial*. 2023;27:987-999. doi: 10.1111/1744-9987.14056.
58. Zhao H, Wang Y, Li Y, Cheng R, Chen W. Research advances in current drugs targeting hyperlipidemia (Review). *Mol Med Rep*. 2025;32(4):258. doi: 10.3892/mmr.2025.13623.



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

Heorhii Liezhentsev¹, Ievgeniia Burlaka¹, Ingretta Bagdasarova^{2,3},
Olena Zakrarchyeva²

doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.08

Advances in biomarker-based assessment of kidney injury in pediatric nephrotic syndrome: A narrative review

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²State Institution "O.O. Shalimov National Scientific Centre for Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, Ukraine

³International Centre for Astronomical, Medical and Ecological Research, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Citation:

Liezhentsev H, Burlaka Ie, Bagdasarova I, Zakrarchyeva O. Advances in biomarker-based assessment of kidney injury in pediatric nephrotic syndrome: A narrative review. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;1(89):66-74. doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.08.

Abstract. *Pediatric nephrotic syndrome (NS) presents significant diagnostic and prognostic challenges in contemporary clinical practice. Despite advances in understanding disease mechanisms, substantial gaps persist in risk stratification frameworks, standardized diagnostic criteria for complex cases, and clinical implementation of novel biomarkers.*

The present review aimed to critically evaluate current and emerging diagnostic approaches for detecting early kidney injuries in pediatric nephrotic syndrome, examining developmental renal physiology, disease mechanisms, conventional marker limitations, novel biomarkers and multi-marker strategies to provide evidence-based recommendations for improving early detection and long-term outcomes in affected children.

The review summarizes current evidence on the clinical relevance of novel biomarkers of kidney injury, including neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), N-acetyl-β-D-glucosaminidase, cystatin C, interleukin-18, and osteopontin. These biomarkers reflect different pathophysiological mechanisms such as tubular injury, inflammation, ischemia, oxidative stress, fibrosis and are able to detect subclinical renal damage before a measurable decline in glomerular filtration rate occurs. Particular attention is given to KIM-1, NGAL, and L-FABP as early indicators of tubular injury, as well as to osteopontin as a marker associated with chronic inflammation and renal fibrotic remodeling. Available data indicate that the combined use of several biomarkers improves early detection, risk stratification and monitoring of disease course in children with nephrotic syndrome.

Keywords: *pediatric nephrotic syndrome, biomarkers, risk stratification, diagnostic challenges, children.*

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

© Heorhii Liezhentsev, Ievgeniia Burlaka, Ingretta Bagdasarova, Olena Zakrarchyeva, 2026.

Correspondence should be addressed to Ievgeniia Burlaka: evgbur1982@gmail.com

Article history:

Received December 30, 2025

Received in revised form
February 17, 2026

Accepted February 18, 2026



© Леженцев Г., Бурлака Є., Багдасарова І., Захаричева О., 2026

УДК: 616.61-036.1:616.61-008.6]-053.2-071

Георгій Леженцев¹, Євгенія Бурлака¹, Інгретта Багдасарова^{2,3}, Захаричева Олена²

Сучасні досягнення у біомаркер-орієнтованій оцінці ураження нирок у дітей з нефротичним синдромом: огляд літератури

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

³Міжнародний центр астрономічних та медико-екологічних досліджень НАН України

Резюме. Нефротичний синдром у дітей становить значні діагностичні та прогностичні труднощі у сучасній клінічній практиці. Незважаючи на прогрес у розумінні механізмів захворювання, зберігаються суттєві прогалини у підходах до стратифікації ризику, стандартизації діагностичних критеріїв у складних клінічних випадках та впровадженні нових біомаркерів у клінічну практику.

Метою цього огляду було критично оцінити сучасні та перспективні діагностичні підходи до виявлення раннього ушкодження нирок у дітей з нефротичним синдромом з урахуванням особливостей вікової фізіології нирок, патогенетичних механізмів захворювання, обмежень традиційних лабораторних маркерів, а також ролі нових біомаркерів і мультимаркерних стратегій з метою формування доказових рекомендацій щодо покращення ранньої діагностики та довгострокових результатів у дітей.

В огляді узагальнено сучасні дані щодо клінічного значення нових біомаркерів ушкодження нирок, зокрема нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL), молекули ушкодження нирки-1 (KIM-1), печінкового типу білка, що зв'язує жирні кислоти (L-FABP), N-ацетил- -D-глюкозамінідази, цистатину С, інтерлейкіну-18 та остеопонтину. Ці біомаркери відображають різні патофізіологічні механізми, включаючи тубулярне ушкодження, запалення, ішемію, оксидативний стрес і фіброз, та здатні виявляти субклінічне ураження нирок до розвитку клінічно значущого зниження швидкості клубочкової фільтрації. Особливу увагу приділено NGAL, KIM-1 та L-FABP, як раннім маркерам тубулярного ушкодження, а також остеопонтину як маркеру, пов'язаному з хронічним запаленням і фібротичним ремоделюванням ниркової тканини. Наявні дані свідчать, що комбіноване використання декількох біомаркерів підвищує ефективність раннього виявлення, стратифікації ризику та моніторингу перебігу нефротичного синдрому у дітей.

Ключові слова: нефротичний синдром, біомаркери, стратифікація ризику, діагностичні виклики, діти

Introduction. Nephrotic syndrome (NS) is the most common primary glomerular disorder in childhood and remains a major contributor to kidney-related morbidity worldwide. The global incidence of pediatric nephrotic syndrome is estimated at approximately 2.9 cases per 100,000 children per year, with pronounced geographic and ethnic variability. Higher incidence rates have been reported among Asian populations, reaching up to 6.1 per 100,000 children annually compared with lower rates observed in North American and European populations ranging from 2.1 to 2.4 per 100,000. These differences are thought to reflect a combination of genetic predisposition, environmental factors and population-specific disease susceptibility [1].

Clinically NS is characterized by massive proteinuria, hypoalbuminemia, generalized edema and hyperlipidemia resulting from disruption of the glomerular filtration barrier. Beyond these defining features, affected children are at increased risk of infectious com-

plications, thromboembolic events, dyslipidemia, impaired growth and development. The clinical course of pediatric nephrotic syndrome is highly variable [1, 2]. While the majority of children initially respond to corticosteroid therapy and are defined as steroid-sensitive nephrotic syndrome up to half experience frequent relapses or develop steroid dependence, requiring prolonged or repeated exposure to immunosuppressive medications. Approximately 10–15% of pediatric patients exhibit steroid-resistant nephrotic syndrome, a form associated with a markedly increased risk of progression to chronic kidney disease (CKD) and eventual end-stage kidney disease (ESRD) [3].

Traditionally, nephrotic syndrome has been classified and managed based on clinical presentation, response to therapy, and histopathological findings. However, growing evidence indicates that nephrotic syndrome represents a group of biologically heterogeneous disorders rather than a single disease entity. The identification of circulating anti-nephrin autoantibodies in a substantial proportion of children during active disease has provided important insight into immune-mediated mechanisms of podocyte injury [4]. Additional immunological studies have demonstrated activation of inflammatory signaling pathways during disease relapse, further reinforcing the concept of ne-

Ievgeniia Burlaka
evgbur1982@gmail.com

phrotic syndrome as an immune-driven podocytopathy with distinct biological subtypes [4, 5].

Despite advances in understanding disease mechanisms, assessment of kidney function and injury in pediatric NS continues to rely primarily on conventional laboratory markers, including serum creatinine (S-Cr), blood urea nitrogen (BUN) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) [6]. These markers have significant limitations, particularly in children. Serum creatinine is a late and insensitive indicator of kidney injury, typically increasing only after substantial loss of functional nephron mass. Its interpretation is further complicated by factors intrinsic to nephrotic syndrome, including age-related variability in muscle mass, altered nutritional status, corticosteroid exposure, massive proteinuria, hypoalbuminemia and fluctuations in intravascular volume. Consequently, early or subclinical kidney injury may remain undetected using standard laboratory assessments [5, 6].

Importantly, kidney involvement in nephrotic syndrome extends beyond glomerular injury alone. Persistent proteinuria, recurrent disease activity, hemodynamic instability, infections, and exposure to potentially nephrotoxic therapies contribute to tubular damage, interstitial inflammation, and progressive fibrotic remodeling [6]. Episodes of acute kidney injury may occur during relapses or complications, while chronic tubulointerstitial injury plays a critical role in long-term renal outcome, particularly in frequently relapsing and steroid-resistant forms of the disease. Conventional functional markers are poorly suited to detect these processes at an early and potentially reversible stage [6, 7].

These limitations have driven increasing interest in novel biomarkers capable of reflecting distinct mechanisms of kidney injury, including tubular damage, inflammation, cellular stress, and fibrogenesis. Such biomarkers offer the potential to detect renal injury before overt decline in glomerular filtration becomes apparent, to differentiate disease activity from treatment-related nephrotoxicity, and to improve risk stratification in vulnerable patient subgroups [8]. In pediatric nephrotic syndrome, where long-term outcomes are shaped by cumulative injury over years of disease activity and treatment exposure, early identification of kidney damage is of particular clinical importance [9].

In this context, the present review examines current and emerging biomarkers of kidney injury in pediatric NS, focusing on their biological relevance, diagnostic potential and limitations. By integrating knowledge of developmental renal physiology, disease mechanisms and biomarker performance, this review aims to clarify how novel approaches to kidney damage assessment may improve early detection, guide clinical decision-making and ultimately enhance long-term outcomes for children with nephrotic syndrome.

Material and methods. This work represents a review of current evidence regarding novel biomarkers of kidney injury in pediatric nephrotic syndrome.

A literature search was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and Google Scholar covering publications from January 2020 to June 2025. The search included the terms “pediatric nephrotic syndrome,” “childhood nephrotic syndrome,” “biomarkers,” “kidney injury,” “NGAL,” “KIM-1,” “L-FABP,” “NAG,” “cystatin C,” “interleukin-18,” “osteopontin,” and “calcineurin inhibitor nephrotoxicity.” Reference lists of selected articles were additionally reviewed to identify relevant publications.

The search identified 129 records. After removal of duplicates, 64 articles were screened by title and abstract; 26 studies were included in the final analysis. Eligible publications included original research articles, systematic reviews and clinical guidelines addressing biomarkers of kidney injury in children with nephrotic syndrome. Case reports, conference abstracts without full text, and non-English papers were excluded. Given the heterogeneity of study designs and outcome measures, the findings are presented in a descriptive manner without quantitative synthesis.

Aim. This narrative review aims to critically evaluate current and emerging diagnostic approaches for detecting kidney injuries in pediatric nephrotic syndrome, examining developmental renal physiology, disease mechanisms, conventional marker limitations, novel biomarkers and multi-marker strategies to provide evidence-based recommendations for improving early detection and long-term outcomes in affected children.

Nephrotic syndrome: A basic overview. Nephrotic syndrome is a kidney disorder characterized by four cardinal features: massive proteinuria (protein loss in urine), hypoalbuminemia (low blood albumin levels), edema (tissue swelling), and hyperlipidemia (elevated blood fats) [1-3]. The underlying problem involves damage to the glomerular filtration barrier, specifically the podocytes and their slit diaphragms, which normally prevent large proteins like albumin from leaking into urine. When this barrier becomes compromised, excessive protein loss occurs, typically exceeding 40 mg/m / hour or presenting as a urine protein-to-creatinine ratio above 200 mg/mmol in children [1].

The clinical manifestations follow a predictable pathophysiological cascade. Heavy proteinuria depletes serum albumin levels below 30 g/L, reducing plasma oncotic pressure and allowing fluid to shift from blood vessels into tissue spaces, causing edema [2]. The liver responds to low albumin by increasing synthesis of lipoproteins, resulting in hyperlipidemia. Additionally, urinary loss of immunoglobulins and complement factors increases infection susceptibility, while loss of antithrombin III and other coagulation factors elevates thrombosis risk [1, 2, 4].

In children NS encompasses several histological subtypes identifiable only through kidney biopsy. Minimal change disease (MCD) accounts for 65-75% of cases in younger children and shows no visible glomerular abnormalities under light microscopy [1]. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) represents ap-

proximately 25% of cases and displays scarring in some glomeruli [2]. The distinction between steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) which responds to corticosteroid therapy and steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) has critical prognostic implications. SRNS carrying substantially higher risk of progression to chronic kidney disease and eventual kidney failure [1, 2, 5].

Basic representation of the main pathophysiological processes underlying NS in children includes structural and biophysical alterations of the glomerular capillary wall, which constitute the primary pathogenic mechanism of nephrotic syndrome. Injury to the glo-

merular filtration barrier increases permeability to plasma proteins, leading to significant proteinuria. Ongoing urinary protein loss reduces serum albumin levels and results in hypoalbuminemia. The consequent decrease in plasma oncotic pressure facilitates fluid movement from the intravascular compartment into the interstitial space, leading to edema. At the same time, reduced albumin levels stimulate hepatic lipoprotein synthesis, contributing to disordered lipid metabolism and hyperlipidemia. These mechanisms account for the main clinical and laboratory features of nephrotic syndrome (Fig. 1).

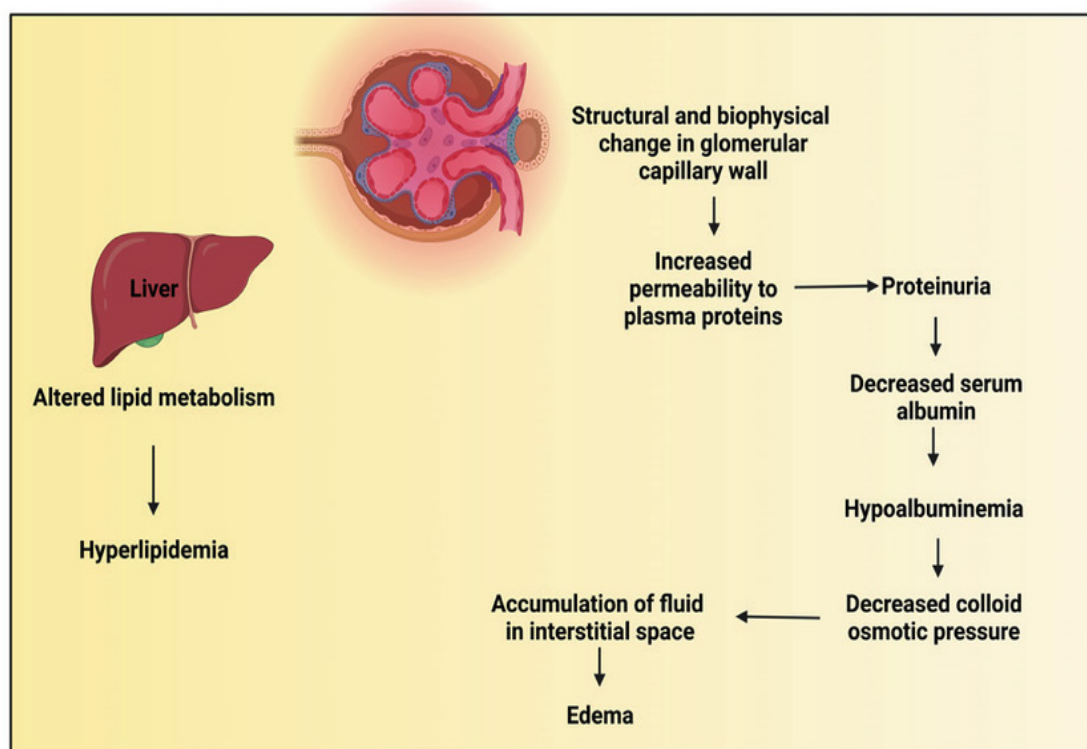


Fig. 1. Pathophysiological mechanisms underlying the development and systemic manifestations of nephrotic syndrome. The figure illustrates the cascade of events initiated by structural and biophysical alterations of the glomerular capillary wall. Increased permeability of the glomerular filtration barrier to plasma proteins leads to significant proteinuria. Sustained urinary protein loss results in decreased serum albumin levels and hypoalbuminemia.

Novel approaches in kidney damage evaluation in nephrotic syndrome: A new look. In children with established NS, worsening kidney function may represent acute kidney injury from hemodynamic factors (hypovolemia, hypervolemia with heart failure) or complications (infection, thrombosis); medication-induced nephrotoxicity; progression of underlying glomerular disease to CKD; or development of a superimposed kidney disease [1, 2, 5].

Traditional markers like serum creatinine and eGFR provide limited ability to distinguish among these scenarios. Novel biomarkers offer potential advantages. For instance, tubular injury markers (NGAL, KIM-1, NAG) that rise acutely suggest acute tubular damage from ischemia or toxins, whereas chronically elevated concentrations may indicate ongoing tubu-

lar injury from proteinuria or medications. Glomerular markers (proteinuria patterns, podocyuria) reflect disease activity at the glomerular level. Biomarkers of fibrosis (urinary DKK3, certain microRNAs) may indicate progressive fibrotic processes [6-9].

Children with frequently relapsing or steroid-dependent NS often receive calcineurin inhibitors (cyclosporine or tacrolimus) as steroid-sparing agents. While effective in preventing relapses, these medications have inherent nephrotoxic potential through both acute hemodynamic effects (vasoconstriction, reduced GFR) and chronic structural toxicity (tubulointerstitial fibrosis, arteriolopathy [10]).

The challenge lies in distinguishing calcineurin inhibitor nephrotoxicity from underlying nephrotic syndrome progression, as both may present with ris-

ing serum creatinine and declining eGFR. Kidney biopsy remains the gold standard for diagnosis, showing characteristic features of calcineurin inhibitor toxicity, including arteriolopathy (hyaline arteriosclerosis), striped interstitial fibrosis, and tubular atrophy [9, 10]. However, a biopsy is invasive and not suitable for frequent monitoring.

Novel biomarkers may help identify early nephrotoxicity and other clinical features of the NS course. Validation of these biomarkers specifically in pediatric NS presents a promising direction for non-invasive toxicity monitoring. Below, we discuss the main benefits of the novel markers' usage in NS.

Novel biomarkers of the kidney injury in nephrotic syndrome. Recognition of the limitations of conventional markers (serum creatinine, urea, and albuminuria) has stimulated intensive research into novel biomarkers that capture distinct dimensions of kidney injury and dysfunction, including glomerular filtration, tubular damage, inflammation and cellular stress [4-6].

Cystatin C. Cystatin C is a lowmolecularweight protein produced by all nucleated cells and freely filtered by the glomerulus. Then it is almost completely reabsorbed and catabolized by proximal tubular cells. Its serum concentration predominantly reflects GFR and is less influenced by age, sex and muscle mass than creatinine, meaning its high advantage [11]. Interestingly, creatinine did not differ between preterm and term children, whereas cystatin C was significantly higher in preterm infants, indicating superior sensitivity to subtle kidney dysfunction [12].

NGAL. NGAL is markedly upregulated in injured tubular epithelial cells with urinary levels rising within 2-6 hours after renal insult, which is substantially earlier than serum creatinine [4, 13]. A 2025 meta-analysis in pediatric cardiac surgery patients showed excellent diagnostic performance with urinary NGAL sensitivity of 91.3% and specificity of 89.7% for postoperative AKI. A urinary NGAL cutoff ≥ 125 ng/mL within 24 hours of admission predicted AKI with 89% sensitivity and 78% specificity. In pediatric NS, NGAL may help detect acute injuries during NS exacerbations, identify calcineurin inhibitor nephrotoxicity, monitor proteinuria-induced tubular injury and stratify progression risk. However, its interpretation is limited by poor specificity in inflammatory states, influence of heavy proteinuria, age-related variability and the lack of standardized cut-off values. The literature shows heterogeneous and sometimes contradictory findings across NS subtypes and treatment settings, with relatively few head-to-head comparisons against other tubular biomarkers and no clear consensus regarding its superiority [13].

