

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

- POST-TRAUMATIC INTRAVESICAL CLOT RETENTION CAUSING RECURRENT POST-RENAL ACUTE KIDNEY INJURY IN A PREGNANT WOMAN: A CASE REPORT**
Ramadi Satryo Wicaksono, Johaness Aprilus Falerio Kristijanto 3

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- ENAVOGLIFLOZIN ATTENUATES EARLY SEPSIS-ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY IN A MURINE CECAL LIGATION AND PUNCTURE MODEL**
Alaa Q. Aldhaheeril, Ali M. Janabi 9

- METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY OF PREVALENCE AND DIAGNOSTIC ACCURACY OF THE TRIGLYCERIDE-GLUCOSE**
Khaled Gouda Abdelwahab, Ahmed Esmat Saleh, Ashraf Amin Abdelaziz, Mohammad Almohamady Khaskia 18

- CIRCULATING GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 AND G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS ARE ASSOCIATED WITH ALBUMINURIC DIABETIC KIDNEY DISEASE IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES: A CROSS-SECTIONAL STUDY**
Abeer J. Hassan, Ghid H. Abdulhadi, Enas Jabbar Hasan 25

- A COMPOSITE SCORE OF NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN AND FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 IS ASSOCIATED WITH SURVIVAL IN MULTIPLE MYELOMA: A RETROSPECTIVE STUDY**
Halyna Savuliak, Vladyslav Bardash, Tetiana Maksymets, Halyna Kovalchuk, Natalia Karpysyn, Eugen Sklyarov 33

- PHENOTYPIC ESBL AND AMPC IN COMMUNITY-ACQUIRED URINARY TRACT INFECTIONS IN BABYLON, IRAQ: EMPIRICAL THERAPY MISMATCH AND CLINICAL OUTCOMES**
Yasameen Riyadh Saeed Al-Azzawi, Thanaa Abdulmahdi Mokif, Fakhri Alajeel, Tahreer Hadi Saleh 44

- ASSOCIATION OF SERUM GALECTIN-3 AND LGALS3 EXPRESSION ACROSS ALBUMINURIA CATEGORIES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A CROSS-SECTIONAL STUDY**
Sama Al-Shaheeb, Athir Kadhim Mohammed 54

- ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ НИРКИ В УКРАЇНІ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ В РІЗНИХ РЕГІОНАХ ПРОТЯГОМ 2018-2024 РОКІВ**
В.Є. Дріянська, С.О. Возіанов, О.В. Шуляк, В.М. Григоренко, М.О. Косюхно, А.М. Романенко, С.В. Базилицька, А.В. Бардін. 67

- ВИЖИВАНІСТЬ ГРАФТА ТА РЕЦИПІЄНТІВ ТРАНСПЛАНТОВАНОЇ НИРКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ДОНОРА: ОДНОЦЕНТРОВЕ РЕТРОСПЕКТИВНЕ КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**
І. Шіфріс, Н. Степанова, Л. Король, О. Вороняк, М. Колесник 79

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- ДЕФІЦИТ МАГНІЮ І КАРДІОВАСКУЛЯРНА КАЛЬЦИФІКАЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК: КРИТИЧНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**
О. Сула, М. Швед, З. Літовкіна, І. Якубишина, О. Сидоренко, О. Первозванська, О. Зінько, Л. Логойда. 90

- МОДЕЛІ СКРИНІНГУ ТА ПРОГНОЗУ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**
М.О. Колесник, Л.В. Король, І.В. Шуба 104

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ** 123



Національний нирковий фонд України

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (91) 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 № 3 від 28.08.2026 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 31.08.2026. Підписано до друку 10.09.2026
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 11,2. Замовлення № 100926

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

№ 3 (91) 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 № 3 dated August 28, 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 August 31, 2026. **Signed to print** September 10, 2026.
 Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. Conventionally printed sheets 11,2. Order № 100926

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 with 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.3(91).2026.01

Ramadi Satryo Wicaksono¹, Johanes Aprilus Falerio Kristijanto^{1,2}

Post-traumatic intravesical clot retention causing recurrent post-renal acute kidney injury in a pregnant woman: A case report

¹Department of Internal Medicine, Bangil Regional General Hospital, Pasuruan, Indonesia

²Faculty of Medicine, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Surabaya, Indonesia

Citation:

Wicaksono RS, Kristijanto JAF. Post-traumatic intravesical clot retention causing recurrent post-renal acute kidney injury in a pregnant woman: A case report. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):3-8. doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.01.