KIM-1. KIM-1 has gained increasing attention as a marker of tubular involvement in NS, reflecting the growing understanding that tubulointerstitial injury plays a key role in disease progression. Sustained proteinuria leads to excessive protein reabsorption by proximal tubular epithelial cells, resulting in oxidative stress, inflammatory activation and cellular injury,

which in turn induces KIM-1 expression [14]. Elevated urinary KIM-1 levels have been reported in patients with NS, particularly in steroid-resistant forms and in conditions such as focal segmental glomerulosclerosis, where tubulointerstitial damage is more pronounced. Several studies have demonstrated associations between increased KIM-1 excretion and the severity of proteinuria, extent of interstitial fibrosis and decline in renal function. In pediatric nephrotic syndrome, elevated urinary KIM-1 levels have been particularly observed in steroid-resistant cases and in focal segmental glomerulosclerosis, reflecting more pronounced tubulointerstitial injury and correlating with proteinuria severity, interstitial fibrosis and decline in renal function. These changes often precede detectable changes in conventional markers such as serum creatinine or estimated glomerular filtration rate. However, its clinical utility is limited by variability across studies, potential influence of active proteinuria on tubular expression, lack of standardized values and limited comparisons with other tubular biomarkers, resulting in heterogeneous findings across NS populations [14-16].

LFABP. L-FABP is expressed in proximal tubular epithelial cells and released into the urine in response to hypoxia, oxidative stress and intracellular lipid accumulation. Its expression reflects tubular metabolic stress and impaired fatty acid handling. In NS, persistent proteinuria promotes tubular lipid overload and oxidative injury, creating conditions that favor increased urinary excretion of L-FABP [17]. Experimental and clinical observations suggest that L-FABP levels rise in response to proteinuria-associated lipotoxicity, calcineurin inhibitor-related tubular toxicity and ischemic injury during episodes of hemodynamic instability. Elevated L-FABP in nephrotic syndrome may serve as an early marker of tubular involvement and ongoing renal injury, preceding measurable declines in glomerular filtration. However, there is a lack of data in pediatric patients with NS, raising a high demand for studies [18].

NAG. NAG is a lysosomal enzyme abundant in proximal tubules and is released into urine upon tubular cell injury. Urinary NAG can be elevated even when GFR and serum creatinine remain within normal limits. In nephrotic syndrome, chronic heavy proteinuria drives tubular uptake of filtered proteins, promoting tubular damage and interstitial fibrosis. Elevated urinary NAG may therefore identify children at risk of progressive tubulointerstitial injury despite adequate control of proteinuria [19]. In pediatric nephrotic syndrome, urinary NAG may increase even when GFR and serum creatinine remain normal, reflecting proteinuria-driven tubular stress and early tubulointerstitial damage. However, its specificity is limited by elevations in various renal and systemic conditions, lack of standardized pediatric reference ranges and inconsistent associations with long-term outcomes, with relatively few comparisons against other tubular biomarkers and heterogeneous findings across NS cohorts [2, 8, 19].

Interleukin 18 (IL18). IL-18 is a pro-inflammatory cytokine produced primarily by distal tubular epithelial cells and is upregulated in response to ischemic and inflammatory injury of the renal tubules. Increased urinary IL-18 levels have been described in acute tubular necrosis and reflect ongoing inflammatory damage within the kidney [20]. These findings support the potential value of IL-18 as an early marker of inflammatory tubular injury in pediatric nephrotic syndrome, particularly in settings of active disease and heightened intrarenal inflammation. However, its clinical applicability is limited by low specificity due to elevations in systemic inflammatory states, variability across studies and NS subtypes, and lack of standardized pediatric thresholds [20, 21].

Osteopontin. Osteopontin is a multifunctional glycoprotein involved in inflammatory signaling, immune cell recruitment, tissue remodeling. This marker is expressed in several renal cell types, including tubular

epithelial cells and infiltrating macrophages [22]. In NS, its expression increases in response to persistent proteinuria, tubular stress, and interstitial inflammation. Elevated osteopontin levels have been observed in association with tubulointerstitial injury, macrophage infiltration and progression of renal fibrosis. Clinical studies have shown correlations between urinary or tissue osteopontin levels and disease severity, degree of proteinuria and decline in renal function. Elevated osteopontin levels in pediatric nephrotic syndrome have been associated with tubulointerstitial injury, macrophage infiltration and progressive renal fibrosis, correlating with proteinuria severity and decline in renal function. However, its clinical utility is limited by variable findings across studies and the influence of concurrent inflammatory conditions [22].

In Table 1, we present a summary of the diagnostic values of traditional and novel markers of kidney damage in nephrotic syndrome.

Table 1

Comparison of traditional vs. novel kidney injury biomarkers in pediatric nephrotic syndrome: Strengths and limitations

Characteristic	Traditional Markers	Novel Biomarkers
Examples	- Serum creatinine (SCr) - Blood urea nitrogen (BUN) - Estimated GFR (eGFR)	- Tubular injury markers: NGAL, KIM-1, NAG - Glomerular markers: Podocyturia, proteinuria patterns
Detection Timing	Delayed indicator SCr rises 48-72 hours after GFR declines by ~50%	- Early detection - Can identify injury before GFR decline
Sensitivity	Low sensitivity for early kidney dysfunction	High sensitivity for subclinical tubular and glomerular damage
Specificity	Cannot distinguish between different causes of kidney dysfunction	- Can differentiate: - Acute tubular injury vs chronic damage - Glomerular disease activity - Fibrotic progression - Medication toxicity
Confounding Factors	- Muscle mass variation - Age and growth patterns - Nutritional status - Corticosteroid effects - Fluid retention/depletion - Hypoalbuminemia	- Less affected by muscle mass and fluid status - Provide compartment-specific information
Sample Type	Blood (serum)	Primarily urine (non-invasive, serial monitoring possible)
Clinical Utility	- Established reference ranges - Widely available - Standardized measurement - Good for monitoring advanced kidney disease	- Identifies subclinical injury - Distinguishes disease mechanisms - Monitors medication toxicity - Predicts disease progression - Guides treatment decisions
Limitations	- Cannot localize injury site (glomerular vs tubular) - Poor for distinguishing acute from chronic injury - Cannot identify specific nephrotoxicity	- Limited standardization - Variable reference ranges in children - Need validation in pediatric NS populations - Not widely available clinically - Cost considerations

Continuation of Table 1

Characteristic	Traditional Markers	Novel Biomarkers
Role in NS Management	Standard monitoring of established kidney dysfunction	- Potential for: - Early intervention before irreversible damage - Personalized treatment strategies - Non-invasive monitoring of calcineurin inhibitor toxicity - Risk stratification
Current Status	Clinical standard of care	Research and emerging clinical applications; requires further validation

Discussion. Pediatric NS represents a clinically and biologically heterogeneous condition in which conventional markers of kidney function inadequately reflect the complexity and dynamics of renal injury [1]. Serum creatinine, blood urea nitrogen and estimated glomerular filtration rate remain a routine clinical assessment. Their diagnostic and prognostic values in children with NS are fundamentally limited. These parameters rise only after substantial nephron loss and are influenced by age, muscle mass, hydration status, nutritional state and corticosteroid exposure. Consequently, clinically significant kidney injury may remain undetected for prolonged periods [1, 2].

Accumulating findings indicate that renal involvement in NS is more complex than isolated glomerular barrier dysfunction and includes early and progressive tubular injury, inflammatory activation and fibrotic remodeling [3]. Recent advances in disease biology, including the identification of anti-nephrin autoantibodies during active disease and transcriptomic signatures of inflammatory pathway activation, have changed the current understanding of nephrotic syndrome as an immune-mediated disorder with distinct molecular subtypes rather than an isolated clinical condition. These insights support the concept that children with NS follow divergent biological trajectories, underscoring the need for diagnostic tools capable of capturing mechanism-specific kidney injury [3, 4].

Within this framework, novel biomarkers provide a major advantage by enabling compartment-specific assessment of renal damage. Tubular injury markers such as NGAL, KIM-1, NAG, liver-type fatty acid-binding protein and IL-18 rise early in response to ischemic, toxic, or inflammatory tubular stress, often preceding detectable changes in glomerular filtration [5-8]. This early responsiveness makes them particularly valuable for identifying subclinical kidney injury during disease relapse, hypovolemia, infection, or exposure to nephrotoxic agents. In contrast, glomerular markers, including proteinuria patterns and podocyturia, reflect disease activity at the filtration barrier level. At the same time, fibrosis-associated biomarkers such as osteopontin provide insight into chronic structural remodeling and long-term prognosis [7, 22].

One of the most clinically relevant applications of these biomarkers is the monitoring of calcineu-

rin inhibitor therapy. Calcineurin inhibitors remain a cornerstone in the management of steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome. However, their nephrotoxic potential presents a major therapeutic challenge [23]. Conventional laboratory tests cannot reliably distinguish calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity from disease progression, frequently resulting in delayed dose modification or reliance on invasive kidney biopsy. Emerging evidence suggests that increases in urinary NGAL, KIM-1 and osteopontin may precede functional decline, indicating early tubular injury and offering a non-invasive strategy for safer long-term immunosuppressive management [13-15].

Besides injury detection, novel biomarkers may play a pivotal role in risk stratification. Children with early-onset disease, frequent relapses, steroid resistance or prolonged exposure to nephrotoxic therapies represent a subgroup at particularly high risk for CKD [24]. In such patients, isolated measurements of serum creatinine provide limited prognostic information. Longitudinal assessment of biomarker profiles may allow identification of progressive injury patterns before irreversible fibrosis develops. This, in turn, enables earlier intervention and individualized monitoring strategies [25].

Despite these promising developments, significant gaps in clinical implementation persist. Most novel biomarkers lack standardized pediatric reference ranges, and inter-assay variability limits comparability across studies. Many assays remain confined to research settings, and cost considerations may restrict access, particularly in resource-limited healthcare systems. Moreover, much of the current evidence is derived from small or heterogeneous cohorts, highlighting the need for large, prospective, pediatric-specific validation studies.

In Figure 2, we demonstrate the potential role of novel biomarkers in complementing conventional measures of kidney function. Traditional markers (serum creatinine, blood urea nitrogen, estimated glomerular filtration rate) primarily reflect established functional decline. In contrast, tubular injury markers (NGAL, KIM-1, NAG, L-FABP), inflammatory mediators (IL-18) and fibrosis-associated markers (osteopontin) provide compartment-specific information and may detect subclinical renal injury at earlier stages. Integration of these biomarkers into longitudi-

nal patient monitoring may support early identification of kidney injury, differentiation between disease activity and drug-induced nephrotoxicity, assessment of progression risk and individualized therapeutic de-

cision-making. These data emphasize the importance of a multimarker approach aimed at improving the precision and timing of clinical interventions in children with nephrotic syndrome.

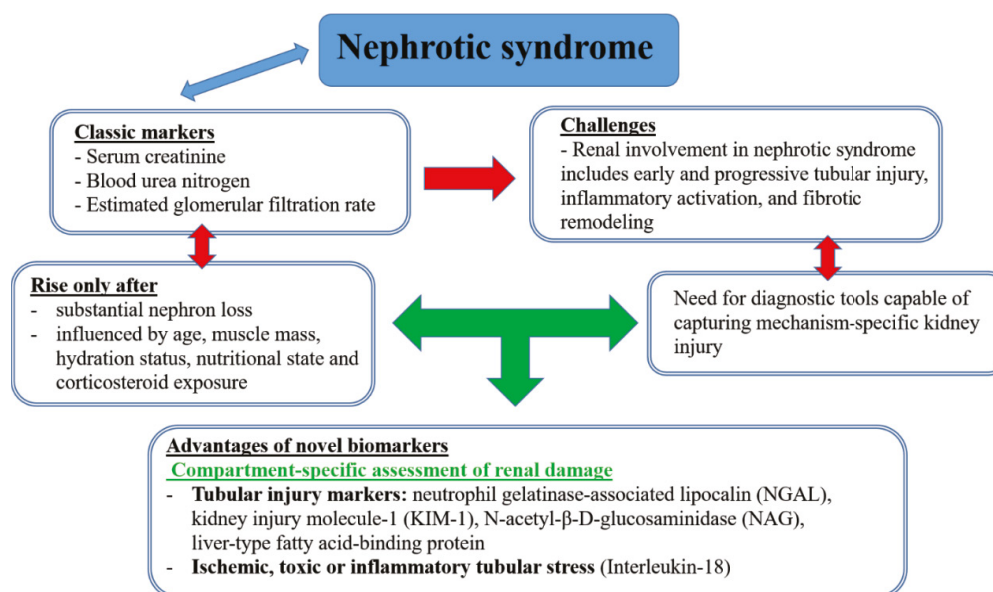


Fig. 2. Paradigm of the novel biomarkers input in NS diagnostics. The model presents a multimarker approach of the functional, tubular, inflammatory and fibrosis-associated parameters evaluation in NS.

Future research should prioritize the establishment of age-adjusted reference values, validation of multimarker panels in well-defined NS phenotypes and evaluation of biomarker-guided clinical strategies in prospective studies. Integration of biomarker findings with clinical characteristics and genetic background may support more accurate risk assessment and improved long-term outcomes for children with NS.

Conclusions:

- 1) Pediatric nephrotic syndrome is a clinically heterogeneous condition in which traditional indicators of kidney function, such as serum creatinine and estimated glomerular filtration rate, may not detect early renal injury.
- 2) Biomarkers including NGAL, KIM-1, L-FABP, NAG, IL-18 and osteopontin reflect tubular injury, inflammatory activity and early fibrotic changes before measurable reduction in glomerular filtration occurs and may have high clinical significance in NS.

- 3) In clinical practice, these biomarkers may support early detection of kidney injury during relapses or infectious complications, facilitate monitoring of calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity and improve risk stratification in children with frequently relapsing or steroid-resistant disease.
- 4) Prospective studies are required to establish validated diagnostic thresholds and define their role in clinical management.

Acknowledgement. The corresponding author acknowledges colleagues from Karolinska Institutet.

Conflict of interest statement. None declared.

Funding source. This work was done without funding support.

Authors' contributions. All authors equally contributed to the work.

References

5. Chan EY, Boyer O. Childhood idiopathic nephrotic syndrome: Recent advancements shaping future guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2025;40(8):2431-2442. doi: 10.1007/s00467-024-06634-9.
6. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet.* 2023;402(10404):809-824. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01051-6.
7. Lee JM, Ahn YH, Lim SH, Kang H G. Biomarkers Predicting Treatment-Response in Nephrotic Syndrome of Children: A Systematic Review. *Childhood Kidney Diseases.* 2021;25(2):92-111. doi: 10.3339/jkspn.2021.25.2.92.
8. Wendt R, Sobhani A, Diefenhardt P, Trappe M, Völker LA. An updated comprehensive review on diseases associated with nephrotic syndromes. *Biomedicine.* 2024;12(10):2259. doi: 10.3390/biomedicine12102259.
9. Frățilă VG, Lupșoru G, Sorohan BM, Obrișcă B, Mocanu V, Lupșoru M, Ismail G. Nephrotic syndrome: From pathophysiology to novel therapeutic

- approaches. *Biomedicines*. 2024;12(3):569. doi: 10.3390/biomedicines12030569.
10. Bogdanović L, Babić I, Prvanović M, Mijač D, Mladenović-Marković A, Popović D, Bogdanović J. Uncommon factors leading to nephrotic syndrome. *Biomedicines*. 2025;13(8):1907. doi: 10.3390/biomedicines13081907.
 11. Ponticelli C, Moroni G. Nephrotic syndrome: pathophysiology and consequences. *J Nephrol*. 2023;36(8):2179-2190. doi: 10.1007/s40620-023-01697-7. Erratum in: *J Nephrol*. 2025;38(7):2025. doi: 10.1007/s40620-025-02400-8.
 12. Lousa I, Reis F, Beirão I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. New potential biomarkers for chronic kidney disease management: A review of the literature. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):43. doi: 10.3390/ijms22010043.
 13. Jacob M, Nimer RM, Alabdjalabar MS, Sabi EM, Al-Ansari MM, Housien M, et al. Metabolomics profiling of nephrotic syndrome towards biomarker discovery. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12614. doi: 10.3390/ijms232012614.
 14. Zhu Y, Chen J, Zhang Y, Wang X, Wang J. Immunosuppressive agents for frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: A systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1310032. doi: 10.3389/fimmu.2024.1310032.
 15. Tkaczyk M, Nowicki M, Lukamowicz J. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(11):1278-80. doi: 10.1007/s00467-004-1566-1.
 16. Skidmore M, Spencer S, Desborough R, Kent D, Bhandari S. Cystatin C as a Marker of Kidney Function in Children. *Biomolecules*. 2024;14(8):938. doi: 10.3390/biom14080938.
 17. Abdalla A, Ali A, Abufatima IO, Majzoub S, Elbasheer TAE, Ahmed SMAO, et al. Use of urinary NGAL in steroid-resistant vs. steroid-sensitive nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2025;26(1):486. doi: 10.1186/s12882-025-04420-9.
 18. Zhang Y, Xiang C, Gong L, Zhang Y, Zhen J, Hu Z, Xiao X. Kidney injury molecule-1 levels are associated with therapeutic outcomes and renal tubulointerstitial injury severity in idiopathic membranous nephropathy. *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1434. doi: 10.3892/etm.2021.10869.
 19. Welliam Y, Witarto BS, Visuddho V, Wungu CDK, Budiarto RM, Susilo H. Osteopontin, kidney injury molecule-1, and fetuin-A as prognostic markers of end-stage renal disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2025;20(4):e0320804. doi: 10.1371/journal.pone.0320804.
 20. Tavares MB, Melo CVB, Fernandes PN, Almeida MDCC, Carneiro MFDSM, Santos RFS, et al. Biomarkers of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome. *J Bras Nefrol*. 2021;43(1):20-27. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0021.
 21. Nishida M, Kawakatsu H, Hamaoka K. Urinary liver-type fatty acid-binding protein in pediatric nephrotic syndrome and tubular dysfunction. *Pediatr Int*. 2018;60(5):442-445. doi: 10.1111/ped.13533.
 22. Mitsides N, Mitra V, Saha A, Harris S, Kalra PA, Mitra S. Urinary liver-type fatty acid binding protein, a biomarker for disease progression, dialysis and overall mortality in chronic kidney disease. *J. Pers. Med*. 2023;13(10):1481. doi: 10.3390/jpm13101481.
 23. 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.
 24. Hirooka Y, Nozaki Y. Interleukin-18 in inflammatory kidney disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103.
 25. Piekoszewska-Ziętek P, Korytowska-Przybylska N, Pańczyk-Tomaszewska M, Olczak-Kowalczyk D. Salivary interleukin-6 and interleukin-18 levels and their association with dental health in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2025;26(7):3175. doi: 10.3390/ijms26073175.
 26. Sinha SK, Mellody M, Carpio MB, Damoiseaux R, Nicholas SB. Osteopontin as a Biomarker in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023;11(5):1356. doi: 10.3390/biomedicines11051356.
 27. Trautmann A, Hofstetter J, Lipska-Ziętkiewicz B, Tsygin A, Ogarek I, Saeed B, et al. Efficacy of Calcineurin Inhibition in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2025;10(10):3535-3548. doi: 10.1016/j.ekir.2025.07.037.
 28. Burlaka IA, Bagdasarova IV. Molecular factors predicting steroid resistance in pediatric nephrotic syndrome. *Ukr J Nephrol Dial*. 2021;2(70):32-37. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.04.
 29. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Foddai SG, Rubini E, Roccatello D, et al. Serum biomarkers of renal fibrosis: A systematic review. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(22):14139. doi: 10.3390/ijms232214139.



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. Korol¹, M. Kolesnyk¹, I. Shuba²

doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.09

MicroRNAs as biomarkers of kidney damage in onconeurology patients

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

²Educational and Scientific Institute of High Technologies, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Citation:

Korol L, Kolesnyk M, Shuba I. MicroRNAs as biomarkers of kidney damage in onconeurology patients. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;1(89):75-93. doi: 10.31450/ukrjnd.1(89).2026.09.

Abstract. *This article discusses the significance of microRNAs (miRNAs) as biomarkers of kidney injury in onconeurology patients, including individuals with renal cell carcinoma (RCC), metastatic kidney involvement, and patients receiving chemotherapy, targeted therapy, or immunotherapy. The aim of the study was to summarise current evidence on miRNAs as biomarkers of kidney damage in oncology patients. Based on a review of publications from 2020 to 2025, we analysed the association between miRNA profiles and key mechanisms of renal injury. Specific groups of miRNAs associated with acute kidney injury (AKI), progression of chronic kidney disease (CKD), nephrotoxicity (particularly related to cisplatin, targeted agents, and immunotherapy), as well as tumour activity and the RCC microenvironment were identified. We also outline the potential utility of miRNA assessment in cancer patients after kidney transplantation for predicting allograft dysfunction, assessing the risk of RCC recurrence in the transplanted kidney, and differentiating between rejection and recurrence of the primary disease. The clinical relevance of miRNA testing is highlighted, including non-invasive diagnostic markers (urine/plasma), evaluation of tumour prognosis and aggressiveness, and prediction of response to anti-VEGF therapy and immunotherapy. Finally, we discuss the prospects of developing multimarker stress-indicator miRNA panels for early AKI detection, CKD progression risk stratification, nephrotoxicity monitoring, and optimisation of management in onconeurology patients.*

Article history:

Received September 30, 2025

Received in revised form
January 28, 2026

Accepted January 30, 2026

Keywords: miRNA, biomarkers, stress, kidney damage, onconeurology patients.

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

© L. Korol, M. Kolesnyk, I. Shuba, 2026.

Correspondence should be addressed to Lesya Korol: lesyakorol@meta.ua



© Король Л. В., Колесник М. О., Шуба І. В., 2026

УДК: 577.213/.216:616.61-006-085

Л.В. Король¹, М.О. Колесник¹, І.В. Шуба²

МікроРНК — біомаркери пошкодження нирок у онконефрологічних пацієнтів

¹Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

²Навчально-науковий інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Резюме. У статті розглянуто значення мікроРНК як біомаркерів пошкодження нирок в онконефрологічних пацієнтів — хворих із нирково-клітинною карциномою (НKK), метастатичним ураженням нирок, а також пацієнтів, які отримують хіміотерапію, таргетну та імунотерапію. Метою статті є узагальнення сучасних даних щодо мікроРНК як біомаркерів пошкодження нирок в онкологічних пацієнтів. На основі огляду публікацій 2020—2025 рр. проаналізовано зв'язок профілю мікроРНК із ключовими механізмами пошкодження нирок. Виділено групи мікроРНК, асоційовані з гострим пошкодженням нирок, прогресуванням хронічної хвороби нирок, нефротоксичністю (зокрема цисплатину, таргетної терапії та імунотерапії), а також пухлинною активністю та мікрооточенням НKK. Окреслено можливості використання визначення мікроРНК у онкопацієнтів після трансплантації нирки для прогнозування формування дисфункції трансплантата, оцінки ризику рецидиву НKK у трансплантованій нирці та диференціації відторгнення й рецидиву первинного захворювання. Розглянуто клінічну значимість визначення мікроРНК: безбіопсійні діагностичні маркери (сеча/плазма), оцінка прогнозу та агресивності пухлини, прогноз відповіді на анти-VEGF-терапію та імунотерапію. Обговорено перспективи створення й використання мультимаркерних «стрес-індикаторних» панелей мікроРНК для раннього виявлення гострого пошкодження нирок, стратифікації ризику прогресування ХХН, моніторингу нефротоксичності та оптимізації ведення онконефрологічних пацієнтів.

Ключові слова: мікроРНК, біомаркери, стрес, пошкодження нирки, онконефрологічні пацієнти.

Вступ. Діагностика онкологічно обумовлених пошкоджень нирок або уражень внаслідок застосування протипухлинної терапії є складною клінічною проблемою. За даними епідеміологічних досліджень, до 30 % онкохворих мають ознаки гострого або хронічного пошкодження нирок під час лікування, у 25–30% пацієнтів, які отримують хіміо- або таргетну терапію, діагностуються прояви нефротоксичності. Порушення функції нирок є одним із найчастіших ускладнень у пацієнтів з онкопатологією [1]. Причинами цього є нефротоксичність хіміотерапевтичних засобів (цисплатин, іфосфамід, метотрексат), таргетних препаратів (інгібітори VEGF, інгібітори тирозинкінази) та імунотерапії, а також вторинні метаболічні й гіпоксичні ураження, зумовлені пухлинним процесом, радіологічними методиками діагностики із застосуванням контрастних речовин та хірургічним втручанням. Це потребує чутливих і неінвазивних методів діагностики пошкодження нирок, зумовленого як самими пухлинними процесами, так і протипухлинним втручанням.

Традиційні клініко-лабораторні маркери часто дають запізниті сигнали, відображаючи вже розвинуті морфофункціональні зміни, реагуючи лише після втрати понад 50% нефронів. У цьому контексті перспективними можуть стати мікроРНК — клас невеликих (довжиною ~22 нуклеотидів) некодуючих молекул РНК, що регулюють післятранскрипційну експресію генів. МікроРНК є перспективними неінвазивними біомаркерами, що циркулюють у плазмі, сечі або екстраговані з екзосом/екстрацелюлярних везикул. Вони стабільні в біологічних рідинах, зокрема в плазмі та сечі, що робить їх ідеальними кандидатами для неінвазивного моніторингу органних пошкоджень. МікроРНК можуть відображати молекулярні зміни, пов'язані з пошкодженням ниркових клітин (тубулярних, гломерулярних), запаленням, апоптозом, фіброзом, відіграють вирішальну роль у багатьох клітинних та фізіологічних процесах, таких як клітинний цикл, ріст, проліферація, апоптоз та метаболізм, а також важливі для підтримки гомеостазу нирок [2].

Останнє десятиріччя характеризується швидким розвитком напрямку рідинної біопсії (liquid biopsy) — аналізу молекулярних компонентів у біологічних рідинах (кров, сеча, плазма, сироватка). Особливе місце серед них посідають саме мікроРНК, котрі виконують роль так званих «молекулярних перемикачів», зв'язуючись із мішеневими матрицями мРНК і змінюють стабільність або трансляцію відповідних транскриптів. Таким

Леся Король
lesyakorol@meta.ua

чином, вони прямо впливають на ключові шляхи клітинної відповіді на стрес, запалення, апоптоз та ремоделювання тканин, саме на ті процеси, що лежать в основі нефротоксичності та патогенезу пухлинних процесів. Деякі мікроРНК демонструють тканино-специфічну або патологічно диференційовану експресію (наприклад, в епітелії ниркових каналців чи в клітинах нирково-клітинної карциноми – НКК), тому їх наявність і рівні у біологічних рідинах (кров, сеча) можуть бути інформативними для раннього виявлення пошкодження нирок і характеристики його етіології (стресова, токсична, пухлинна чи імунна) [3].

Мета даного огляду — систематизувати сучасні дані щодо мікроРНК, розглянути їх участь у реалізації механізмів пошкодження нирок, придатність для контролю нефротоксичності застосованого лікування та окреслити перспективи їх впровадження у клінічну практику ведення онконефрологічних пацієнтів.

Методологія пошуку і відбору джерел. Проведено систематизований пошук у PubMed/PMC, Scopus, Web of Science, а також у рецензованих журналах та базах даних (2020–2025). Ключові слова: 'biomarkers', 'renal stress', 'kidney damage', 'oncological patients', 'nephrotoxicity biomarkers', 'miRNA' 'immune checkpoint inhibitors nephrotoxicity', 'cisplatin nephrotoxicity'. Включе-

но огляди, систематичні огляди, рандомізовані та когортні дослідження, пріоритет надано роботам з явною клінічною значимістю.

Основна частина. Аналіз сучасних досліджень свідчить, що мікроРНК широко експресуються в різних структурах нирки [4]. У пацієнтів з онкологічними захворюваннями та за умов застосування нефротоксичних засобів може виникати одночасно як пухлино зумовлене ураження ниркової паренхіми, так і індуковане протипухлинною терапією пошкодження, запальні або судинні зміни. Ці фактори створюють умови для «ниркового стресу» та пошкодження нирок (гострого чи хронічного типу) [1–4].

Мікро-РНК та стрес. Стресові стани (ішемія-реперфузія, оксидативний стрес (ОС), апоптоз, запалення) призводять до пошкодження каналців нирки. МікроРНК, що регулюють ці шляхи, є маркерами активності цих процесів та потенційними терапевтичними мішенями [2, 4], а виявлення їх у біологічних рідинах може бути маркером апоптозу, некрозу, фіброзу та запалення [5, 6] або зумовлено стресовими реакціями та іншими процесами [7]. Некротична або апоптотична загибель клітин, наявність запалення, клітинний стрес та гіперактивність оксидативних процесів призводять до вивільнення мікроРНК у біологічні рідини (у кров, сечу) [8, 9] (табл. 1).

Таблиця 1

МікроРНК, що асоційовані з «нирковим» стресом та його наслідками у онконефрологічних хворих

Мікро РНК	Середовище	Характеристика	Застосування в клінічній практиці	Джерело
МікроРНК, асоційовані з відповіддю на токсичний стрес, що є ключовим механізмом пошкодження нирок, спричиненого протипухлинною терапією.				
miR-192-5p та miR-30c-5p:	Сеча, плазма	Маркери структурного пошкодження ниркових каналців. miR-192-5p експресується в проксимальних каналцях, регулює ОС, клітинну проліферацію, апоптоз та запальні реакції.	Швидка поява в сечі (впродовж годин) є відповіддю на гострий токсичний стрес. ↑ у сечі у моделях токсичного пошкодження нирок.	[2, 5, 6]
miR-205-5p	Сироватка	Впливає на 3'-UTR фактора росту судинного ендотелію А (VEGFA), негативно регулює експресію VEGFA в лініях клітин НКК.	Найбільш стабільно змінена мікроРНК за нефротоксичності.	[10]
miR204	Сеча	Маркер токсичного стресу та ОС.	↑ у сечі у разі токсичного пошкодження нирок.	[11]
miR24	Плазма, сеча, тканина	Маркер токсичного стресу та ОС, індукує апоптоз ендотеліальних і тубулярних клітин.	↑ у разі гострого пошкодження нирок (ГПН), відображає ступінь апоптозу, токсичного стресу	[12]
miR-126	Плазма, сеча	Може діяти як онкоген або супресор пухлин. Вона впливає на судини пухлин, інвазію, метастазування, а також на стійкість до ліків та апоптоз.	У плазмі рівень ↓ за ішемічного та цисплатин-індукованого ГПН, НКК, токсичного тубулярного некрозу, а у сечі ↑ miR-126 є раннім маркером тубулярно-ендотеліального пошкодження	[13]

Продовження таблиці 1

Мікро РНК	Середовище	Характеристика	Застосування в клінічній практиці	Джерело
МікроРНК, пов'язані з відповіддю на пошкодження ДНК та апоптоз.				
miR-34a	Сеча, тканина	Є ключовою мішенню для білка p53, її ↑ вказує на активацію механізмів відповіді на генотоксичний стрес.	Рівень miR-34a ↑ у відповідь на пошкодження ДНК.	[14]
miR-192-5p	Сеча, тканина	Пов'язана з фіброзом, регулює відповідь на TGF-β.	↑ рівня є індикатором фіброзу.	[2, 5, 6]
МікроРНК, асоційовані з ОС та мітохондріальною дисфункцією, котрі є ключовим механізмом пошкодження нирок, спричиненого хіміотерапією.				
miR-335-5p та miR-489	Сеча, плазма	Потенційні регулятори мітохондріальної функції та ОС в ниркових клітинах. miR-489 є мітохондріально-чутливою та стрес-індукованою мікроРНК. Плазматичний рівень miR-335-5p - маркер мікросудинної дисфункції і тубулярного апоптозу.	У плазмі ↓ через ендотеліальне ураження, зниження експресії в нирковій тканині, системний стрес, а у сечі – ↑ за умов тубулярного пошкодження, через викид з пошкоджених клітин, ішемію, хіміонейротоксичність.	[2, 6]
miR-192-5p, miR-194-5p	Сеча, плазма	Специфічні для проксимальних каналців нирок та їх пошкодження.	В плазмі ↓ у разі ГПН, системного запалення та ОС. У сечі ↑ - за умов токсичного, ішемічного та запального пошкодження.	[2, 6]
МікроРНК – маркери клітинного циклу				
miR-16-5p, miR-15a-5p	Плазма, тканина	Супресори клітинного циклу. Вони націлені на гени, що сприяють проліферації (наприклад, циклін D1, циклін E1, CDK6).	↑ їх рівня призводить до зупинки клітинного циклу в G0/G1-фазі. Їх ↓ при раку нирки.	[15]
miR-21-5p	Плазма, сечі	Сприяє проліферації та виживанню клітин, але також є маркером для багатьох видів раку.	↑ miR-21-5p є маркером активного клітинного поділу або спроби відновлення після пошкодження (репарації).	[2, 5]
МікроРНК, асоційовані з фіброзом та епітеліально-мезенхімальним переходом (ЕМП)				
miR-200 сім'я	Сеча, плазма, тканина	Регулятори ЕМП – процесу, під час якого епітеліальні клітини нирок втрачають свою структуру і перетворюються на фібробласти, що призводить до фіброзу.	↓ рівня miR-200 вказує на прогресування хронічного пошкодження нирок або розвиток метастазів пухлини.	[1, 17]
miR-29 сім'я	Сеча, тканина	Ці мікроРНК безпосередньо пригнічують вироблення компонентів позаклітинного матриксу (колагену), зменшуючи фіброз.	↓ їх рівня в нирковій тканині або сечі є індикатором розвитку фіброзу нирок	[18]
miR-21-5p	Сеча, плазма, тканина	Сприяє фіброзу, активуючи сигнальні шляхи (наприклад, TGF-β/Smad).	↑ концентрації є індикатором фіброзу.	[2, 5]
miR-192-5p	Сеча, тканина	Пов'язана з фіброзом, регулює відповідь на TGF-β.	↑ концентрації є індикатором фіброзу.	[2, 5, 6]
МікроРНК – маркери запалення				
miR-155-5p	Плазма, тканина	Її експресія швидко підвищується в імунних клітинах та клітинах нирок у відповідь на запальні стимули. Залучена до регуляції імунної відповіді та запалення.	↑ - маркер активного запалення в нирковій тканині при імуніопосередкованому нефриті (спричиненому імунотерапією) та діабетичній нефропатії.	[2, 6, 12]

Продовження таблиці 1

Мікро РНК	Середовище	Характеристика	Застосування в клінічній практиці	Джерело
miR-146a-5p, 146b-5p	Плазма, тканина	Негативні регулятори запалення. Їх експресія підвищується у відповідь на прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1 β) як механізм зворотного зв'язку для стримування запальної відповіді.	↑ є індикатором активності запального процесу.	[19]
miR-21	Сироватка, плазма, сечові екзосоми	Маркер гіпоксії, запалення та онкопрогресії. Має протиапоптотичну дію.	↑ вказує на гіпоксію, запалення та онкопрогресування, на запальну відповідь ниркової тканини на токсичний стрес.	[7]
miR-21-5p	Сеча, плазма,	Регуляція запалення та фіброзу.	↑ в плазмі та сечі є маркером запалення та фіброзу, токсичного стресу.	[1, 2, 5]
МікроРНК – маркери та регулятори репарації клітин нирки				
miR-21-5p:	Сеча, плазма, тканина	В умовах ГПН діє як захисний фактор. Сприяє виживанню клітин, пригнічуючи апоптоз.	↑ в плазмі на стадії відновлення може бути ознакою активного процесу загоєння.	[2, 5]
miR-200 сім'я	Сеча, плазма, тканина	Ключові регулятори ЕМП. Зниження їх рівня сприяє фіброзу.	↑ експресії під час фази репарації вказує на збереження епітеліальної структури та запобігання фіброзу,	[17]
miR-489, 127	Плазма, сеча, тканина	Маркери регуляції процесів проліферації та диференціації клітин нирок..	miR-489 та miR-127- ↓ в плазмі та ↑ в сечі	[13]
miR- 17,214,687, 132,126	Тканина	Маркери регуляції процесів проліферації та виживання клітин.	↑ експресії miR- 17,214,687, 126 ↓ експресії miR-132	[20]

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ДНК, дезоксирибонуклеїнова кислота; ЕМП, епітеліально-мезенхімальний перехід; НКК, нирково-клітинна карцинома; ОС, оксидативний стрес; РНК, рибонуклеїнова кислота; 3'-UTR, 3'-нетрансльована область гена; CDK6, циклін залежна кіназа; IL-1 β , інтерлейкін 1 β ; miR, мікроРНК; TGF- β , трансформуючий фактор росту β ; TGF- β /Smad-сигнальний шлях; TNF- α , фактор некрозу пухлин α ; VEGFA, фактор росту судинного ендотелію А.

Таким чином, стрес (оксидативний, апоптотичний, і/або судинний) може призводити до субклінічного пошкодження ниркових клітин. МікроРНК, що регулюють сигнальні шляхи стресу, можуть використовуватися як маркери «ниркового стресу» та пов'язаних процесів [2-20].

Існує багато механізмів, що беруть участь у реакції раку на гіпоксію, що пов'язані зі змінами експресії мікроРНК, індукованими низьким тиском кисню. Гіпоксія може регулювати біогенез мікроРНК на транскрипційному рівні, через епігенетичну модифікацію або активності ферментів, пов'язаних з дозріванням мікроРНК [21]. Гіпоксія, як унікальний стрес, викликає зміни в регуляторній мережі транскрипційних факторів і сигнальних шляхів з метою координації клітинної адаптації в метаболізмі, проліферації, репарації ДНК та апоптозі. Ключовий регулятор гіпоксичної відповіді — HIF-1 α регулює експресію проангіогенних факторів разом з експресією мікроРНК, включаючи miR-210, miR-382, miR-224, miR-668 [20, 22]. Одним з ранніх молекулярних порушень в процесах формування НКК є втрата гена фон Гіппеля-

Ліндау (VHL), що призводить до збільшення рівня фактора, індукованого гіпоксією, альфа (HIF- α) і, як наслідок, запускає гіпоксичну відповідь клітини. Серед мікроРНК, що регулюються гіпоксією, можна знайти miR-210, miR-218 та miR-1233. Експресія miR-210 індукуюється гіпоксією, що робить цю мікроРНК точним індикатором стану гіпоксії. Гіпоксія є поширеним явищем як у пухлинній тканині (НКК), так і при ішемічному пошкодженні нирок [23].

Також мікроРНК є потужними модуляторами клітинної поведінки та пухлинного мікрооточення [24], вони регулюють експресію генів шляхом розщеплення транскрипту мРНК або інгібування трансляції мРНК у білок [25]. Оскільки одна мікроРНК може бути мішенню до кількох сотень мРНК, аберантна експресія мікроРНК може впливати на безліч транскриптів і суттєво впливати на сигнальні шляхи, пов'язані з раком. Існують докази того, що мікроРНК регулюють «ознаки раку», включаючи гіпоксичне мікросередовище, добре встановлену клітинну характеристику НКК (табл. 2) [6, 7].