Abstract. *Intravesical blood clot obstruction is a recognized cause of postrenal acute kidney injury (AKI), but recurrent obstruction after apparent renal recovery may be difficult to recognize. We report a 30-year-old pregnant woman at approximately 27 weeks' gestation who developed severe AKI after a motor vehicle accident with gross hematuria. At the first admission, serum creatinine was 8.210 mg/dL, and ultrasonography showed bilateral pelvicalyceal ectasia without a definite obstructing lesion. After bladder drainage, renal function rapidly improved, with serum creatinine decreasing to 1.130 mg/dL without hemodialysis. Ten days later, the patient was readmitted with recurrent gross hematuria, anuria, hyperkalemia, metabolic acidosis, and recurrent AKI. Repeat ultrasonography demonstrated a large intravesical blood clot, supporting clot-related obstruction as the most likely mechanism. Repeat bladder drainage and one emergency hemodialysis session were followed by marked renal recovery. The subsequent course was complicated by fetal loss, postpartum hemorrhage, puerperal sepsis, multiorgan dysfunction, and death.*

The clinical importance of this case lies in the recurrence of severe postrenal AKI after near-complete renal recovery. In patients with trauma-associated gross hematuria, rapid improvement after bladder drainage does not exclude persistent or recurrent clot-related obstruction. Repeat urinary tract imaging should be considered when hematuria, anuria, or kidney dysfunction recurs, particularly when initial imaging shows upper urinary tract dilatation without a clear cause.

Keywords: acute kidney injury, hematuria, urinary tract obstruction, hydronephrosis, pregnancy complications.

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

© R. S. Wicaksono, J. A. F. Kristijanto, 2026.

Correspondence should be addressed to Ramadi Satryo Wicaksono:
ramadi_satryo@yahoo.com

Article history:

Received May 05, 2026

Received in revised form

June 09, 2026

Accepted June 18, 2026



© Вічаксоно Р. С., Крістіянто Й. А. Ф., 2026

УДК: 616.61/63-007.272:616.61-008.6-036.11]:618.3-06

Рамаді Сатріо Вічаксоно¹, Йоханес Априліус Фалеріо Крістіянто^{1,2}

Посттравматична тампонада сечового міхура згустками крові як причина рецидивного постренального гострого пошкодження нирок у вагітної: клінічний випадок

¹Відділення внутрішньої медицини, Регіональна загальна лікарня Бангіл, Пасуруан, Індонезія

²Медицинський факультет Університету Віджая Кусума Сурабая, Сурабая, Індонезія

Резюме. Обструкція сечових шляхів згустками крові в сечовому міхурі є відомою причиною постренального гострого пошкодження нирок (ГПН), однак повторну обструкцію після очевидного відновлення функції нирок можна своєчасно не діагностувати. Представлено клінічний випадок 30-річної вагітної на терміні близько 27 тижнів, у якої після дорожньо-транспортної пригоди з макрогематурією розвинулася тяжке ГПН. Під час першої госпіталізації рівень креатиніну становив 8,21 мг/дл, а ультразвукове дослідження виявило двобічне розширення чашково-мискової системи без чіткої причини обструкції. Після дренування сечового міхура функція нирок швидко покращилася, рівень креатиніну знизився до 1,13 мг/дл без проведення гемодіалізу. Через десять днів пацієнтку повторно госпіталізували з макрогематурією, анурією, гіперкаліємією, метаболічним ацидозом і рецидивним ГПН. Повторне ультразвукове дослідження виявило великий згусток крові в сечовому міхурі, що підтверджувало обструкцію згустком як найбільш імовірний механізм ГПН. Після повторного дренування сечового міхура та одного ургентного сеансу гемодіалізу функція нирок суттєво покращилася. Подальший перебіг ускладнився втратою плода, післяплоговою кровотечею, післяплоговим сепсисом, поліорганною недостатністю та летальним наслідком.