Таблиця 2

МікроРНК асоційовані з гіпоксією у онконєфрологічних хворих

МікроРНК	Біологічне середовище	Характеристика	Застосування	Джерело
МікроРНК, асоційовані з гіпоксією				
miR-210	Сеча, плазма	Маркер гіпоксії. Її експресія регулюється фактором, індукованим гіпоксією (HIF-1 α). ↑ miR-210 спостерігаються у пацієнтів з раком нирки (де гіпоксія стимулює ріст пухлини), та в нирках, що зазнали ішемічного пошкодження.	Плазма/сироватка – стабільно ↑ при НКК. Сечові екзосомі – виявляються при гіпоксії каналців. Тканина пухлини ↑ при НКК з VHL-мутацією; асоційована з агресивністю пухлини.	[26]
miR-210-3p	Сеча, плазма	Маркер гіпоксії/ішемії.	↑ в сечі або плазмі внаслідок ГПН після великих хірургічних втручань, при компресії судин пухлиною.	[27]
miR-21	Плазма, сечові екзосомі, тканина	Маркер гіпоксії каналцевого епітелію та пухлинних клітин.	↑ при гіпоксії, запаленні та пухлинному стресі; стимулює ЕМП у разі НКК.	[7, 26, 28]
miR-199a-5p / miR-199a-3p	Плазма, сеча (екзосомі), тканина	Експресія пригнічується гіпоксією; регулює HIF-1 α , VEGF; ↓ пов'язане з прогресією НКК та ішемічно-гіпоксичним стресом нирки.	↓ в плазмі вказує на гіпоксію та активацію HIF; ↑ в сечі – як ранній маркер ішемії та токсичного ураження.	[29]
miR-30a/c/e	Плазма, сеча, екзосомі	Маркер гіпоксії каналців, ЕМП, прогресії. Пригнічуються HIF-шляхом → сприяє ЕМП та агресивності пухлини; у нирці ↓ асоціюється з гіпоксичним пошкодженням каналців.	↓ в плазмі під впливом гіпоксії. ↑ в сечі – є ранніми маркерами тубулярного стресу та апоптозу.	[2]
miR-155	Плазма, сечі	Активується через HIF-1 α , активація імунних клітин (miR-155 – NF- κ B/M1–макрофаги); стимуляція STAT3, ангіогенезу, ЕМП.	↑ в крові та сечі. Сигналізує про гіпоксичне запалення та мікрооточення пухлини.	[30, 31]
miR-372/373	Плазма, екзосомі	Регулюють гіпоксичні шляхи; асоційовані зі швидким ростом пухлини при HIF-стимуляції.	↑ при пухлинній гіпоксії.	[32]
miR-200c/b	Плазма, сеча	Маркер гіпоксичного переходу до фіброзу. Гіпоксія → активація HIF-1 α → ↑	↑ miR-200c/b.	[17]
miR-34a	Плазма, екзосомі, сеча	Маркер гіпоксичного пошкодження епітелію нирки, регулюється p53-/HIF-шляхами.	↑ при гіпоксичному пошкодженні каналців та НКК	[14]
miR-144	Плазма, сеча	HIF-1 α -чутлива; гіпоксичний маркер у НКК та нефроепітелії. Пригнічує Nrf2 → підсилює ОС, що сприяє пухлинній прогресії.	↑ в крові та сечі у пацієнтів з гіпоксичним мікросередовищем пухлини нирки.	[13]
miR-424	Плазма, екзосомі	Активується гіпоксією, сприяє ангіогенезу через VEGF-шлях.	↑ при гіпоксії в НКК	[13]
miR-21-5p miR-17-5p miR-330-5p	Плазма	Циркулюють у разі ішемічно-реперфузійного пошкодження нирки.	↑ при ішемічно-реперфузійному пошкодженні нирки	[12]

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ЕМП, епітеліально-мезенхімальний перехід; НКК, нирково-клітинна карцинома; HIF-1 α , індукований гіпоксією фактор; miR, мікроРНК; Nrf2, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; STAT3, Signal Transducer and Activator of Transcription 3; VEGF, фактор росту судинного ендотелію. VHL, ген-супресора пухлин VHL.

Гіпоксія та метаболічна перебудова в нирковій тканині стабільно асоціюються зі зростанням рівнів miR-210, класичного HIF-залежного регулятора, що відображає ступінь кисневого дефіци-

ту та адаптацію клітини до порушення окисного метаболізму [22]. Крім того, у гіпоксичних і раково-змінених тканинах змінюються рівні miR-200a, miR-21, що є не лише відображенням дефіциту

кисню, а й ремоделюванням епітелію та переходу до більш агресивних фенотипів. Ішемія-реперфузія спричиняє найбільш різкі зміни циркулюючих мікроРНК [20, 22, 26, 27]. Особливо значущими є підвищення miR-21-5p, miR-17-5p, miR-330-5p, що опосередковують відповіді на порушення кровотоку, запуск апоптозу та відновлення тканини [12]. У випадку токсичного стресу чи ОС змінюються рівні miR-24, miR-126, miR-155, що відображає надмірне утворення активних форм кисню, ендотеліальну дисфункцію, запуск прозапальної відповіді та порушення процесів репарації [2, 6, 12]. Для онконефрологічних пацієнтів це має особливе значення, оскільки токсичні пошкодження нирок на тлі хіміотерапії, імунотерапії або таргетних агентів часто залишаються нечітко діагностованими до моменту значного зниження функції нирок [2].

Запальні форми стресу, включно з імунною активацією, супроводжуються зростанням miR-155 та зниженням miR-223, що корелює з активацією макрофагів, Т-лімфоцитів та ремоделюванням вроджених імунних механізмів у нирці. Ці зміни можуть відображати як системне запалення в онкопроцесі, так і локальні реакції на ураження паренхіми [30, 31]. Апоптоз і некроз ниркових клітин часто супроводжуються змінами сімейства miR-30 (miR-30a/c/e), а також miR-125b, що віддзеркалює загибель епітеліальних клітин каналців та структурну деградацію тканини [2, 20]. Водночас фіброзні зміни, що характерні для хронічного ниркового стресу, асоціюються з підвищенням miR-21 та зменшенням рівня сімейства miR-29, що відповідає за регуляцію експресії колагену та позаклітинного матриксу [18, 28]. У сукупності ці дані дозволяють стверджувати, що профіль циркулюю-

чих та сечових мікроРНК є чутливими та ранніми маркерами відповіді нирки на різний вид стресу.

Аномальна експресія мікроРНК, пов'язаних з нирками, впливає на різні біологічні процеси [2, 5, 6] та на нормальну функцію клубочкових мезангіальних клітин, подоцитів, епітеліальних клітин ниркових каналців [33]. Було показано, що ниркові мікроРНК, такі як miR-302b-3p, сприяють фіброзу тканини нирок, порушуючи передачу сигналів тканинним інгібітором матриксної металопротейнази-3, SOX6, JAK/STAT та PTEN/AKT або погіршуючи аутофагію [34, 35]. Вони також можуть викликати запалення, модулюючи сигнальний шлях NF-κB [20, 36].

Отже, «нирковий» стрес — гіпоксичний, ішемічно-реперфузійний, токсичний, оксидативний, запальний, апоптотичний чи фіброзно-некротичний — запускає комплексну перебудову клітинних сигнальних шляхів, що неминуче відображається на профілі мікроРНК у крові та сечі [2, 3, 5, 6, 10-12, 24, 25]. Циркулюючі мікроРНК, як високо стабільні, біологічно активні та чутливі до тканинного пошкодження молекули, виступають індикаторами того, що відбувається у нирковій паренхімі на рівні клітинного стресу. Дані сучасних досліджень свідчать, що кожен тип стресу запускає характерний та частково «мікроРНК-сигнатурний» відгук, який може бути використаний як неінвазивний маркер стану нирки та виразності її стресового пошкодження у онконефрологічних пацієнтів [2, 3]. Кожна мікроРНК може регулювати кілька мішеней, відображаючи активність ключових шляхів клітинної загибелі, запалення, фіброзу та окисного стресу (Рис 1).

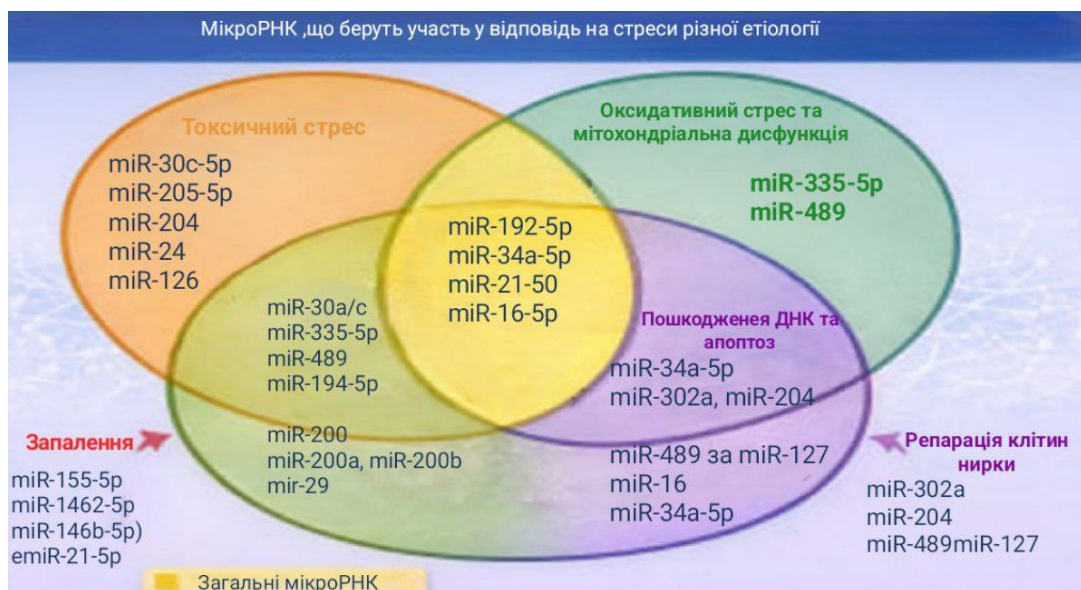


Рис. 1. МікроРНК, що беруть участь у відповіді на стрес різної етіології у онконефрологічних пацієнтів

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями нефротоксичність зумовлюється комбінацією прямої дії різних стресових факторів (рис.1). Конкретні

мікроРНК відображають ці механізми, проте є «узагальнююча» група мікроРНК, що характерні для різних типів стресу, що зумовлює пошкодження нирок.

МікроРНК та пошкодження нирок. Гостре та хронічне пошкодження нирок становлять центральну проблему сучасної онконєфрології. Гостре пошкодження здебільшого виникає внаслідок ішемії-реперфузії, токсичних впливів, сепсису або обструкції та характеризується раптовою втратою канальцевої функції, порушенням реабсорбції та інтенсивним клітинним стресом. Хронічне ураження нирок, навпаки, розвивається поступово, включає тривале запалення, прогресуючий фіброз, ремоделювання позаклітинного матриксу та невідворотну втрату нефронів. Попри відмінність у часовій динаміці, обидва стани мають спільні ключові механізми: гіпоксію, ОС, запалення, дисрегуляцію апоптозу та порушення репараційних процесів. МікроРНК беруть участь у процесах пошкодження та відновлення ниркової тканини: контролі апоптозу та виживання клітин, балансі між фіброзом і антифіброзними механізмами, активації імунних відповідей, реакції на гіпоксію й ішемію та формуванні ОС. Перші докази ролі мікроРНК пов'язували з ГПН [33]. Останні огляди результатів дослідження демонструють, що циркулюючі і сечові мікроРНК відіграють вагомий роль у діагностиці пошкоджень

за ГПН та ХХН [2, 5-12]. Такі мікроРНК, як miR-21-5p, miR-17-5p, miR-24, miR-30a/c/e та miR-210, реагують на ішемію-реперфузію, апоптоз, некроз та гіпоксію, що робить їх перспективними ранніми біомаркерами ГПН. У разі хронічних пошкоджень, включно з розвитком ХХН, домінують інші патерни: підвищення про-фіброзної miR-21, зниження рівня експресії сімейства miR-29 (антифіброзні регулятори колагену), активація запальних miR-155 і зміни рівня судинно-ендотеліальних miR-126 і miR-223. Ці мікроРНК-сигнатури відображають поступовий перехід від початкового пошкодження до ремоделювання тканини, фіброзу та втрати нефронів [2]. Систематичний аналіз Brown N. et al. вказує на > 850 мікроРНК, що диференційовані у разі ГПН [37]. В іншому дослідженні було показано, що панель мікроРНК (включаючи miR-101-3p, miR-127-3p, miR-210-3p, miR-126-3p, miR-26b-5p, miR-29a-3p, miR-146a-5p, miR-27a-3p, miR-93-3p та miR-10a-5p) змінюються у зразках сироватки крові пацієнтів з ГПН, зокрема miR-494, miR-210 та miR--320 значно підвищені у зразках сечі пацієнтів з ГПН, а miR -24 сприяє прогресуванню ішемічного ГПН (табл. 3) [38].

Таблиця 3

МікроРНК асоційовані з гострим та хронічним пошкодженням нирок у онконєфрологічних хворих

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
МікроРНК, асоційовані із ГПН			
miR-192-5p та miR-30c-5p: miR-194-5p	Вважаються специфічними для епітеліальних клітин проксимальних канальців нирок. Масивне вивільнення в сечу вказує на гостре, часто некротичне, пошкодження канальців. Специфічні для ниркової тканини. Раннє прогнозування ГПН.	Їх рівні в сечі значно ↑ вже через кілька годин після ГПН ішемічного або токсичного пошкодження.	[37]
miR-21	Бере участь у регуляції процесів запалення та апоптозу	Її рівень ↑ в сечі у разі розвитку ГПН та ХХН.	[7, 36]
miR-30 (a, b, c, e):	Потенційні біомаркери контраст-індукованого ураження нирок	↑ плазмові рівні у пацієнтів з контраст-індукованою нефропатією.	[38, 39]
miR-210-3p	Класичний маркер гіпоксії.	Оцінка токсичності хіміопрепаратів та ішемії.	[40]
miR-16, miR-210, miR-320	Маркери ГПН, (цисплатин, ішемія, контраст), гіпоксичного стресу, хронічної нефротоксичності.	Визначення в плазмі використовується для діагностики ГПН.	[41]
miR-126	Ендотеліальна мікроРНК, пов'язана з: ангіогенезом (VEGF-сигналізація), регуляцією тубулярної функції нирки, раком нирки, ГПН. Підтримує відновлення нирок після ГПН, сприяючи цілісності судин та асоціації з мобілізацією васкулогенних клітин-попередників, залежних від фактора 1/CXCR4.	↓ в крові у разі ішемії/реперфузії після операцій на нирці, контраст-, цисплатин-, сепсис-індукованому ГПН. В сечі ↑ при ішемічному та цисплатин-індукованому ГПН, токсичному тубулярному некрозі у онкохворих.	[20, 41, 42]
miR-34a-5p	Залучена у відповідь на пошкодження ДНК та клітинний стрес.	Індикатор токсичного впливу на нирки.	[43]
мікроРНК допомагають оцінити прогресування пошкодження нирок до фіброзу та ХХН			
miR-21-5p	Відіграє ключову роль у запаленні, фіброзі та апоптозі. Маркер оцінки прогресування ураження нирок у онкологічних хворих, особливо тих, хто отримує довготривалу терапію, що може призвести до ХХН.	Її ↑ вказує на прогресування ХХН.	[2, 5, 44]

Продовження таблиці 2

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
miR-29 сім'я (miR-29a, miR-29b, miR-29c)	Регулює вироблення колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу, Зміни в рівнях цих мікроРНК вказують на розвиток фіброзу внаслідок хронічного ураження нирок.	↓ рівнів корелює з розвитком фіброзу нирок.	[46]
miR-200 сім'я (200a, 200b, 200c)	Регулятори ЕМП, який є ключовим процесом у розвитку фіброзу.	Їх рівні в сечі або тканинах вказують на ступінь фібротичних змін.	[17]
мікроРНК для ранньої діагностики ХХН			
miR-21-5p	Її рівень підвищується на ранніх стадіях ХХН і корелює з «початком» фіброзу та запалення.	Використовується для прогнозування прогресування ХХН.	[2, 4, 5]
miR-192-5p та miR-194-5p:	Вважаються специфічними маркерами пошкодження проксимальних каналців.	Їх ↑ в сечі на ранніх стадіях свідчить про початок тубулярного пошкодження.	[37]
miR-133, miR-30a, miR-126	Маркери каналцевого пошкодження, маркери гіпоксії, реагують на зниження оксигенації в кортикальних нефронах, супер ранні маркери тубуло-судинного ураження, відображають стан перитубулярної мікроциркуляції.	Маркери діагностики ХХН з високим рівнем чутливості або специфічності понад 90%	[45]
miR-29 сім'я (miR-29a, miR-29b, miR-29c)	Активуються при : гіпоксії, ОС, апоптозі, запаленні, пухлинному стресі, пошкодженні ниркових каналців. Пригнічують синтез колагену, їх зниження є ранньою ознакою початку фібротичних змін.	Їх рівні ↓ на ранніх стадіях ХХН.	[46]
miR-126-3p	Специфічний маркер ендотеліальних клітин.	↓ рівня в крові є раннім маркером ендотеліальної дисфункції, яка часто передуює клінічним проявам ХХН, особливо у пацієнтів із діабетом або гіпертензією.	[13]
miR-16, miR-21, miR-155, miR-210, miR-63	Маркери хронічного ураження нирок.	Визначення в плазмі використовується для діагностики ХХН.	[41]
miR-21, miR-192, miR-200c	Маркери раннього ураження нирок.	Розпізнає раннє ураження нирок із чутливістю 89% і специфічністю 73%, що перевищує діагностичну силу креатиніну.	[42]

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ДНК, дезоксирибонуклеїнова кислота; ЕМП, епітеліально-мезенхімальний перехід; НКК, нирково-клітинна карцинома; ОС, оксидативний стрес; РНК, рибонуклеїнова кислота; ХХН, хронічна хвороба нирок; CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4; miR, мікроРНК; VEGF, фактор росту судинного ендотелію.

Онконефрологічні пацієнти формують особливу клінічну когорту, у якій поєднуються два взаємопов'язані патологічні процеси — онкологічне захворювання та ураження нирок. Так, у дослідженнях за участі онкологічних когорт було встановлено, що у пацієнтів із раком нирок профіль miR-210 та miR-1233 дозволяє розрізнити пухлинне і терапевтичне пошкодження паренхіми [43]. Cochetti et al. виявили підвищення miR-210, miR-1233 та зниження miR-15a у сечі пацієнтів із НКК [47]. МікроРНК можуть одночасно слугувати маркерами пухлинної активності та ниркової функції/пошкодження. Так, miR-378 вивчена і як

маркер пошкодження нирок, і як маркер НКК [4].

У пацієнтів з НКК, системними онкопроцесами з нефротоксичним лікуванням або хронічним нирковим стресом змінюється низка циркулюючих мікроРНК — зокрема miR-210 (гіпоксія, ангіогенез), miR-21 (фіброз, апоптоз), miR-155 і miR-223 (запалення та імунна відповідь), сімейство miR-29 (антифіброзні механізми), miR-30 (некроз/апоптоз) та інші [2, 7, 18, 26, 30, 31, 46]. МікроРНК профіль демонструє значну специфічність до типу стресу, а також до стадії пухлини та її топографії (табл. 4).

Таблиця 4

Мікро РНК та панелі у виявленні раку та локалізації пухлини.

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
Роль мікроРНК у виявленні раку нирок			
Панель: miR-432-5p, miR-532-5p (↑↑) miR-10a-5p, miR-144-3p, miR-28-3p, miR-326, miR-328-3p, miR-603 і miR-93-3p (↑)	Позитивна кореляція miR-432-5p (AUC: 0,71, 95% ДІ: від 0,59 до 0,83, p = 0,003) miR-532-5p (AUC: 0,70, 95% ДІ: 0,57–0,82, p = 0,007) miR-10a-5p (AUC: 0,66, 95% ДІ: 0,53–0,79) miR-144-3p (AUC: 0,68, 95% ДІ: 0,55–0,81) miR-28-3p (AUC: 0,65, 95% ДІ: 0,52–0,78) miR-326 (AUC: 0,68, 95% ДІ: 0,55–0,81) miR-328-3p (AUC: 0,65, 95% ДІ: 0,52–0,78) miR-603 (AUC: 0,67, 95% ДІ: 0,55–0,80) miR-93-3p (AUC: 0,68, 95% ДІ: 0,54–0,81), усі p < 0,05.	miR-93-3p, пов'язана з прогресуючою світлоклітинною карциномою нирок (снНKK). при зниженій регуляції (p = 0,042) та з довшим загальним виживанням при ↑ регуляції.	[49]
Панель: miR-122, miR-1271, miR-15b (↑)	(100% SN (95% ДІ 75–100%), та 86% SP (95% ДІ 57–98%), AUC 0,96 та p < 0,001)	Панель miR-122, miR-1271 та miR-15b у сечі дозволяє діагностувати НKK з високою чутливістю та специфічністю.	[50]
Сімейство miR-200	Потенційні біомаркери НKK.	↓ у сироватці крові при НKK.	[17, 51]
Панель: miR-122-5p та miR-206	У сироватці крові були значно знижені у пацієнтів з снНKK порівняно зі здоровими особам.	Рівні miR-122-5p корелювали з метастатичною НKK та його ступенем, а miR-206 – зі стадією pT та метастазуванням	[52]
Панель: miR-1-3p, miR-129-5p, miR-146b-5p, miR-187-3p та miR-200a-3p	Експресуються диференційно у пацієнтів з снНKK. miR-1-3p, miR-129-5p та miR-146b-5p) мала AUC 0,895, в діапазоні від 0,848 до 0,942.	Панель miR-1-3p↓, miR-129-5p↓ та miR-146b-5p в сироватці крові – для скринінгу снНKK.	[53]
Панель: miR-27b-3p, let-7f-5p та miR-142-5p	Панель є перспективною для ранньої, неінвазивної діагностики снНKK.	miR-142-5p у сироватці крові значно ↑ у пацієнтів зі снНKK, рівні експресії let-7f-5p, miR-27b-3p, miR-212-3p та miR-216-5p – значно ↓	[54]
Панель: miR-1-3p, miR-124-3p, miR-129-5p, miR-155-5p, miR-200b-3p та miR-224-5p	Панель прогнозує НKK площа під кривою (AUC) панелі становила 0,903 (95% ДІ: 0,847–0,944; p < 0,001; SN = 75,61%, SP = 93,67%.	miR-155-5p, miR-224-5p у сироватці крові значно ↑ у пацієнтів НKK, а miR-1-3p, miR-124-3p, miR-129-5p та miR-200b-3p – ↓.	[55]
Панель: miR-155-5p, miR-224-5p та miR-1-3p, miR-124-3p, miR-129-5p та miR-200b-3p	miR-1-3p, miR-124-3p, miR-129-5p та miR-200b-3p у сироватці крові для перевірки на наявність НKK. Площа під кривою (AUC) панелі становила 0,903 (95% ДІ: 0,847–0,944; p < 0,001; SN = 75,61%, SP = 93,67%.	У пацієнтів з НKK miR-155-5p, miR-224-5p – ↑ ступінь експресії, а miR-1-3p, miR-124-3p, miR-129-5p та miR-200b-3p – знижена.	[56]
Панель: miR-30c-5p, miR-142-3p, miR-206, miR-223-3p, miR-200c-5p	Для ранньої діагностики НKK. miR-30c-5p, miR-142-3p та miR-206, дозволяє розрізнити пацієнтів з НKK з AUC– 0,872 (0,811–0,919, P < 0,001), SN= 81,25%, SP= 86,9%.	Експресія miR-30c-5p, miR-142-3p, miR-206 змінена у зразках сироватки крові пацієнтів з НKK	[57]
Панель: miR-21 та miR-210	miRNA-210 може диференціювати сс-НKK від р-НKK. Вищі рівні експресії miR-210 були пов'язані з гіршою загальною виживаністю у пацієнтів з НKK.	↑ рівні miRNA-21 при метастазах с-НKK та р-НKK miR-210 – відрізнити сн-НKK від сс-НKK та р-НKK рівні експресії miR-21 та miR-210 можуть допомогти відрізнити сн-НKK від сс-НKK та р-НKK.	[26, 27].

Продовження таблиці 4

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
Панель: miR-498, miR-183, miR-205 та miR-31(↑)	Позитивна кореляція з онкоцитомою.	miR-498 (пов'язана з утворенням онкоцитомою-специфічної форми віментину, Vim3), miR-183 (пов'язана з ↑CO ₂), miR-205 та miR-31 (специфічні для діагностики доброякісної онкоцитомы).	[48].
Роль мікроРНК у виявленні уротеліальної карциноми верхніх відділів сечового тракту			
miR-155-5p, miR-15a-5p, miR-21-5p, miR-132-3p і miR-31-5p	Позитивна кореляція при уротеліальної карциноми верхніх відділів сечового тракту (усі $p < 0,001$) miR-21-5p (AUC = 0,900)	miR-21-5p найважливіший предиктор раку сечоводу (AUC = 0,900) і кандидат для ранньої діагностики раку сечоводу у пацієнтів з негативною цитологією сечі	[58]
miR-190 (=) miR-96 і miR-183 ↑	Позитивна кореляція ($p = 0,006$).	miR-96 та miR-183 ↑ у пацієнтів з раком сечоводу	[59]

Примітка. ДІ, довірчий інтервал; НКК, нирково-клітинна карцинома; ссНКК, світлоклітинна НКК; ch-НКК, хромофобна НКК; р-НКК, папілярна НКК; РНК, рибонуклеїнова кислота; AUC (Area Under the Curve), площа під ROC кривою; CO₂, вуглекислий газ; miR, мікроРНК; SN, чутливість; SP, специфічність; VEGF, фактор росту судинного ендотелію; Vim, віментин.

Дослідження [48–58] демонструють, що комбінації (панелі) декількох мікроРНК мають вищу діагностичну точність, ніж окремі маркери.

МікроРНК у онконефрологічних пацієнтів після трансплантації нирки. Окремий інтерес становить особливості зміни мікроРНК у реципієнтів трансплантованих нирок за наявності пухлинного процесу в їх організмі. У реципієнтів після трансплантації порушення регуляції мікроРНК може відображати як імунну активацію проти трансплантата, так і активація неопластичних процесів за умов застосування імуносупресії. Після трансплантації нирки орган зазнає множинних стресових впливів: ішемія-реперфузійне пошкодження, затримка функції трансплантата (ЗФТ), клітинне та антитіл-опосередковане відторгнення, хронічний інтерстиціальний фіброз [1, 20]. Паралельно, у частини реципієнтів через імуносупресію зростає ризик розвитку пухлин, зокрема НКК у власній нирці або в трансплантаті, а також активація неопластичних процесів в інших тканинах [65–67].

Аналіз досліджень [1, 20, 60–64] показав, що у перші години та доби після трансплантації зроста-

ють рівні miR-21-5p, miR-210-3p та miR-10a-5p, і miR-29a у сечі (як ранні предиктори ЗФТ), на тлі зниження miR-126-3p у плазмі. У разі відторгнення трансплантата у разі клітинного або антитіл-опосередкованого відторгнення трансплантата зростає рівень miR-155-5p (внаслідок активації M1-макрофагів і Т-клітин), miR-21-5p (як маркер фіброзу та активації IL-6/STAT3), miR-142-3p, miR-223 (маркери активації імунних клітин) та знижується рівень miR-29b. Хронічна дисфункція трансплантата супроводжується зниженням вмісту miR-126-3p, miR-29c та зростанням miR-21-5p, miR-155, як тригерів прогресуючого фіброзу. Найчастіше у реципієнтів ниркового трансплантата змінюються miR-21-5p, miR-155-5p, miR-210-3p, miR-10a, miR-29a, miR-126-3p, а у пацієнтів із пухлиною нирки характерні зміни включають ↑ miR-21, ↑ miR-155, ↑ miR-210, ↑ miR-200c, ↓ miR-30 сімейство, ↓ miR-126, ↓ miR-192/194 [1, 20, 60–67]. Спільні мікроРНК-профілі формують спільні ключові сигнатури, що відображають однакові механізми — гіпоксію, запалення, ЕМП, фіброз, тубулярний стрес (табл. 5).

Таблиця 5

Спільні мікроРНК профілі для реципієнтів після трансплантації та онкологічних хворих.

МікроРНК	Зміна у реципієнтів	Зміна у онкологічних	Спільний механізм
miR-21-5p	↑ ГПН, відторгнення, фіброз	↑ НКК, солідні пухлини	Запалення, TGF-β, фіброз
miR-155-5p	↑ відторгнення трансплантата	↑ НКК, ↑ метастази	NF-κB, імунна активація
miR-210-3p	↑ ішемія-реперфузія	↑ НКК (гіпоксія)	HIF-1α, гіпоксія
miR-126-3p	↓ у крові, ↑ у сечі	↓ у крові, ↑ у сечі	Мікросудинна дисфункція
miR-30a/c/e	↓ у крові, ↑ у сечі	↓ у крові, ↑ у сечі (ранні)	Тубулярний стрес, EMT

Продовження таблиці 5

МікроРНК	Зміна у реципієнтів	Зміна у онкологічних	Спільний механізм
miR-192-5p / miR-194-5p	↓ у крові при ЗФТ	↓ у НКК	Тубулярна диференціація
miR-200c/b	↑ у плазмі при ішемії-реперфузії	↑ у плазмі при НКК	ЕМТ, ангиогенез
miR-144-3p	↑ у плазмі / сечі при ОС	↑ при НКК та інших пухлинах	Nrf2/Keap1, ОС

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ЕМП, епітеліально-мезенхімальний перехід; ЗФТ, затримка функції трансплантата; НКК, нирково-клітинна карцинома; ОС, оксидативний стрес; HIF-1 α , фактор, індукований гіпоксією; miR, мікроРНК; Nrf2, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; TGF- β , трансформуючий фактор росту β .

Отже, у двох станах (трансплантат + пухлина) в організмі хворого активуються однакові сигнальні шляхи: гіпоксія, фіброз, NF- κ B-залежне запалення, мікросудинна дисфункція, ОС та ЕМП. Порівняння профілів мікроРНК показує, що трансплантат нирки та ниркова пухлина “ділять” спільну біологічну мову — мікроРНК-сигнатури стресу. Особливо це стосується: порушення мікроциркуляції (↓ miR-126), гіпоксії (↑ miR-210), тубулярної деструкції (↓ miR-30), імунної активації (↑ miR-155), фіброзу (↑ miR-21), втрати диференціації епітелію (↓ miR-192/194) [1, 20, 68].

Таким чином, профілі циркулюючих мікроРНК є перспективним неінвазивним інструментом для покращення онкологічного ведення хворих на трансплантацію нирок. У клінічних умовах їх можна використовувати в кількох ключових моментах: для ранньої діагностики, завдяки їхній здатності виявляти сигнали пухлини до появи клінічних або радіологічних доказів; для стратифікації ризику, виявлення пацієнтів, більш схильних до розвитку раку на претрансплантаційній або ранній післятрансплантаційній фазі та раннього виявлення рецидивів або нових пухлин.

МікроРНК — маркери нефротоксичності. У онкотерапії часто рівні мікро РНК змінюються у разі використання агентів з нефротоксичним потенціалом (наприклад, цисплатин, імунні інгібітори, таргетні засоби, антимікробні засоби, контрастні агенти). Також, визначення рівнів мікроРНК особливо перспективно у фармаконагляді (drug-

induced kidney injury), оскільки зміни їх рівнів дають змогу виявити раннє тубулярне пошкодження під час/після курсу токсичної хіміотерапії (наприклад, цисплатин). Так, численні дослідження виявили зміни мікроРНК (miR-21, miR-34a, miR-214-3p, miR-483-5p, miR-6805-5p тощо) у плазмі/сечі, які передують підвищенню креатиніну за умов формування цисплатин-індукованої нефротоксичності з наступним розвитком ГПН [1, 6, 7, 9, 10, 70, 71]. Мета-аналіз досліджень на щурах ідентифікував miR-192-5p в сечі як потенційного кандидата, специфічного саме для проксимальних каналців. Рівень miR-23a-3p був підвищений у клубочках та у сечі щурів, які отримували доксорубіцин. Панель мікроРНК сечі на основі мікроРНК з локалізацією в клубочках (наприклад, miR-23a-3p), проксимальних каналцях (наприклад, miR-192-5p), товстої висхідної гілки петлі Генле (наприклад, miRs-221-3p, -22-3p та -210-3p) та збірних трубочок (наприклад, miR-210-3p) може бути корисною для топограми та диференціації локалізації уражень нирок, зокрема, викликаних лікарськими засобами [39, 72]. Доведена участь miR-378 у цисплатин-індукованому ГПН [4] та показано, що miR-378 залучена до розвитку апоптозу, ОС, фіброзу. У моделі контраст-індукованої нефропатії констатували підвищення рівня miR-30a/30c/30e [2]. Проте необхідно зауважити, що жодна мікроРНК не є рутинно рекомендованою/затвердженою для моніторингу нефротоксичності протипухлинної терапії, однак найбільш обґрунтовані кандидати подані у таблиці 6.

Таблиця 6

МікроРНК — потенційні біомаркери для раннього виявлення та характеристики пошкодження нирок за умов застосування протипухлинної терапії у онконефрологічних пацієнтів

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
miR-210-3p	Маркер гіпоксії та пошкодження висхідної частини петлі Генле та збірних протоків.	Рівень ↑ за умов застосування цисплатину та доксорубіцину.	[2]
miR-21	Пов'язана з фіброгенезом, протизапальною регуляцією та апоптозом;	Цисплатин-індуковане ГПН/нефротоксичність.	[1, 6, 22, 43, 73]
miR-34a-5p	Показана роль у моделях цисплатин-індукованого ГПН.	Загальний індикатор токсичності.	[6]
miR-31a-5p та miR-205-5p	Специфічні для дистальних каналців та збірних протоків.	Маркер пошкоджень, спричинених амфотерицином В.	[74]

Продовження таблиці 6

МікроРНК	Характеристика	Застосування	Джерело
miR-30c-5p	Маркер токсичного стресу: показано, що маніпуляція miR-30c змінює пошкодження каналців.	↓ у разі цисплатин-індукованого пошкодження, ↑ у сечі як ранній маркер ГПН.	[37]
miR-6805-5p miR-122-5p: miR-15a-5p: miR-16-5p: miR-200c-3p:	Досліджуються для раннього виявлення пошкодження, спричиненого цисплатином.	Маркери цисплатин-індукованої нефротоксичності.	[69]
miR-214-3p	Пов'язана з посиленням ферроптозу через мішень GPX4 у цисплатин-індукованому ГПН.	Маркер цисплатин-індукованого ГПН.	[2]
miR-483-5p, miR-6805-5p	Індукується цисплатином; сприяє ОС, апоптозу каналцевих клітин (target GPX3)	Змінювалися після циклів цисплатину.	[69]
miR-21, miR-155, miR-192	Рівні зростають у разі хіміотерапії (цисплатин, карбоплатин, іфосфамід), що викликає ОС і апоптоз тубулярних клітин.	↑ у плазмі вже через 24 год після введення препарату.	[11]
miR-378	Рівні змінюються у разі застосування хіміотерапії, що викликає ОС і апоптоз тубулярних клітин.	Рівень у сечі корелює з виразністю пошкодження проксимальних каналців.	[4]
miR-126, miR-210	Маркери впливу таргетної терапії (інгібітори VEGF, тирозинкіназні інгібітори – сунітиніб, сорафеніб), порушення ниркової перфузії через судинну дисфункцію.	↓ асоційоване з ендотеліальним пошкодженням.	[75]
miR-155, miR-223	Відображають імунні механізми пошкодження. Маркер впливу імунотерапії (анти-PD-1/PD-L1, анти-CTLA-4), яка може індукувати аутоімунний інтерстиційний нефрит.	↑ miR-155 і miR-223 – маркерів імунної активації. miR-155 – маркер імунного пошкодження нирки при ICI-терапії.	[31, 32]
miR-375	Маркер клітинного пошкодження. Використовується для раннього виявлення та прогнозування нефротоксичності	Рівень miR-375 зростає в моделях цисплатинової нефротоксичності.	[76]
miR-192-5p, miR-30c-5p	Ранні маркери гострого пошкодження ниркових каналців. Їх рівні значно підвищуються в сечі вже через 2 години після ішемічного або токсичного впливу.	Для раннього виявлення та прогнозування нефротоксичності ліків.	[39]
miR-3168, miR-6125, miR-4718	Предиктори нефротоксичності, спричиненої цисплатином, у плазмі крові пацієнтів ще до початку лікування.	Виявляють пацієнтів із високим ризиком ГПН.	[77]
let-7g-5p, miR-93-5p, miR-191a-5p, miR-192-5p:	Високі концентрації у сечі після лікування цисплатином корелюють з тяжкістю пошкодження ниркових каналців.	Потенційні біомаркери нефротоксичності та пошкодження каналців.	[78]
miR-10a, miR-18a, miR-20a, miR-25, miR-26a, miR-29c, miR-34a, miR-106b, miR-107, miR-142-3p, miR-188-5p, miR-335, miR-489, miR-572, та miR-690:	Визначення рівня цих мікроРНК може допомогти диференціювати механізм пошкодження (апоптоз, фіброз, запалення).	Потенційні біомаркери нефротоксичності.	[48]

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ICI-терапія, інгібітори контрольних точок імунного відповіді, ОС, оксидативний стрес; GPX, Glutathione peroxidase; miR, мікроРНК; VEGF, фактор росту судинного ендотелію.

Отже, моніторинг нефротоксичності ліків з використанням мікроРНК дозволяє ідентифікувати пацієнтів з раннім ГПН, провести диференціацію

типу пошкодження (нефротоксичний чи інший) та корекцію терапії до розвитку тяжкого ГПН.

Діагностична значимість мікроРНК. Емпіричні дані останніх років підтверджують потенціал визначення мікро РНК як біомаркерів у кількох напрямках: (1) окремі циркулюючі або асоційовані з сечею мікроРНК корелюють із гострим тубулярним пошкодженням, включно з нефротоксичністю, спричиненою цисплатином; (2) визначення мікроРНК та екзосом- мікроРНК демонструють кращу діагностичну продуктивність; (3) у контексті НКК виділені специфічні сигнатури мікроРНК, що можуть допомагати у скринінгу,

стратифікації ризику та прогнозуванні відповіді на лікування. Однак більшість досліджень все ще мають обмеження щодо розмірів когорт пацієнтів, стандартизації преаналітичних процедур та незалежної валідації показників [1, 2, 3, 5, 12, 24, 27, 43, 49, 59, 72].

У сукупності описані вище дані дозволяють стверджувати, що профіль циркулюючих та сечових мікроРНК є чутливою та ранньою системою, що відображає відповіді нирок на будь-який тип стресу (табл. 7).

Таблиця 7

«Стресові» мікроРНК діагностично значимі для онконєфрологічних пацієнтів

Мікро РНК	Коротка біохімічна роль	Біологічний зразок	Тип стресу	Тип пошкодження	Рекомендований час/ таймінг вимірювань
miR-210	HIF-1α гіпоксія	Плазма/сеча	Гіпоксія	НКК	2–4 тижні
miR-21	Фіброз, PTEN↓	Плазма/сеча	Фіброз	НКК/ХХН	7–30 днів
miR-155	NF-κB, запалення	Плазма	Запалення	НКК	3–7 днів
miR-223	Імунна регуляція	Плазма	Запалення	ХХН/НКК	2–4 тижні
miR-29a/b/c	Антифіброз	Плазма/сеча	Фіброз	ХХН	1 раз/міс
miR-30a/c/e	Канальцевий некроз	Сеча/кров	ГПН	ГПН	0–48 год
miR-200a	ЕМП	Плазма	ЕМП	НКК	2–3 тижні
miR-125b	Апоптоз	Плазма	Апоптоз	ГПН/НКК	48 год + щотижня
miR-144	ОС	Плазма	ОС	НКК	2–4 тижні
miR-451	Гломерулярне пошкодження	Сеча	Гломерулярний стрес	ХХН+рак	1–2 тижні
miR-192-3p	Тубулярна регуляція	Плазма/сеча	Канальцевий стрес	ХХН	місячно
miR-93	Проліферація, VEGF	Плазма	Ангіогенез	НКК	2 тижні
miR-25	Антиапоптотичний	Плазма	Апоптоз	НКК	3 тижні
miR-374a	Пухлинний метаболізм	Плазма	Пухлина	НКК	2–3 тижні
miR-612	Інвазія/метастази	Плазма	Пухлинний стрес	НКК	2 тижні
miR-766	Антипроліферативна	Плазма	Пухлинний стрес	НКК	місячно
miR-501	Тубулярне пошкодження	Сеча	ГПН	ГПН	0–72 год
miR-423-5p	Метаболічний стрес	Плазма	ХХН/серце-нирка	ХХН+рак	4 тижні
miR-378a	Ангіогенез	Плазма	Гіпоксія	НКК	2 тижні
miR-7	EGFR-сигналізація	Плазма	Пухлинний стрес	НКК	2 тижні
miR-30d	Канальцевий стрес	Сеча	Ішемія /реперфузія	ГПН	0–48 год
miR-451b	Гломерулярна дисфункція	Сеча	Гломерулярний стрес	ХХН	1–2 тижні
miR-24	ОС	Плазма	ОС	ГПН	0–72 год

Продовження таблиці 7

Мікро РНК	Коротка біохімічна роль	Біологічний зразок	Тип стресу	Тип пошкодження	Рекомендований час/ таймінг вимірювань
miR-128	Пухлинна прогресія	Плазма	Пухлина	НKK	2 тижні
miR-652	Імунний дисбаланс	Плазма	Запалення	ХХН+онкологія	2–4 тижні
miR-130b	Метастатичний потенціал	Плазма	Пухлинний стрес	НKK	2 тижні
miR-138	Анти-ЕМП	Плазма	ЕМП	НKK	2–3 тижні
miR-205	Епітеліальна стабільність	Плазма	ЕМП	НKK	2–4 тижні

Примітка. ГПН, гостре пошкодження нирок; ЕМП, епітеліально-мезенхімальний перехід; ІСІ-терапія, інгібітори контрольних точок імунного відповіді, НKK, нирково-клітинна карцинома; ОС, оксидативний стрес; ХХН, хронічна хвороба нирок; EGFR-сигналізація, сигнальний шлях рецептора епідермального фактора росту; HIF-1 α , індукований гіпоксією фактор; miR, мікроРНК; Nrf2, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2. PTEN, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10; VEGF, фактор росту судинного ендотелію.