Клінічна особливість цього випадку полягає в рецидиві тяжкого постренального ГПН після майже повного відновлення функції нирок. У пацієнтів з посттравматичною макрогематурією швидке покращення після дренування сечового міхура не виключає стійкої або повторної обструкції згустками крові. Рецидив макрогематурії, анурія або повторне погіршення функції нирок потребують повторної візуалізації сечових шляхів, особливо за наявності дилатації верхніх сечових шляхів без встановленої причини.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, гематурія, обструкція сечових шляхів, гідронефроз, ускладнення вагітності.

Introduction. Postrenal acute kidney injury (AKI) is a potentially reversible but time-sensitive renal emergency resulting from obstructive uropathy, in which impaired urinary drainage increases upstream pressure within the urinary tract [1]. Although obstructive uropathy is commonly caused by calculi, malignancy, strictures, neurogenic bladder, or prostatic disease, intravesical blood clot retention represents an uncommon cause of lower urinary tract obstruction [2]. In patients with pelvic trauma, hematuria, bleeding tendency, or coagulopathy, intravesical clot burden may obstruct urinary outflow, causing urinary retention, hydronephrosis, and abrupt deterioration of renal function. Recognition may be particularly challenging in gravid or peripartum patients, in whom AKI is often attributed to hemodynamic, infectious, or obstetric complications [3]. We report a fatal case of recurrent obstructive uropathy-induced postrenal AKI caused by post-traumatic intravesical blood clot retention in a gravid woman later complicated by retained placenta and puerperal sepsis.

Case report. A 30-year-old gravid woman at approximately 27 weeks' gestation first presented to our emergency department on 16 July 2025 after a single motor vehicle accident, with weakness, dyspnea, and gross hematuria. Initial laboratory evaluation showed hemoglobin 9.56 g/dL, leukocytes $13.28 \times 10^3/\mu\text{L}$, BUN 75.99 mg/dL, serum creatinine 8.210 mg/dL, sodium 128.8 mmol/L, and potassium 4.84 mmol/L. Urinalysis revealed marked proteinuria, hematuria, leukocyturia, nitrituria, and bacteriuria, with erythrocytes $>10,000/\text{HPF}$. Given the trauma-related gross hematuria and suspected urinary outflow obstruction, three-way bladder catheter drainage was performed. Grossly bloody urine was initially drained and followed by progressive clearing of the urine. Abdominal ultrasonography demonstrated bilateral pelvicalyceal ectasia (Fig. 1), suggestive of bilateral hydronephrosis, but no definite obstructing pathology was identified along the urinary tract; cholelithiasis with gallbladder sludge was also noted. Hemodialysis was not performed during this first admission. After urinary drainage and ceftriaxone therapy for urinary tract infection, renal function improved by 18 July 2025, with BUN decreasing to 40.50 mg/dL and serum creatinine to 1.130 mg/dL. The patient remained clinically stable and was discharged on 21 July 2025.