Отже, циркулюючі та сечові мікроРНК можна розглядати як біологічно обґрунтовані, високоспецифічні та технологічно доступні маркери пошкодження нирок. Проте необхідно враховувати, що усі вони мають лише дослідну підтримку як перспективні біомаркери пошкодження нирок. Хоча багато досліджень й підтверджують перспективність мікроРНК як біомаркерів пошкодження нирок, наразі немає достатньої кількості великих клінічних випробувань або офіційних настанов, що рекомендують конкретні порогові значення мікроРНК для діагностики, досі нестандартизовані платформи тестування в клінічних лабораторіях та відсутні керівництва щодо інтерпретації результатів відповідно до стадії та типу нефротоксичності. Перехід від дослідницького до практичного використання потребує підтвердження кореляції з клінічними результатами (наприклад, зміни рівнів мікроРНК та продовження ниркової функції або зменшення прогресування). На сьогодні моніторинг змін рівня мікроРНК може стати додатковим інструментом щодо раннього виявлення нефротоксичності протипухлинних засобів та оптимізації лікування, а їх подальше вивчення та стандартизація методик вимірювання можуть стати ключем до створення нових діагностичних панелей та алгоритмів ранньої

стратифікації ризику ураження нирок, оцінки його інтенсивності та прогнозу наслідків пошкодження нирок у онконеврологічних пацієнтів.

Висновок. МікроРНК – ранні, чутливі біомаркери пошкодження нирок. Вони важливі для диференціації типів пошкодження нирки та їх наслідків, розвитку первинних та вторинних нефропатій. У онконеврологічних хворих є додатковими складовими ранньої діагностики НKK, оцінки агресивності пухлин, моніторингу нефротоксичності застосування протипухлинної терапії (PD-1, CTLA-4, інгібіторів тирозинкінази, цисплатину), прогнозування рецидиву НKK трансплантованої нирки, диференційної діагностики відторгнення чи рецидиву пухлинного процесу.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Це дослідження не мало спеціального фінансування.

Інформація про внесок кожного учасника.

Л. Король: збір та систематизація даних, написання основного тексту.

М. Колесник: концептуалізація, коригування тексту та фінальне редагування рукопису.

І. Шуба: збір та систематизація даних.

Література (References):

1. Franczyk B, Gluba-Brzozka A, Olszewski R, Parolczyk M, Rysz-Gorzyńska M, Rysz J. miRNA biomarkers in renal disease. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(3):575–588. doi: 10.1007/s11255-021-02922-7.
2. Tsuji K, Nakanoh H, Fukushima K, Kitamura S, Wada J. MicroRNAs as biomarkers and therapeutic targets for acute kidney injury. *Diagnostics*. 2023;13(18):2893. doi: 10.3390/diagnostics13182893.
3. Schena FP, Serino G, Sallustio F. MicroRNAs in kidney diseases: new promising biomarkers for diagnosis and monitoring. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014; 29(4): 755–63. doi: 10.1093/ndt/gft223.
4. Liu Y, Shi S, Cheng T, Wang H, Wang H, Hu Y. The key role of miR378 in kidney diseases (Review). *Mol Med Rep*. 2025;31(4):101. doi: 10.3892/mmr.2025.13466.

5. Fan PC, Chen CC, Chen YC, Chang YS, Chu PH. MicroRNAs in acute kidney injury. *Hum Genomics*. 2016;8;10(1):29. doi: 10.1186/s40246-016-0085-z.
6. de Godoy Torso N, Pereira JKN, Visacri MB, Vasconcelos PENS, Loren P, Saavedra K, et al. Dysregulated MicroRNAs as Biomarkers or Therapeutic Targets in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12765. doi: 10.3390/ijms222312765.
7. Hashemi M, Mirdamadi MSA, Talebi Y, Khaniabad N, Banaei G, Daneii P, et al. Pre-clinical and clinical importance of miR-21 in human cancers: Tumorigenesis, therapy response, delivery approaches and targeting agents. *Pharmacol Res*. 2023;187:106568. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106568.
8. Roderburg C, Luedde T. Circulating microRNAs as markers of liver inflammation, fibrosis and cancer. *J. Hepatol*. 2014;61(6):1434–1437. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.017.
9. Koturbash I, Tolleson WH, Guo L, Yu D, Chen S, Hong H, et al. MicroRNAs as pharmacogenomic biomarkers for drug efficacy and drug safety assessment. *Biomark. Med*. 2015;9(11):1153–76. doi: 10.2217/bmm.15.89.
10. Loren P, Lugones Y, Saavedra N, Saavedra K, P ez I, Rodriguez N, et al. MicroRNAs Involved in Intrinsic Apoptotic Pathway during Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: Potential Use of Natural Products against DDP-Induced Apoptosis. *Biomolecules*. 2022;12(9):1206. doi: 10.3390/biom12091206 11.
11. Shihana F, Wong WKM, Joglekar MV, Mohamed F, Gawarammana IB, Isbister GK, et al. Urinary microRNAs as non-invasive biomarkers for toxic acute kidney injury in humans. *Sci Rep*. 2021;11(1): 9165. doi: 10.1038/s41598-021-87918-0.
12. Clementi A, Virzì GM, Ronco C, Monciino P, Zanella M. Urinary and Plasma miRNAs in the Early Detection of Acute Kidney Injury and Their Possible Role as Therapeutic Targets. *J Clin Med*. 2025;14(7):2306. doi: 10.3390/jcm14072306.
13. Zou YF, Zhang W. Role of microRNA in the detection, progression, and intervention of acute kidney injury. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(2):129–136. doi: 10.1177/1535370217749472.
14. Liu Y, Bi X, Xiong J, Han W, Xiao T, Xu X, et al. MicroRNA-34a Promotes Renal Fibrosis by Downregulation of Klotho in Tubular Epithelial Cells. *Mol Ther*. 2019;27(5):1051–65. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.02.009.
15. Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Hussien BM, Abdullah ST, Taheri M, Samadian M. A review on the role of mir-16-5p in the carcinogenesis. *Cancer Cell Int*. 2022; 22(1):342. doi: 10.1186/s12935-022-02754-0.
16. Yang Y, Razak SRA, Ismail IS, Ma Y, Yunus MA. Molecular mechanisms of miR-192 in cancer: a biomarker and therapeutic target. *Cancer Cell Int*. 2025;25(1):94. doi: 10.1186/s12935-025-03666-5.
17. Čugura T, Hauptman N, Jeruc J, Boštjančič E. Investigating the Relationship Between Long Non-Coding RNAs and miR-200 Family Expression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancers*. 2025;17 (19):3123. doi: 10.3390/cancers17193123.
18. Zhou RT, Luo XJ, Zhang XJR, Wu JF, Ni YR. The potential of miR-29 in modulating tumor angiogenesis: a comprehensive review. *Discov Onc*. 2025;16 (1):474. doi: 10.1007/s12672-025-02246-3.
19. Iacona JR, Lutz CS. miR-146a-5p: Expression, regulation, and functions in cancer. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2019;10(4):e1533. doi: 10.1002/wrna.1533.
20. Liu Z, Wang Y, Shu S, Cai J, Tang C, Dong Z. Non-coding RNAs in kidney injury and repair *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019; 317(2): 177–188. doi: 10.1152/ajpcell.00048.2019.
21. Ali DC, Merugu SB. A Potential Role of MicroRNA in the Renal Cancer and Its Tumor Microenvironment. *Ann Urol Oncol* 2025; 8(1): 30–39. doi: 10.32948/auo.2025.01.25.
22. Valencia-Cervantes J, Sierra-Vargas MP. Regulation of Cancer-Associated miRNAs Expression under Hypoxic Conditions. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2024;2024:5523283. doi: 10.1155/2024/5523283.
23. Dias F, Teixeira AL, Ferreira M, Adem B, Bastos N, Vieira J, Fernandes M, et al. Plasmatic miR-210, miR-221 and miR-1233 profile: potential liquid biopsies candidates for renal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(61):103315–26. doi: 10.18632/oncotarget.21733.
24. Tito C, De Falco E, Rosa P, Iaiza A, Fazi F, Petrozza V, Calogero A. Circulating microRNAs from the Molecular Mechanisms to Clinical Biomarkers: A Focus on the Clear Cell Renal Cell Carcinoma. 2021;12(8):1154. doi: 10.3390/genes12081154.
25. Zhang J, Zhao H, Gao Y, Zhang W. Secretory miRNAs as novel cancer biomarkers. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(1):32–43. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.03.001.
26. Savli TC, Kelten Talu EC, Yilmaz I, Baykal Koca S, Bolme Savli T, Narli Issin G, et al. Role of MicroRNA-21 and MicroRNA-210 Expression in the Diagnosis, Prognosis, and Metastatic Potential of Renal Cell Carcinoma Subtypes. *Preprints.org* 2025;2025102146. doi: 10.20944/preprints202510.2146.v1.
27. Bigagli E, Locatello LG, Di Stadio A, Maggiore G, Valdarnini F, Bambi F, et al. Extracellular vesicles miR-210 as a potential biomarker for diagnosis and survival prediction of oral squamous cell carcinoma patients. *J Oral Pathol Med*. 2022;5(4): 350–357. doi: 10.1111/jop.13263.

28. Li Z, Lu Y, Xiao Y, Lu Y. Upregulation of miR-21 expression is a valuable predictor of advanced clinicopathological features and poor prognosis in patients with renal cell carcinoma through the p53/p21/cyclin E2Bax/caspase-3 signaling pathway. *Oncology Reports*. 2017;37(3):1437-44. doi: 10.3892/or.2017.5402.
29. Yang X, Lei S, Long J, Liu X, Wu Q. MicroRNA-199a-5p inhibits tumor proliferation in melanoma by mediating HIF-1 α . *Mol Med Rep*. 2016;13(6):5241-7. doi: 10.3892/mmr.2016.5202.
30. Gao Y, Ma X, Yao Y, Li H, Fan Y, Zhang Y, et al. miR-155 regulates the proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells by targeting E2F2. *Oncotarget*. 2016;7(15):20324-37. doi: 10.18632/oncotarget.7951.
31. Soleimani M, Thi M, Janfaza S, Ozcan G, Mazurek S, Ozgun G, et al. Circulating microRNA-155-3p levels predicts response to first line immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2024;14(1):8603. doi: 10.1038/s41598-024-59337-4.
32. Shah JA, Khattak S, Rauf MA, Cai Y, Jin J. Potential Biomarkers of miR-371–373 Gene Cluster in Tumorigenesis. *Life*. 2021; 11(9):984. doi: 10.3390/life11090984.
33. Ho J, Kar HN, Rosen S, Dostal A, Gregory RI, Kreidberg JA. Podocyte-specific loss of functional microRNAs leads to rapid glomerular and tubular injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(11): 2069-75. doi: 10.1681/ASN.2008020162.
34. Li X, Yu HM. Overexpression of HOXA-AS2 inhibits inflammation and apoptosis in podocytes via sponging miRNA-302b-3p to upregulate TIMP3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(9):4963-70. doi: 10.26355/eurev_202005_21187.
35. Du Y, Liu P, Chen Z, He Y, Zhang B, Dai G, et al. PTEN improve renal fibrosis in vitro and in vivo through inhibiting FAK/AKT signaling pathway. *J Cell Biochem*. 2019;120(10):17887-97. doi: 10.1002/jcb.29057.
36. Li S, Jia Y, Xue M, Hu F, Zheng Z, Zhang S, et al. Inhibiting Rab27a in renal tubular epithelial cells attenuates the inflammation of diabetic kidney disease through the miR-26a-5p/CHAC1/NF-kB pathway. *Life Sci*. 2020;261:118347. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118347.
37. Brown N, Roman M, Miller D, Murphy G, Woźniak MJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of MicroRNA as Predictive Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Biomedicines*. 2024;12(8):1695. doi: 10.3390/biomedicines12081695.
38. Brandenburger T, Lorenzen JM. Diagnostic and Therapeutic Potential of microRNAs in Acute Kidney Injury. *Front Pharmacol*. 2020;11:657. doi: 10.3389/fphar.2020.00657.
39. Toruan MPL, Pranata R, Setianto BY, Haryana SM. The Role of MicroRNA in Contrast-Induced Nephropathy: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:4189621. doi: 10.1155/2020/4189621.
40. Chorley BN, Ellinger-Ziegelbauer H, Tackett M, Simutis FJ, Harrill AH, McDuffie J, et al. Urinary miRNA Biomarkers of Drug-Induced Kidney Injury and Their Site Specificity Within the Nephron. *Toxicol Sci*. 2021;180(1):1-16. doi: 10.1093/toxsci/kfaa181.
41. Liu LL, Li D, He YL, Zhou YZ, Gong SH, Wu LY, et al. miR-210 protects renal cell against hypoxia-induced apoptosis by targeting HIF-1 α . *Mol Med*. 2017;23:258-271. doi: 10.2119/molmed.2017.00013.
42. Lorenzen JM, Thum T. Circulating and Urinary microRNAs in Kidney Disease *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7 (9):1528–33. doi: 10.2215/CJN.01170212.
43. Garmaa G, Nagy R, Kôl T, To UND, Gergő D, Kleiner D, et al. Panel miRNAs are potential diagnostic markers for chronic kidney diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2024;25(1):261. doi: 10.1186/s12882-024-03702-y.
44. Li YF, Jing Y, Hao J, Frankfort NC, Zhou X, Shen B, et al. MicroRNA-21 in the pathogenesis of acute kidney injury. *Protein Cell*. 2013;4(11):813-9. doi: 10.1007/s13238-013-3085-y.
45. Li J, Ma L, Yu H, Yao Y, Xu Z, Lin W, et al. MicroRNAs as Potential Biomarkers for the Diagnosis of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:782561. doi: 10.3389/fmed.2021.782561.
46. Toraih EA, Ibrahim AT, Fawzy MS, Hussein MH, Al-Qahtani SAM, Shaalan AAM. MicroRNA-34a: A Key Regulator in the Hallmarks of Renal Cell Carcinoma. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3269379. doi: 10.1155/2017/3269379.
47. Nguyen TTP, Suman KH, Nguyen TB, Nguyen HT, Do DN. The Role of miR-29s in Human Cancers- An Update. *Biomedicines*. 2022;10(9):2121. doi: 10.3390/biomedicines10092121.
48. Magen I, Yacovzada N-S, Warren JD, Heller C, Swift I, Bobeva Y, et al. microRNA-based predictor for diagnosis of frontotemporal dementia Short title: miRNA biomarkers for FTD medRxiv 2022.5 preprint doi: 10.1101/2020.01.22.20018408.
49. Aveta A, Cilio S, Contieri R, Spina G, Napolitano L, Manfredi C, et al. Urinary MicroRNAs as Biomarkers of Urological Cancers: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10846. doi: 10.3390/ijms241310846.

50. *Cochetti G, Cari L, Maulà V, Cagnani R, Paladini A, Del Zingaro M, et al.* Validation in an Independent Cohort of MiR-122, MiR-1271, and MiR-15b as Urinary Biomarkers for the Potential Early Diagnosis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1112. doi: 10.3390/cancers14051112.
51. *Wang C, Ding M, Zhu YY, Hu J, Zhang C, Lu X, et al.* Circulating miR-200a is a novel molecular biomarker for early-stage renal cell carcinoma. *ExRNA*. 2019;1:25. doi: 10.1186/s41544-019-0023-z.
52. *Heinemann FG, Tolkach Y, Deng M, Schmidt D, Perner S, Kristiansen G, et al.* Serum miR-122-5p and miR-206 expression: non-invasive prognostic biomarkers for renal cell carcinoma. *Clin Epigenetics*. 2018;10:11. doi: 10.1186/s13148-018-0444-9.
53. *Wen Z, Li Y, Zhao Z, Li R, Li X, Lu C, et al.* A serum panel of three microRNAs may serve as possible biomarkers for kidney renal clear cell carcinoma. *Cancer Cell Int*. 2024;24(1):18. doi: 10.1186/s12935-023-03187-z.
54. *He T, Lu C, Gong W, Ge Z, Li R, Li X, et al.* miRNA-27b-3p, let-7f-5p and miRNA-142-5p can be Used in a Novel Serum Diagnostic Panel for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(5):186. doi: 10.31083/j.fbl2905186.
55. *Li R, Chen W, Lu C, Li X, Chen X, Huang G, et al.* A four-microRNA panel in serum may serve as potential biomarker for renal cell carcinoma diagnosis. *Front Oncol*. 2023;12:1076303. doi: 10.3389/fonc.2022.1076303.
56. *Lin S, Li X, Ge Z, Chen W, Li Y, Zhang P, et al.* A panel of three serum microRNAs as a potential diagnostic biomarker for renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2025;15(1):18135. doi: 10.1038/s41598-025-01225-6.
57. *Song S, Long M, Yu G, Cheng Y, Yang Q, Liu J, et al.* Urinary exosome miR-30c-5p as a biomarker of clear cell renal cell carcinoma that inhibits progression by targeting HSPA5. *J Cell Mol Med*. 2019;23(10):6755-65. doi: 10.1111/jcmm.14553.
58. *Matsuzaki K, Fujita K, Jingushi K, Kawashima A, Ujiike T, Nagahara A, et al.* MiR-21-5p in urinary extracellular vesicles is a novel biomarker of urothelial carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8:24668-78. doi: 10.18632/oncotarget.14969.
59. *Cochetti G, Guadagni L, Paladini A, Russo M, La Mura R, Vitale A, et al.* An Evaluation of Serum miRNA in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Cancers*. 2025;17(5):816. doi: 10.3390/cancers17050816.
60. *Chen Y-J, Hsu C-T, Tsai S-F, Chen C-H.* Association between Circulating MicroRNAs (miR-21-5p, miR-20a-5p, miR-29b-3p, miR-126-3p and miR-101-3p) and Chronic Allograft Dysfunction in Renal Transplant Recipients. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12253. doi: 10.3390/ijms232012253.
61. *Khalid U, Newbury LJ, Simpson K, Jenkins RH, Bowen T, Bates L, et al.* A urinary microRNA panel that is an early predictive biomarker of delayed graft function following kidney transplantation. *Sci Rep*. 2019;9(1):3584. doi: 10.1038/s41598-019-38642-3.
62. *Simeoni M, Tufano R, Grandinetti V, Cossu AM, Alfieri C, Pollastro R, et al.* MicroRNA signatures of cancer risk in kidney transplant patients: insights from the COMETA study. *J Transl Med*. 2025;23(1):1053. doi: 10.1186/s12967-025-07030-z.
63. *Seo J-W, Lee YH, Tae DH, Kim YG, Moon J-Y, Jung SW, et al.* Development and validation of urinary exosomal microRNA biomarkers for the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients. *Front Immunol*. 2023;14:1190576. doi: 10.3389/fimmu.2023.1190576.
64. *Nagy P, Pócsi M, Fejes Z, Bidiga L, Szabó E, Balogh O, et al.* Investigation of Circulating MicroRNA Levels in Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2022;54(9):2570-77. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.10.044.
65. *Mese M, Parmaksiz E.* Malignancies in renal transplant recipients: A retrospective single-center descriptive study. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2021;4(72):44-52. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.06.
66. *Karami S, Yanik EL, Moore LE, Pfeiffer RM, Copeland G, Gonsalves L, et al.* Risk of Renal Cell Carcinoma Among Kidney Transplant Recipients in the United States. *Am J Transplant*. 2016;16(12):3479-89. doi: 10.1111/ajt.13862.
67. *Sapir-Pichhadze R, Laprise C, Beauchamp M-E, Kaouache M, Zhang X, Della Vecchia A, et al.* Immunosuppression and cancer risk in kidney transplant recipients: A retrospective cohort study. *Int J Cancer*. 2024;154(12):2043-53. doi: 10.1002/ijc.34875.
68. *Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF, et al.* Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J Clin Med*. 2020;9(1):253. doi: 10.3390/jcm9010253.
69. *Torso NG, Quintanilha JCF, Cursino MA, Pincinato EC, Loren P, Salazar LA, et al.* miR-6805-5p as a biomarker of cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with head and neck cancer. *Front Pharmacol*. 2023;14:1275238. doi: 10.3389/fphar.2023.1275238.