Ramadi Satryo Wicaksono
ramadi_satryo@yahoo.com

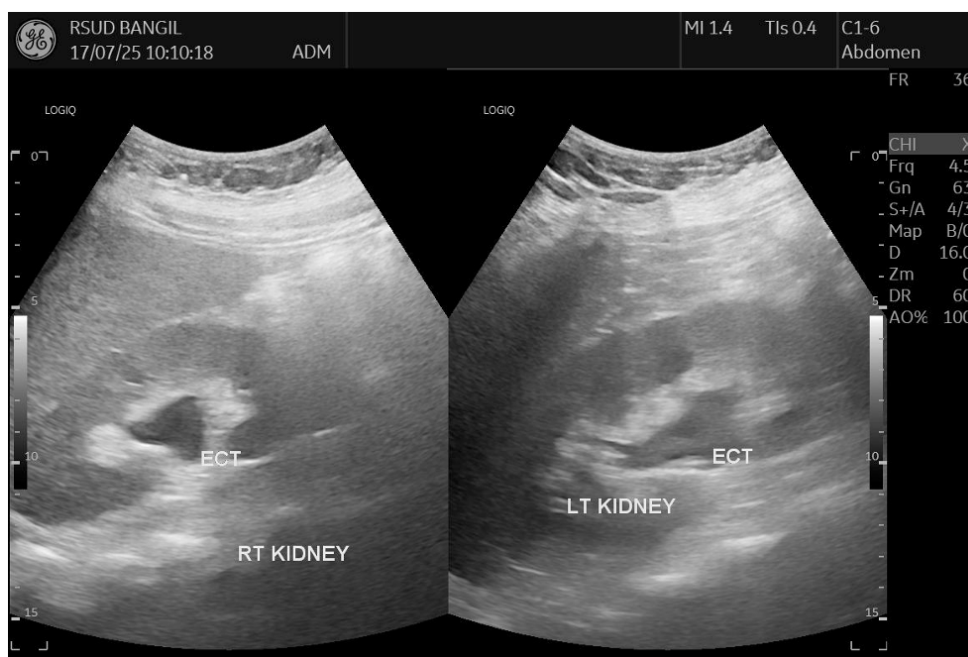


Fig. 1. First-admission abdominal ultrasonography showing bilateral pelvicalyceal ectasia suggestive of hydronephrosis.

On 31 July 2025, the patient was readmitted with recurrent gross hematuria, recurrent AKI, and hyperkalemia. Laboratory evaluation showed hemoglobin 8.87 g/dL, leukocytes $31.37 \times 10^3/\mu\text{L}$, BUN 87.60 mg/dL, serum creatinine 5.000 mg/dL, sodium 130 mmol/L, and potassium 6.00 mmol/L. Repeat urinalysis demonstrated persistent proteinuria, hematuria, leukocyturia, and marked bacteriuria. Obstetric ultrasonography per-

formed on 1 August 2025 confirmed a live intrauterine fetus and demonstrated a large intravesical blood clot (Fig. 2), providing radiologic evidence of clot retention. Together with recurrent gross hematuria, prior bilateral pelvicalyceal ectasia, and subsequent improvement after bladder drainage, this finding supported clot-related obstructive uropathy as the most likely mechanism of recurrent postrenal AKI.



Fig. 2. Abdominal ultrasonography showing a large intravesical blood clot. Echogenic intraluminal material was observed within the urinary bladder, consistent with clot retention and supporting obstructive uropathy as the mechanism of recurrent postrenal acute kidney injury.

On the same day, hyperkalemia worsened, with potassium increasing to 6.20 mmol/L, and arterial blood gas analysis showed metabolic acidosis, with pH 7.30, bicarbonate 10.6 mmol/L, and base excess -16 . Renal function further deteriorated, with BUN increasing to 133.98 mg/dL and serum creatinine to 5.895 mg/dL, accompanied by anuria. Given the combination of recurrent AKI, anuria, metabolic acidosis, and hyperkalemia, a single session of emergency hemodialysis was performed, together with repeat three-way bladder drainage and supportive nephrological management. Cystoscopy and formal clot evacuation were not performed because of the patient's gravid condition; therefore, management was limited to three-way bladder drainage, one session of emergency hemodialysis during this second admission, and supportive nephrological care. Renal function subsequently improved, with BUN decreasing to 49.10 mg/dL and serum creatinine to 1.540 mg/dL. The patient was discharged on 9 August 2025 in clinically improved condition, with BUN 52.85 mg/dL and serum creatinine 1.789 mg/dL.

On 14 August 2025, the patient delivered a nonviable fetus at home. The placenta was not expelled within 30 minutes, and she was subsequently referred for retained placenta requiring manual placental removal. She was readmitted later that day in critical condition with postpartum hemorrhage, severe anemia, recurrent AKI, hyperkalemia, hypoglycemia, and profound metabolic acidosis. Laboratory evaluation on admission showed hemoglobin 6.70 g/dL, leukocytes $29.04 \times 10^3/\mu\text{L}$, BUN 116.73 mg/dL, serum creatinine 5.057 mg/dL, sodium 128.50 mmol/L, potassium 5.58 mmol/L, glucose 50 mg/dL, and albumin 3.0 g/dL. Arterial blood gas analysis

demonstrated severe metabolic acidosis and hypoxemia, with pH 7.18, pCO_2 17.7 mmHg, pO_2 33.0 mmHg, bicarbonate 6.8 mmol/L, total CO_2 7.0 mmol/L, base excess -21 , and oxygen saturation 52.0%.

Chest radiography obtained during this admission showed pneumonia. Given suspected puerperal sepsis and pneumonia, broad-spectrum antibiotic therapy, including meropenem, was administered. Follow-up laboratory assessment on 15 August 2025 showed potassium decreased to 3.70 mmol/L. Repeat blood gas analysis demonstrated persistent metabolic acidosis with respiratory compensation, with pH 7.43, pCO_2 12.8 mmHg, bicarbonate 8.6 mmol/L, total CO_2 9.0 mmol/L, and base excess -16 . At this stage, hemodialysis was not performed because of profound anemia and hemodynamic instability.

During the third admission, the patient developed progressive respiratory failure, puerperal sepsis, coagulopathy consistent with disseminated intravascular coagulation, refractory shock, and multiorgan dysfunction. On 17 August 2025, she required intubation; laboratory evaluation showed hemoglobin 4.60 g/dL, leukocytes $19.02 \times 10^3/\mu\text{L}$, platelets $120 \times 10^3/\mu\text{L}$, prolonged activated partial thromboplastin time of 54.80 seconds, prolonged prothrombin time of 23.80 seconds, procalcitonin >50 ng/mL, C-reactive protein >200 mg/dL, and albumin 2.0 g/dL. Despite intensive supportive care, her condition deteriorated further, and she died on 18 August 2025 after cardiac arrest in the setting of septic shock and multiorgan dysfunction. The overall clinical course, including serial BUN and serum creatinine changes, major interventions, and key clinical events, is summarized in Figure 3.

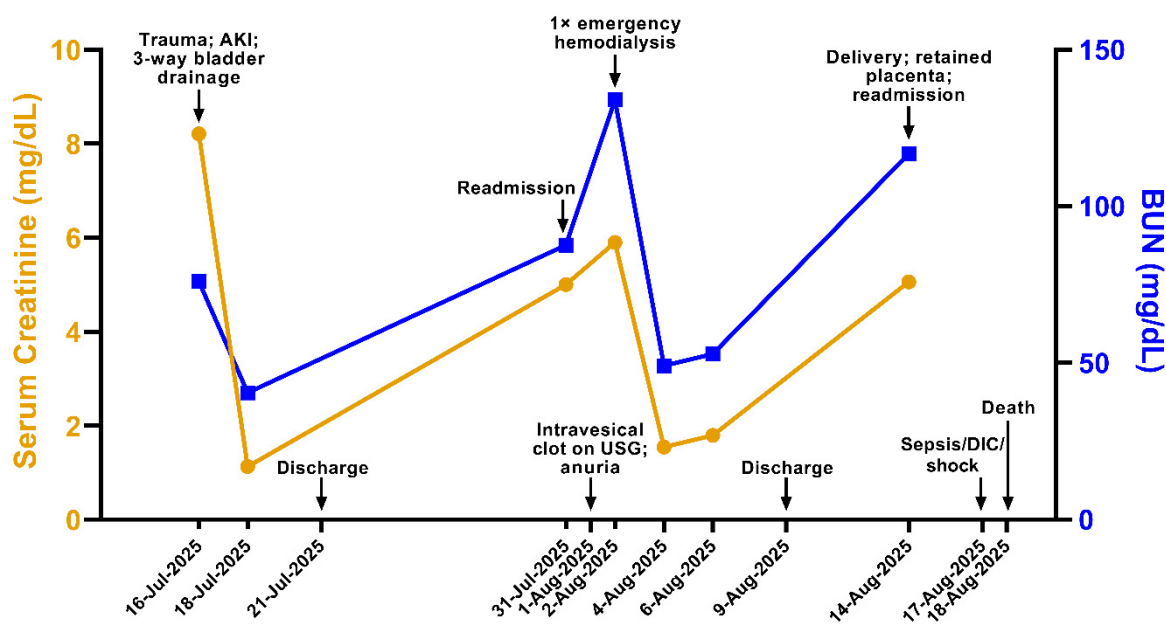


Fig. 3. Clinical course of recurrent postrenal acute kidney injury and subsequent systemic deterioration. Serial BUN and serum creatinine values demonstrate recurrent renal dysfunction with partial recovery after urinary drainage and a single emergency hemodialysis session, followed by recurrent AKI during postpartum septic deterioration. Key clinical events are annotated along the timeline, including trauma, intravesical clot confirmation with anuria, delivery with retained placenta, sepsis/DIC/shock, and death.