70. *van der Vorst MJDL, Neeffes ECW, Toffoli EC, Oosterling-Jansen JEW, Vergeer MR, Leemans CR, et al.* Incidence and risk factors for acute kidney injury in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation with high-dose cisplatin. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1066. doi: 10.1186/s12885-019-6233-9.
71. *Tang C, Livingston MJ, Safirstein R, Dong Z.* Cisplatin nephrotoxicity: new insights and therapeutic implications. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(1):53-72. doi: 10.1038/s41581-022-00631-7.
72. *McSweeney KR, Gadanec LK, Qaradakhi T, Ali BA, Zulli A, Apostolopoulos V.* Mechanisms of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury: Pathological Mechanisms, Pharmacological Interventions, and Genetic Mitigations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1572. doi: 10.3390/cancers13071572.
73. *Larrue R, Fellah S, Van der Hauwaert C, Hennino M-F, Perrais M, Lionet A, et al.* The Versatile Role of miR-21 in Renal Homeostasis and Diseases. *Cells*. 2022;11(21):3525. doi: 10.3390/cells11213525.
74. *Adedeji AO, Tackett MR, Tejada G, McDuffie JE.* Investigation of urinary miRNA profile changes in amphotericin B-induced nephrotoxicity in C57BL/6 mouse, Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. *Toxicol Sci*. 2025;205(1):53-64. doi: 10.1093/toxsci/kfaf029.
75. *Abdul Manap AS, Wisham AA, Wong FW, Ahmad Najmi HR, Ng ZF, Diba RS.* Mapping the function of MicroRNAs as a critical regulator of tumor-immune cell communication in breast cancer and potential treatment strategies. *Front. Cell Dev Biol*. 2024;12:1390704. doi: 10.3389/fcell.2024.1390704.
76. *Wei J, Lu Y, Wang R, Xu X, Liu Q, He S, et al.* MicroRNA-375: potential cancer suppressor and therapeutic drug. *Biosci Rep*. 2021;41(9):BSR20211494. doi: 10.1042/BSR20211494.
77. *Quintanilha JCF, Cursino MA, Borges JB, Torso NG, Bastos LB, Oliveira JM, et al.* MiR-3168, miR-6125, and miR-4718 as potential predictors of cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with head and neck cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):575. doi: 10.1186/s12885-021-08317-2.
78. *Kanki M, Moriguchi A, Sasaki D, Mitori H, Yamada A, Unami A, Miyamae Y.* Identification of urinary miRNA biomarkers for detecting cisplatin-induced proximal tubular injury in rats. *Toxicology*. 2014;324:158-68. doi: 10.1016/j.tox.2014.05.004.



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.1(89).2026.10

Vira V. Zlatkina¹, Andriy O. Nesen², Nadiia V. Demikhova^{3,4}

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the context of cardiorenal-metabolic comorbidity. Part 2: Metabolomic aspects of nephroprotection

¹V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

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

³Sumy State University, Sumy, Ukraine

⁴Tallinn 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 2: Metabolomic aspects of nephroprotection. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;1(89):94-100. doi: 10.31450/ukrjnd.9(89).2026.10.

Abstract. *The article is the second part of a review series devoted to metabolomic aspects of nephroprotection in cardiorenal-metabolic comorbidity and the pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. Cardiorenal-metabolic syndrome, which integrates hypertension, type 2 diabetes mellitus, ischemic heart disease, and obesity, represents a pathological continuum associated with a high risk of chronic kidney disease (CKD) progression and cardiovascular events. Although SGLT2 inhibitors have fundamentally changed the organ-protective paradigm, clinical response remains heterogeneous, underscoring the need for predictive tools and personalized strategies. This review summarizes current clinical, experimental, and metabolomic evidence regarding the mechanisms underlying SGLT2 inhibitor-mediated nephroprotection. Patients with CKD in the setting of metabolic comorbidity demonstrate a characteristic metabolomic profile marked by mitochondrial dysfunction, impaired energy metabolism, accumulation of branched-chain amino acids, dysregulation of tricarboxylic acid cycle intermediates, oxidative stress, and chronic inflammation. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is highlighted as a marker of DNA damage associated with albuminuria and glomerular filtration rate decline. SGLT2 inhibitors induce metabolic reprogramming toward more energy-efficient substrate utilization, restore mitochondrial bioenergetics, reduce renal hypoxia, and modulate lipidomic and inflammatory pathways. Identified metabolomic shifts correlate with regression of albuminuria and improved cardiovascular outcomes. Emerging data on biomarker panels, SLC5A2 genetic variants, and epigenetic mechanisms further support the concept of precision nephroprotection. Metabolomics is therefore evolving from a research tool into a promising clinical approach for patient stratification within the cardiorenal-metabolic continuum.*

Keywords: SGLT2 inhibitors; cardiorenal-metabolic syndrome; chronic kidney disease; metabolomics; nephroprotection; precision medicine.

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

© Vira V. Zlatkina, Andriy O. Nesen, Nadiia V. Demikhova, 2026.

Correspondence should be addressed to Vira V. Zlatkina: v.zlatkina@karazin.ua

Article history:

Received November 15, 2025

Received in revised form
January 20, 2026

Accepted January 23, 2026



© Златкіна В. В., Несен А. О., Деміхова Н. В., 2026

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

Віра Владиславівна Златкіна¹, Андрій Олексійович Несен², Надія Володимирівна Деміхова^{3,4}

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу в контексті кардіоренально-метаболічної коморбідності. Частина 2: метаболомічні аспекти нефропротекції

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна²Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», Харків, Україна³Сумський державний університет, м. Суми, Україна⁴Талліннський технологічний університет, м. Таллінн, Естонія

Резюме. Робота є другою частиною серії оглядів, присвячених метаболомічним аспектам нефропротекції в умовах кардіоренально-метаболічної коморбідності та плейотропним ефектам інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (iSGLT2). Кардіоренально-метаболічний синдром, що об'єднує артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2-го типу, ішемічну хворобу серця та ожиріння, формує патологічний континуум із високим ризиком прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) і серцево-судинних подій. Незважаючи на суттєву органопротективну ефективність iSGLT2, клінічна відповідь є гетерогенною, що зумовлює потребу в персоналізованих підходах. У цьому огляді узагальнено сучасні клінічні, експериментальні та метаболомічні дані щодо механізмів нефропротекції, опосередкованої iSGLT2. Пацієнти з ХХН на тлі метаболічної коморбідності мають характерний метаболомічний профіль із ознаками мітохондріальної дисфункції, енергетичного дефіциту, накопичення амінокислот із розгалуженим бічним ланцюгом, дисрегуляції циклу трикарбонових кислот, оксидативного стресу та хронічного запалення. Рівень 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі розглядається як маркер ушкодження ДНК, асоційований із альбумінурією та зниженням швидкості клубочкової фільтрації. iSGLT2 індукують метаболічне перепрограмування з відновленням мітохондріальної біоенергетики, зменшенням ниркової гіпоксії та модифікацією ліпідного й запального профілю. Виявлені метаболомічні зсуви корелюють із регресом альбумінурії та покращенням серцево-судинних результатів. Дані щодо панелей біомаркерів, генетичних варіантів SLC5A2 та епігенетичних механізмів підтверджують перспективність персоналізованої нефропротекції. Метаболоміка розглядається як потенційний клінічний інструмент стратифікації пацієнтів у межах кардіоренально-метаболічного континууму.

Ключові слова: інгібітори SGLT2; кардіоренально-метаболічний синдром; хронічна хвороба нирок; метаболоміка; нефропротекція; персоналізована медицина.

Вступ. Тягар неінфекційних захворювань продовжує зростати в усьому світі, причому кардіоренально-метаболічний (КРМ) синдром є епіцентром цієї кризи [1]. Цей синдром, який являє собою патологічний континуум, що об'єднує артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), ішемічну хворобу серця (ІХС) та ожиріння, формує так званий смертельний квартет [2, 3]. Ураження нирок (хронічна хвороба нирок, ХХН) у цьому контексті є не просто ускладненням, а невід'ємним компонентом та потужним предиктором загальної серцево-судинної (СС) смертності [4].

Протягом десятиліть нефропротективну стратегію було зосереджено переважно на блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Однак поява інгібіто-

рів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (англ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, iSGLT2) — дапагліфлозину, емпагліфлозину, канагліфлозину — змінила парадигму лікування [5, 6]. Ці препарати продемонстрували здатність не лише контролювати глікемію, але й суттєво сповільнювати прогресування ниркової недостатності та знижувати серцево-судинну смертність незалежно від наявності діабету [7–9] yet standardized clinical guidelines for managing this transition remain lacking. Recent studies suggest that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i). Проте, незважаючи на досягнення на популяційному рівні, у клінічній практиці існує проблема гетерогенності відповіді. Не всі пацієнти реагують однаково; існує варіабельність у ступені зниження альбумінурії та уповільненні падіння швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Сучасні настанови рекомендують iSGLT2 для дуже широких категорій пацієнтів (наприклад, згідно KDIGO рекомендують ініціацію за ШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² [10]), що є виправданим, але не дає інструментів для персоналізації.

Віра Златкіна
v.zlatkina@karazin.ua

Серед низки питань, які постають у клінічній практиці, актуальними є визначення пацієнтів, які отримають максимальну користь; способи прогнозування відповіді до початку лікування або на ранніх етапах тощо. Відповіді на них лежать поза межами традиційних клінічних маркерів і вимагають глибшого розуміння плейотропних механізмів дії iSGLT2. Ці препарати є не просто глюкозуричними агентами; вони є потужними метаболічними модуляторами [11–13].

Для того, щоб дослідити ці складні плейотропні механізми, недостатньо традиційних підходів, які фокусуються на одному біомаркері чи сигнальному шляху. Необхідним є надання глобальної системної картини метаболічних змін в організмі. Одним з визначних підходів до цього є метаболоміка — галузь системної біології, у рамках якої здійснюють кількісний аналіз усього набору низькомолекулярних метаболітів (метаболому) в біологічних зразках [14]. Метаболом є кінцевим продуктом взаємодії геному, транскриптому, протеому та факторів зовнішнього середовища, що робить його найближчим до клінічного фенотипу [15]. Аналіз відповідних змін дає змогу сформулювати нові гіпотези щодо молекулярних механізмів органопroteкції та виявити потенційні біомаркери для прогнозування відповіді на лікування.

Мета огляду — систематизувати та критично узагальнити сучасні метаболомічні дані щодо iSGLT2 у контексті нефропротекції за кардіоренальної метаболічної коморбідності та окреслити перспективи персоналізації терапії.

Метаболоміка як інструмент дослідження кардіоренально-метаболічного континууму. Цей огляд є другою частиною серії оглядів, присвячених метаболомічним аспектам нефропротекції в умовах кардіоренально-метаболічної коморбідності та плейотропним ефектам iSGLT2. Попередній було присвячено основам патофізіології та ключовим клінічним дослідженням [16]. У ньому було показано, що результати знакових досліджень, таких як DAPA-CKD [17, 18] та EMPA-KIDNEY [19, 20], продемонстрували безпрецедентне зниження ризику прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) та СС-подій, причому ці переваги поширювалися на пацієнтів як з ЦД2, так і без нього. Це призвело до швидкої імплементації iSGLT2 як терапії першої лінії в усіх провідних міжнародних настановах, включаючи Ініціативу щодо якості результатів лікування ниркових захворювань (англ. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) [21, 22]; Ініціативу із поліпшення глобальних результатів захворювань нирок (англ. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) [10, 23], рекомендації Європейського товариства кардіологів (англ. European Society of Cardiology, ESC) [24, 25] та Американської асоціації діабету (англ. American Diabetes Association, ADA) [26, 27].

Застосування метаболоміки з використанням таких платформ, як рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією (англ. liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) та ядерно-магнітнорезонансна спектроскопія (англ. nuclear magnetic resonance, NMR), дозволяє ідентифікувати унікальні «метаболомічні підписи» відповіді на терапію [28, 29], виявляючи зміни в сотнях метаболітів, які належать до різних біохімічних шляхів — вуглеводного, ліпідного, амінокислотного обміну, кетогенезу та циклу трикарбонових кислот [30].

Метаболоміка дозволяє ідентифікувати специфічні біомаркери («метаболічні підписи»), які відображають фізіологічний стан клітини. У контексті дії SGLT2 аналізують зміни в плазмі та сечі, які охоплюють ліпідний обмін (ацилкарнітини, фосфоліпіди), амінокислотний профіль (амінокислоти з розгалуженим бічним ланцюгом (BCAA), триптофан) та енергетичні субстрати (кетонові тіла, інтермедіати циклу Кребса) [31].

Базовий метаболомічний профіль пацієнтів із ХХН у межах кардіоренально-метаболічного континууму. Пацієнти з ХХН на тлі ЦД2 та коморбідних станів (ожиріння, АГ) ще до призначення інгібіторів SGLT2 демонструють специфічний метаболічний профіль, який можна охарактеризувати як стан «енергетичного голоду» та «мітохондріального блоку». Ключові характеристики базового профілю включають накопичення BCAA, дисфункцію циклу трикарбонових кислот (ЦТК), уремичні токсини та запалення, окисний стрес тощо.

Підвищені рівні BCAA (лейцин, ізолейцин, валін) у плазмі є маркером інсулінорезистентності та порушеного катаболізму в нирках. У нормі нирки активно утилізують BCAA; їхнє накопичення свідчить про дисфункцію проксимальних каналів [32].

Виявляють накопичення інтермедіатів (сукцинату, фумарату) у тканині нирок та сечі, що вказує на блокування окисного фосфорилування та перехід на гліколіз (ефект Варбурга), який є менш енергоєфективним і сприяє фіброзу [31].

Підвищені рівні триптофану та його метаболітів (кінуреніну), а також зниження рівня аргініну та цитруліну свідчать про ендотеліальну дисфункцію та хронічне запалення [33, 34].

Високі базові рівні 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину (8-OHdG) у сечі корелюють з мікроальбумінурією та слугують предиктором швидкого зниження ШКФ [34–36].

Застосування iSGLT2 ініціює системні метаболічні зміни, які виходять далеко за межі глюкозурії. Цей процес, відомий як гіпотеза «економного субстрату», полягає у переході організму на використання більш ефективних джерел енергії. Результати дослідження EmDia продемонстрували, що терапія емпагліфлозином призводить до специфічних змін

у профілі лізофосфатидилхолінів (LPC). Підвищення рівня ненасичених LPC корелює зі зменшенням жорсткості судин та покращенням функції ендотелію, що є важливим для пацієнтів з коморбідною АГ та ЦД2 [37].

Метаболічне перепрограмування під впливом SGLT2-інгібіторів. Метаболічні зміни під впливом iSGLT2 не є лише епіфеноменами, а безпосередньо корелюють з клінічними наслідками, що підтверджується даними досліджень CREDENCE, DAPA-CKD та EMPA-KIDNEY [16, 31].

Застосування iSGLT2 сприяють регресу альбумінурії. Зниження рівня сукцинату та підвищення цитрату в сечі має сильну зворотну кореляцію зі співвідношенням альбумін/креатинін (UACR). Це свідчить про те, що відновлення мітохондріальної функції подоцитів та каналців безпосередньо зменшує протеїнурію [38]. Підвищення рівня еритропоєтину та гематокриту (внаслідок зменшення ниркової гіпоксії) є незалежним предиктором збереження ниркової функції. Метаболічно це пов'язано зі зменшенням споживання кисню Na^+/K^+ -АТФазою в проксимальних каналцях [39]. Динамічне зниження рівня 8-OHdG на фоні терапії є потужним предиктором зменшення серцево-судинних подій (MACE) та госпіталізацій з приводу серцевої недостатності [16].

Незважаючи на доведену ефективність, частина пацієнтів (близько 30–40 %) демонструє субоптимальну відповідь на терапію iSGLT2. Ідентифікація таких пацієнтів є важливою для персоналізації лікування. Ідентифіковано специфічну панель з чотирьох біомаркерів у плазмі крові, які прогнозують відсутність відповіді на канагліфлозин [40]. Це, зокрема, рецептор фактора некрозу пухлин 1 (TNFR1) маркер активації шляху TNF- α , що свідчить про активне запалення; бета субодиниця меприну А (MEP1B), фермент, що бере участь у ремоделюванні матриксу та запаленні; WAP-домен із чотирма дисульфідними зв'язками 2 (WFDC2) та рецептор інтерлейкіну-1 типу 1 (IL-1RT1).

Пацієнти з високими базовими рівнями цих маркерів мають «молекулярно закріплене» пошкодження нирок, яке є резистентним до гемодинамічних та метаболічних ефектів iSGLT2. У цій групі зниження ризику ниркових подій було мінімальним (-3,3 %), тоді як у «респондерів» воно сягало -27,8 % [40]. Це вказує на необхідність ранньої інтенсифікації терапії (наприклад, додавання агоністів GLP-1 або фінеренону) у таких пацієнтів.

Фармакогенетичні та епігенетичні механізми. Ген SLC5A2 кодує білок-транспортер SGLT2. Генетичні варіації в цьому гені можуть модулювати ефективність препаратів. Рідкісні варіанти SLC5A2 викликають сімейну ниркову глюкозурію. Носії цих варіантів можуть мати змінену фармакодинаміку інгібіторів SGLT2, оскільки

«мішені-транспортери» для них вже частково неактивні [41]. Підтверджено причинний зв'язок між генетично детермінованим зниженням рівня HbA1c (через варіанти SLC5A2) та збереженням ШКФ [42]. Поліморфізм rs3813008 гена SLC5A2 асоціюється з різною клінічною відповіддю на дапагліфлозин у пацієнтів із серцевою недостатністю, впливаючи на ризик смертності та госпіталізації [43].

Нещодавно розкрито новий епігенетичний механізм дії iSGLT2 [44]. Блокада SGLT2 спричиняє накопичення S-аденозилметіоніну (SAM) у клітинах проксимальних каналців. У свою чергу, SAM виступає донором метильних груп для ферментів, які здійснюють триметилування гістоно H3 (H3K27me3). Це призводить до ущільнення хроматину в ділянках прозапальних генів (шлях NF- κ B), пригнічуючи їхню експресію. Цей механізм пояснює потужну протизапальну дію препаратів, яка не залежить від зниження рівня глюкози, і є особливо важливим для пацієнтів з нормоглікемією.