Discussion. We present a rare case of recurrent postrenal AKI caused by intravesical blood clot retention after trauma-related gross hematuria in a gravid patient. The diagnosis was supported by a relapsing clinical pattern: initial severe azotemia with bilateral pelvicalyceal ectasia improved after three-way bladder drainage, followed by recurrent gross hematuria, anuria, hyperkalemia, metabolic acidosis, and repeat ultrasonographic visualization of a large intravesical clot during the second admission. Although urinary retention volume, formal urology documentation, and cystoscopic confirmation were not available, the convergence of recurrent hematuria, anuria, hydronephrosis-suggestive pelvicalyceal ectasia, radiologic clot visualization, and partial renal recovery after bladder drainage and supportive nephrological care supports clot-related obstructive uropathy as the most likely mechanism of recurrent postrenal AKI. Intravesical clot retention can impair bladder emptying, increase upstream urinary tract pressure, reduce glomerular filtration, and precipitate electrolyte disturbance, metabolic acidosis, and abrupt renal deterioration [1]. Obstructive uropathy is a potentially reversible cause of AKI, accounting for approximately 5–10% of acute renal failure cases, and timely decompression remains central to renal recovery [2, 4]. In this case, the recurrent rise and fall of BUN and serum creatinine after drainage, one emergency hemodialysis session for metabolic acidosis and hyperkalemia, and supportive care was more consistent with a recurrent postrenal process than with isolated intrinsic renal injury.

An important clinical lesson from this case is that apparent improvement after bladder drainage should not be equated with complete resolution of clot-related obstruction. During the first admission, the transition from grossly bloody to clearer urine and the improvement in renal function suggested clinical stabilization; however, recurrent AKI with anuria and subsequent ultrasonographic confirmation of a large intravesical clot indicated that residual or recurrent clot burden may have persisted or re-formed. This observation suggests that patients with trauma-related gross hematuria and postrenal AKI may require serial reassessment before discharge, including careful monitoring of urine output, catheter drainage characteristics, renal function, and repeat ultrasonography when obstruction remains clinically plausible. Earlier confirmation that the bladder was free of recurrent clot might have supported prolonged observation or earlier re-intervention and may have reduced the risk of recurrent obstructive AKI, although causality and the potential effect on fetal or maternal outcome cannot be established from a single case.

The gravid condition added substantial diagnostic and prognostic complexity. Pregnancy-associated AKI is a heterogeneous syndrome that may result from hemorrhage, sepsis, hypertensive disorders, thrombotic microangiopathy, and other pregnancy-related complications; therefore, its underlying renal mechanism

should be defined carefully rather than attributing renal dysfunction solely to obstetric illness [3]. Maternal AKI is associated with adverse pregnancy outcomes, including preterm birth, fetal growth restriction, stillbirth, and perinatal death [5]. In this case, recurrent AKI was accompanied by severe azotemia, hyperkalemia, metabolic acidosis, and systemic deterioration before the subsequent delivery of a nonviable fetus. These abnormalities may have contributed to an unfavorable fetal environment through impaired maternal metabolic homeostasis, uremia, electrolyte disturbance, acid-base imbalance, volume instability, and reduced uteroplacental reserve [6]. However, a direct causal relationship between recurrent obstructive AKI and fetal death cannot be established from a single case.

The final deterioration reflected the transition from a potentially reversible postrenal process to systemic critical illness. After delivery of a nonviable fetus at home, the patient developed retained placenta requiring manual removal, postpartum hemorrhage, severe anemia, recurrent AKI, profound metabolic acidosis, pneumonia, puerperal sepsis, and coagulopathy consistent with disseminated intravascular coagulation. Obstetric DIC is a life-threatening complication that may arise from pregnancy- and puerperium-related disorders, particularly severe infection and hemorrhagic complications [7]. During this final admission, hemodialysis was not performed because profound anemia and hemodynamic instability limited the feasibility of renal replacement therapy. The subsequent development of respiratory failure, refractory shock, multiorgan dysfunction, and death indicates that the outcome was ultimately determined not only by recurrent obstructive AKI, but also by severe septic, hemorrhagic, and coagulopathic deterioration.

This case has several limitations. Cystoscopy and formal clot evacuation were not performed because of the patient's gravid condition and clinical context, and urinary retention volume was not documented. Nevertheless, the serial clinical course, catheter drainage findings, anuria during recurrence, ultrasound evidence of bilateral pelvicalyceal ectasia and later intravesical clot, and partial renal recovery after drainage provide clinically meaningful support for recurrent obstructive uropathy. Therefore, the novelty of this case lies not only in the rare etiology of intravesical blood clot-induced postrenal AKI during pregnancy, but also in the need to confirm sustained resolution of obstruction before discharge when recurrent clot formation remains clinically possible. Early multidisciplinary assessment involving nephrology, urology, obstetrics, and critical care is essential when AKI occurs with trauma-related hematuria during pregnancy, because timely recognition of a treatable obstructive component may allow renal recovery before maternal systemic complications and fetal compromise become irreversible.

Conclusions. Intravesical blood clot retention is a rare but clinically important cause of recurrent postrenal AKI and should be considered in patients

with trauma-related gross hematuria, anuria, hydro-nephrosis-suggestive imaging, and relapsing renal dysfunction. This case emphasizes that apparent improvement after bladder drainage does not necessarily exclude residual or recurrent clot-related obstruction; therefore, serial reassessment of urine output, catheter drainage, renal function, and repeat imaging may be warranted before discharge. Timely recognition and sustained confirmation of obstruction resolution are essential, as renal recovery may be possible before recurrent AKI is compounded by fetal compromise, puerperal sepsis, coagulopathy, shock, and multiorgan dysfunction.

Ethics statement. The authors certify that they have obtained all appropriate patient consent.

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

Funding sources. This study was not supported by any sponsor or funder.

Authors' contributions.

Ramadi Satryo Wicaksono: contributed to case conceptualization, clinical supervision, interpretation

of clinical data, critical revision of the manuscript, and final approval of the manuscript.

Johanes Aprilius Falerio Kristijanto: contributed to data collection, literature review, manuscript drafting, figure preparation, manuscript revision, and final approval of the manuscript. Both authors read and approved the final version of the manuscript.

Data availability statement. The data supporting the findings of this case report are available from the corresponding author upon reasonable request. However, access to patient-level data may be restricted to protect patient privacy and confidentiality.

Use of artificial intelligence. During the preparation of this manuscript, the authors used ChatGPT (OpenAI, Version 4.0) to assist with language refinement, text consistency, and paragraph structure. The authors reviewed and verified all AI-edited content to ensure it accurately reflects their original ideas and take full responsibility for the academic integrity of the work.

References:

1. Pérez-Aizpurua X, Benavente RC, Serrano GB, Peral JMA, Mañas BG-J, Jaumot JT i, et al. Obstructive uropathy: Overview of the pathogenesis, etiology and management of a prevalent cause of acute kidney injury. *World J Nephrol.* 2024;13(2):93322. doi: 10.5527/wjn.v13.i2.93322.
2. Gembillo G, Spadaro G, Santoro D. Link between obstructive uropathy and acute kidney injury. *World J Nephrol.* 2025;14(1):99120. doi: org/10.5527/wjn.v14.i1.99120.
3. Nelson-Piercy C, Srisawat N, Kashani K, Lumlertgul N, Murugan R, Rhee H, et al. Pregnancy-associated acute kidney injury — consensus report of the 32nd Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2025;21(9):633-46. doi: 10.1038/s41581-025-00979-6.
4. Yaxley J, Yaxley W. Obstructive uropathy — acute and chronic medical management. *World J Nephrol.* 2023;12(1):1-9. doi: 10.5527/wjn.v12.i1.1.
5. Trakarnvanich T, Ngamvichchukorn T, Susantitaphong P. Incidence of acute kidney injury during pregnancy and its prognostic value for adverse clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2022;101(30):e29563. doi: 10.1097/MD.00000000000029563.
6. Sachan R, Shukla S, Shyam R, Sachan PL, Patel ML. Feto-maternal outcome of pregnancy related acute kidney injury in a North Indian population. *J Family Community Med.* 2022;29 (3):204-11. doi: 10.4103/jfcm.jfcm_117_22.
7. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy — Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. *J Blood Med.* 2022;13:21-44. doi: 10.2147/JBM.S273047.



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

Alaa Q. Aldhaheeri¹, Ali M. Janabi²

doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.02

Enavogliflozin attenuates early sepsis-associated acute kidney injury in a murine cecal ligation and puncture model

¹Faculty of Pharmacy, University of Kufa, Najaf, Iraq

²Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Kufa, Najaf, Iraq

Citation:

Aldhaheeri AQ, Janabi AM. Enavogliflozin attenuates early sepsis-associated acute kidney injury in a murine cecal ligation and puncture model. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):9-17. doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.02.