Перспективи мульти-оміксної стратифікації. Інтеграція дослідницьких перспектив дозволяє розглянути нирку не просто як орган екскреції, а як центральний метаболічний регулятор гомеостазу організму. Згідно з цією концепцією, прогресування ниркової дисфункції за KPM синдромом є наслідком не лише гемодинамічних порушень, а й глибокого енергетичного дефіциту та метаболічної ригідності клітин ниркових каналців. Відповідно, нефропротективний ефект iSGLT2 можна інтерпретувати як результат «метаболічного розвантаження» та відновлення біоенергетичної ефективності на клітинному рівні [25].

Висновки:

1. Інгібітори SGLT2 трансформували лікування кардіо-ренально-метаболічного синдрому і зайняли пріоритетне місце у всіх ключових клінічних настановах.
2. Ключем до розуміння потужних плейотропних ефектів інгібіторів SGLT2 є глибоке метаболічне перепрограмування, яке вони індукують в організмі.
3. Метаболіка як інструмент системної біології дозволила розшифрувати цей унікальний метаболічний підпис, що лежить в основі органопротекції.
4. З суто дослідницького інструменту метаболіка перетворюється на потенційний клінічний інструмент для персоналізації.
5. Перспективи подальших досліджень полягають у мульти-омікській стратифікації, де поєднання геноміки, базових метаболітів та ранніх метаболічних зсувів дозволить ідентифікувати підтипи пацієнтів та максимізувати нефропротективний потенціал цієї терапії.

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.

Література (References):

1. Handelsman Y. Diabetes, cardiorenal, and metabolic multispecialty practice recommendations and early intensive management of cardio-renal-metabolic disease. *Am J Manag Care.* 2024;30(10 Suppl):189-96. doi: 10.37765/ajmc.2024.89671.
2. Kittelson KS, Junior AG, Fillmore N, da Silva Gomes R. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome - An integrative review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2024;87:26-36. doi: 10.1016/j.pcad.2024.10.012.
3. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):195. doi: 10.1186/s12933-023-01937-x.
4. Vecchio LD, Peiti S, Bella GP, Locatelli F, Vecchio LD, Peiti S, et al. SGLT2 Inhibitors in Glomerulonephritis: Beyond Nephroprotection? *J Clin Med.* 2025;14(10):3533. doi: 10.3390/jcm14103533.
5. Gao FM, Ali AS, Bellomo R, Gaca M, Lecamwasam A, Churilov L, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Safety and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use in Hospitalized Patients. *Diabetes Care.* 2024;47(12):2275-90. doi: 10.2337/dc24-0946.
6. Siddiqui R, Obi Y, Dossabhoy NR, Shaft T. Is There a Role for SGLT2 Inhibitors in Patients with End-Stage Kidney Disease? *Curr Hypertens Rep.* 2024;26(12):463-74. doi: 10.1007/s11906-024-01314-3.
7. Martínez-Rojas MÁ, Bobadilla NA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a novel approach to prevent the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2025;34(5):433-9. doi: 10.1097/MNH.0000000000001080.
8. Tsai Y-C, Huang J-C, Yu P-S, Kuo M-C, Wu L-Y, Chang W-A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors ameliorate glutathione cysteine ligase modifier-mediated oxidative stress and subsequent ferroptosis in proximal tubules of diabetic kidney disease. *Redox Rep.* 2025;30(1):2528334. doi: 10.1080/13510002.2025.2528334.
9. Bae JH. 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.
10. 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.
11. Wu Q, Zhang J, Zhang F, Li D. SGLT2 inhibitors as metabolic modulators: beyond glycemic control in type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1601633. doi: 10.3389/fendo.2025.1601633.
12. Clark-ElSayed A, Ellington AD, Marcotte EM. Moving towards sequencing-based metabolomics. *Trends Genet.* 2025;41(7):554-55. doi: 10.1016/j.tig.2025.04.006.
13. Vo D-K, Trinh KTL. Emerging Biomarkers in Metabolomics: Advancements in Precision Health and Disease Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):13190. doi: 10.3390/ijms252313190.
14. Annual report 2022-23. New Delhi: Ministry of Science & Technology. Government of India. [Internet].2023:240 p. Available from: <https://dbtindia.gov.in/sites/default/files/Final%20Annual%20Report%20English%202022-23.pdf>.
15. Karakas E, Bulut M, Fernie A. Metabolome guided treasure hunt - learning from metabolic diversity. *J Plant Physiol.*2025;309:154494. doi: 10.1016/j.jplph.2025.154494.
16. Zlatkina VV, Nesen AO, Demikhova NV. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the context of cardiorenal-metabolic comorbidity. Part 1: Pathophysiology and key clinical studies. *Ukr J Nephrol Dial.* 2025;4[88]:88-97. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.10.
17. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With

- Chronic Kidney Disease. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 June. Report No.: NCT03036150. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036150>.
18. 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.
 19. 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; 2025 June. Report No.: NCT03594110. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03594110>.
 20. 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.
 21. Mottl AK, Nicholas SB. KDOQI Commentary on the KDIGO 2022 Update to the Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(3):277–87. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.09.003.
 22. Navaneethan SD, Bansal N, Cavanaugh KL, Chang A, Crowley S, Delgado C, et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2025;85(2):135–76. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.08.003.
 23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):128. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
 24. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozoglu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359–4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
 25. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
 26. Summary of revisions: Standards of care in diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 2024;48(Supplement 1):S6–13. doi: 10.2337/dc25-SREV.
 27. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement 1):S6–12. doi: 10.2337/dc26-SREV.
 28. Li J, Yu Y, Sun Y, Fu Y, Shen W, Cai L, et al. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics with machine learning for predicting progression from pre-diabetes to diabetes. *Elife*. 2024;13:RP98709. doi: 10.7554/eLife.98709.
 29. Setoyama D, Han D, Tian J, Lee HY, Shin HS, Nga HT, et al. Comparative Analysis of Primary Sarcopenia and End-Stage Renal Disease-Related Muscle Wasting Using Multi-Omics Approaches. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2025;16(2):e13749. doi: 10.1002/jcsm.13749.
 30. Theodorakis N, Nikolaou M. From cardiovascular-kidney-metabolic syndrome to cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome: Proposing an expanded framework. *Biomolecules*. 2025;15(2):213. doi: 10.3390/biom15020213.
 31. Kyriakidou A, Koufakis T, Gika H, Kotsa K. Metabolomics Insights into the Benefits of SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacol*. 2025;17:253–67. doi: 10.2147/CPAA.S497906.
 32. Sakamoto M, Hasuzawa N, Wang L, Tashiro K, Kitamura M, Iwata S, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors-but not insulin-enhance renal branched-chain amino acid catabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1706838. doi: 10.3389/fendo.2025.1706838.
 33. Mulder S, Hammarstedt A, Nagaraj SB, Nair V, Ju W, Hedberg J, et al. A metabolomics-based molecular pathway analysis of how the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin may slow kidney function decline in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(7):1157–66. doi: 10.1111/dom.14018.
 34. Zlatkina V, Karaya O, Yarmish N, Shalimova A. Trigger mechanisms in insulin resistance and diabetes mellitus development. *VP*. 2019;3(1):7. doi: 10.20517/2574-1209.2019.03.
 35. 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.

36. Demikhova N, Kuts L, Bokova S, Merisalu E, Vlasenko O. Diagnostic and therapeutic potential of interleukin-37 in kidney diseases: A mini-review. *Ukr J Nephrol Dial.* 2025;2(86):90-7. doi: 10.31450/ukrjnd.2(86).2025.09.
37. Bauer KI, Baker D, Lerner R, Koeck T, Buch G, Fischer Z, et al. Effect of Empagliflozin on the plasma lipidome in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the EmDia clinical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):359. doi: 10.1186/s12933-025-02916-0.
38. Mulder S, Hammarstedt A, Nagaraj SB, Nair V, Ju W, Hedberg J, et al. A metabolomics-based molecular pathway analysis of how the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin may slow kidney function decline in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(7):1157–66. doi: 10.1111/dom.14018.
39. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 2021;83:503-28. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920.
40. Oladimeji E. Diabetic Kidney Disease: Biomarkers May Predict SGLT2 Inhibitor Response. [Internet]. 2025. Available from: <https://www.medcentral.com/nephrology/diabetic-kidney-disease-biomarkers-may-predict-sgtl2-inhibitor-response>.
41. Allaire P, Fox J, Kitchner T, Gabor R, Folz C, Bettadahalli S, et al. Familial Renal Glucosuria and Potential Pharmacogenetic Impact on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Kidney360.* 2025;6[4]:521-30. doi: 10.34067/KID.0000000621.
42. Liu G. Assessment of the effect of the SLC5A2 gene on eGFR: a Mendelian randomization study of drug targets for the nephroprotective effect of sodium-glucose cotransporter protein 2 inhibition. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1418575. doi: 10.3389/fendo.2024.1418575.
43. Abou Warda AE, Flohr RM, Sarhan RM, Salem MN, Salem HF, Moharram AN, et al. Genetic polymorphisms in SLC5A2 are associated with clinical outcomes and dapagliflozin response in heart failure patients. *Front Pharmacol.* 2025;16:1539870. doi: 10.3389/fphar.2025.1539870.
44. Maekawa H, Zhou Y, Aoi Y, Fain ME, Kaminski DS, Kong H, et al. SGLT2 inhibition protects kidney function by SAM-dependent epigenetic repression of inflammatory genes under metabolic stress. *J Clin Invest.* 2025;135(19):e188933. doi: 10.1172/JCI188933.

ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В “УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ”

У зв'язку з індексуванням журналу міжнародними пошуковими системами та підвищенням вимог до оформлення наукового матеріалу, редколегія формалізує вимоги до видання для ефективного розповсюдження матеріалів у світовій мережі Інтернет та приєднання до міжнародних наукових баз даних.

Правила для авторів складені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються у біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), які сформульовані Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors) та містяться на ресурсі ICMJE.org.

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

1. Точка зору
2. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги
3. Оригінальні наукові роботи
4. Школа нефролога
5. Редакційна інформація, інформація про наукові форуми, коментарі, рецензії, знаменні дати.

Перший розділ. В цьому розділі друкуються статті, які відображають точку зору на конкретну проблему автора чи авторів.

Другий розділ висвітлює можливі шляхи покращення організаційної складової діяльності нефрологічної служби в Україні на всіх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги та її економічний аналіз.

У третьому розділі розміщуються статті, які знайомлять з результатами оригінальних досліджень.

Розділ “Школа нефролога” друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

Останній розділ інформує про основні науково-практичні події, публікує рецензії, редакційну інформацію і т.п.

Рукопис разом з дозволом на його використання направляється до редакції тільки в електронному варіанті через он-лайн систему, яка міститься на сайті журналу. У редакції здійснюється двостороннє сліпе (анонімність рецензента та автора) наукове рецензування і літературне редагування статей.

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

До публікації приймаються оригінальні роботи, огляди літератури, лекції, короткі повідомлення, рекомендації практичним лікарям, опис випадків з практики, інформація про наукові форуми.

Редакція не приймає раніше опубліковані роботи або статті, прийняті до друку в інших виданнях.

Статті публікуються українською та англійською мовами. Файл зі статтею представляти у форматі Microsoft Word (розширення *.doc, *.docx, *.rtf).

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
2. Назва статті англійською мовою;
3. Назва установи та організації, в якій працюють автори англійською мовою;
4. Резюме статті англійською мовою;
5. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) англійською мовою;
6. УДК;
7. Ініціали та прізвища авторів мовою, якою написана стаття;
8. Назва статті (мовою оригіналу);
9. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто (мовою статті);
10. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті;
11. Резюме мовою статті;
12. Текст статті;
13. Розкриття потенційних конфліктів інтересів;
14. Інформація про внесок кожного учасника;
15. Список використаних джерел під назвою «Література (References)», оформлений відповідно до стандарту Vancouver style;
16. Відомості про відповідального автора: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

Формат тексту рукопису. Текст статті друкується шрифтом Times New Roman, розмір 14 pt, з полуторним міжрядковим інтервалом. Відступи з кожного боку сторінки 2 см. На всі ілюстрації, графіки і таблиці мають бути посилання в тексті.

Виділення в тексті можна робити курсивом або напівжирним шрифтом, НЕ підкресленням. З тексту слід видалити всі перенесення, повторювані пропуски, зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word “знайти і замінити”).

Файл з текстом статті містить всю інформацію для публікації, у тому числі рисунки і таблиці після їх першого згадування.

Структура рукопису має відповідати наведеному шаблону (залежно від типу роботи).

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

Автори. Прізвище авторів вказувати після ініціалів (**О. С. Іванов, С. І. Петров**), жирним шрифтом, мовою оригіналу та англійською мовою, вирівнювання за центром. ПІБ авторів англійською необхідно вказувати відповідно з закордонним паспортом, або як в раніше опублікованих зарубіжних журнальних статтях. Авторі, які публікуються вперше і не мають закордонного паспорта, мають скористатися стандартом транслітерації КМУ—2010.

Багато додати посилання на власні офіційні інтернет сторінки автора(ів) (<https://.....>), Scopus ID, Researcher ID або ORCID ID для розміщення гіперпосилання на сайті журналу та pdf-версії статті.

Назва статті англійською мовою та мовою оригіналу розміщується за центром після прізвищ авторів жирним шрифтом (**«Оцінка резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД СТ. та підходи до її збереження»**). Англійська назва має бути граматною з точки зору англійської мови та повністю відповідати україно/російськомовній назві за змістом.

Установа. Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому регістрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

Реферат (якщо робота оригінальна) має бути структурованим: мета, матеріали і методи, результати, висновки. Реферат має повністю відповідати змісту роботи, **обсяг тексту не менше 1 800 знаків** (з 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 консультативну роботу є недоречними.

Приклади потенційних конфліктів інтересів, які прямо або побічно пов'язані з дослідженням, можуть включати, але не обмежуються наступним:

- Наукові гранти від фінансових агентств (прохання надати дані про спонсора дослідження та номер гранту)
- Гонорари за виступи на симпозиумах
- Фінансова підтримка участі в симпозиумах
- Фінансова підтримка освітніх програм
- Зайнятість або консультації
- Підтримка з боку спонсора проекту
- Посада в консультативній раді або раді директорів або в інших відносинах управління
- Кілька філій
- Фінансові відносини, наприклад, пайову участь або інвестиційний інтерес
- Права інтелектуальної власності (наприклад, патенти, авторські права і роялті від таких прав)
- Утримання чоловіка і / або дітей, які можуть мати фінансовий інтерес до роботи

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті переконання, які можуть вплинути на ваше дослідження.

Відповідальний автор збирає форми розкриття конфлікту інтересів від усіх авторів. В авторській співпраці, де допускаються формальні угоди про представництво, для відповідного учасника досить підписати форму розкриття від імені всіх авторів.

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося Х (грант № Х).

Конфлікт інтересів: автор А отримав дослідні гранти від компанії А. Автор В отримав гонорар доповідача від компанії Х і володіє акціями в компанії Y. Автор С є членом комітету Z.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

Подяка. Авторі можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не є її авторами.

Інформація про внесок кожного учасника (і осіб, зазначених у розділі "подяка").

Приклад: О.С. Іванов — концепція та дизайн дослідження, І.П. Петров — аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

Автори висловлюють подяку (Прізвище І. Б.) за оформлення ілюстрацій.

Список літератури. У бібліографії (пристатейному списку літератури) кожне джерело зазначають з нового рядка під порядковим номером. Вимоги до оформ-

лення літературних джерел за Vancouver style детально представлено на сайті журналу. **Після кожного джерела ОБОВ'ЯЗКОВИМ є додавання його інтернет адреси** (<https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/22>).

Перед відправкою автори мають здійснити **самоперевірку тексту наукової статті** на:

1. **Плагіат.** Україно та російськомовні тексти статті перевіряють на плагіат за допомогою програми еТХТ Антиплагиат <https://www.etxt.ru/antiplagiat>, що є необхідною умовою для передачі статті для подальшого рецензування. Рівень індивідуальності дослідження має бути не нижчий 80%.
2. Науковий стиль викладення матеріалу.
3. Тавтологію — повторювання у тексті.
4. Універсальність викладення матеріалу (читабельність). Текст статті має легко та просто сприйматися, не бути переобтяженим аббревіатурами, спеціальною вузькопрофільною термінологією або такою, що не набула міжнародної адаптації. Речення мають бути простими, лаконічними і нести завершений зміст.
5. Кількість посилань на статті та наукові матеріали з ідентифікатором DOI (не менше 80 %).
6. Відповідність вимогам видання.

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

1. Використовують у реченнях «зайві» слова і вирази. Усього зайвого треба уникати. Керуйтеся правилом: «Якщо слово з речення можна викинути і при цьому зміст не втрачено — слово треба викинути». Це саме стосується і більших за обсягом фрагментів тексту.
2. Не вірно вказують одиниці виміру. Системні одиниці виміру системи СІ наводять без крапки (м, г, га, моль), а нестандартизовані одиниці — за скороченнями.

3. Треба розрізняти символи «—», «-» та «-». Перший із них у рукописах не використовують.
4. Більшість редакторських правок обумовлені невірним вживанням слів «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі».
5. У статтях не використовують вирази «на протязі» — заміняємо «протягом», «найбільш потужний» — «найпотужніший», «при» — «у разі» і т. п.
6. Зайве використання слова «було». Треба уникати слова «було»: без нього, зазвичай, зміст речення не зміниться.
7. Скорочення наукових термінів у статті треба звести до мінімуму.
8. Назви таблиць і рисунків (та примітки до них) повинні бути «вичерпними». Читач не повинен додатково перечитувати «Матеріал і методи досліджень» або назву роботи, щоб розібратися у змісті таблиці чи рисунка.
9. Статті найчастіше відхиляються редколегією через відсутність статистичного опрацювання первинних даних (загальні вимоги до фахових публікацій).
10. Не рекомендовано вживати в тексті пасивний залог: «проби відбиралися», замість цього — «проби відбирали»; «дослідження здійснювалися» — «дослідження здійснили».
11. Якщо виникають питання щодо оформлення чи представлення певних даних у статті — можна брати зразок останнього номеру журналу.
12. Відсутня можливість редагування рисунків, таблиць, формул, наведених у роботі. Необхідно надати редакції змогу їх редагувати, тобто не використовувати нестандартні програми.

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

Date: _____	
Page: _____	
Subject: _____	
Topic: _____	
1.	_____
2.	_____
3.	_____
4.	_____
5.	_____
6.	_____
7.	_____
8.	_____
9.	_____
10.	_____
11.	_____
12.	_____
13.	_____
14.	_____
15.	_____
16.	_____
17.	_____
18.	_____
19.	_____
20.	_____
21.	_____
22.	_____
23.	_____
24.	_____
25.	_____
26.	_____
27.	_____
28.	_____
29.	_____
30.	_____
31.	_____
32.	_____
33.	_____
34.	_____
35.	_____
36.	_____
37.	_____
38.	_____
39.	_____
40.	_____
41.	_____
42.	_____
43.	_____
44.	_____
45.	_____
46.	_____
47.	_____
48.	_____
49.	_____
50.	_____
51.	_____
52.	_____
53.	_____
54.	_____
55.	_____
56.	_____
57.	_____
58.	_____
59.	_____
60.	_____
61.	_____
62.	_____
63.	_____
64.	_____
65.	_____
66.	_____
67.	_____
68.	_____
69.	_____
70.	_____
71.	_____
72.	_____
73.	_____
74.	_____
75.	_____
76.	_____
77.	_____
78.	_____
79.	_____
80.	_____
81.	_____
82.	_____
83.	_____
84.	_____
85.	_____
86.	_____
87.	_____
88.	_____
89.	_____
90.	_____
91.	_____
92.	_____
93.	_____
94.	_____
95.	_____
96.	_____
97.	_____
98.	_____
99.	_____
100.	_____