Abstract. Sepsis is often complicated by the onset of acute kidney injury (AKI) through processes involving inflammation, oxidative stress, tubular damage, and cell death. In this study, we investigated whether enavogliflozin might mitigate acute renal damage following Cecal Ligation and Puncture (CLP)-induced sepsis.

Methods. Twenty-four male mice were allocated to the following four experimental groups: sham operation (Sham), CLP, CLP plus dimethyl sulfoxide (DMSO), and CLP plus enavogliflozin. Enavogliflozin was administered intraperitoneally at 1mg/kg, 1h before CLP surgery. At 24 hours after surgery, blood and kidney tissue samples were collected. Serum creatinine was measured to assess kidney function, while renal tissue levels of kidney injury molecule-1 (KIM-1), nuclear factor kappa B (NF-κB), malondialdehyde (MDA), caspase-3, and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). We also performed a kidney histopathological assessment using Hematoxylin & Eosin staining and a score assigned for renal damage.

Results. Serum creatinine was significantly elevated in mice undergoing CLP compared to sham controls (2.240 ± 0.2546 mg/dL vs 0.4307 ± 0.05516 mg/dL; $P < 0.0001$). Administration of enavogliflozin in CLP animals resulted in a decrease in serum creatinine levels (1.117 ± 0.1276 mg/dL vs 2.240 ± 0.2546 mg/dL; $P < 0.01$). Compared with the CLP group, enavogliflozin significantly reduced renal tissue levels of the tubular injury marker KIM-1 (359.3 ± 12.30 vs 461.4 ± 18.32 pg/mL; $P < 0.001$), the inflammatory mediator NF-κB (844.7 ± 20.09 vs 1429 ± 11.38 pg/mL; $P < 0.0001$), the oxidative stress marker MDA (204.5 ± 18.79 vs 320.6 ± 23.51 ng/mL; $P < 0.01$), and the apoptosis-related protein caspase-3 (7.726 ± 0.4581 vs 10.21 ± 0.5911 ng/mL; $P < 0.05$). In contrast, renal Nrf2 levels were significantly higher in enavogliflozin-treated mice than in the CLP group (4383 ± 123.6 vs 3210 ± 117.6 pg/mL; $P < 0.0001$), indicating enhancement of the antioxidant response. Histologically, renal tissue of enavogliflozin-treated mice showed ameliorated injury scores compared to the CLP controls [$0.0 (0.0-1.0)$ vs $3.5 (3.0-4.0)$; $P < 0.05$].

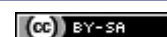
Conclusions. Treatment with enavogliflozin attenuates acute CLP-induced renal injury by ameliorating tubular damage, suppressing inflammation and oxidative stress, and promoting an antioxidative cellular response. Further studies are warranted to elucidate the mechanism of action and establish the clinical utility of enavogliflozin administration following sepsis.

Keywords: sepsis, acute kidney injury, sodium-glucose transporter 2 inhibitors, enavogliflozin, cecal ligation and puncture, oxidative stress.

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

© A. Q. Aldhaheeri, A. M. Janabi, 2026.

Correspondence should be addressed to Ali M. Janabialim: hashim@uokufa.edu.iq



Article history:

Received May 02, 2026

Received in revised form

June 15, 2026

Accepted June 16, 2026

© А. К. Алдахері, А. М. Джанабі., 2026

УДК: 616.94:616.61-008.6-036.11]-092.9

Алаа К. Алдахері¹, Алі М. Джанабі²

Енавогліфлозин зменшує тяжкість раннього сепсис-асоційованого гострого пошкодження нирок у мишачій моделі з перев'язуванням і пункцією сліпої кишки

¹Факультет фармації, Університет Куфи, Наджаф, Ірак

²Кафедра фармакології та токсикології, Факультет фармації, Університет Куфи, Наджаф, Ірак

Резюме. Сепсис часто ускладнюється гострим пошкодженням нирок (ГПН), у розвитку якого важливу роль відіграють запалення, оксидативний стрес, пошкодження ниркових канальців і загибель клітин. У цьому дослідженні оцінювали здатність енавогліфлозину зменшувати тяжкість ГПН у моделі сепсису, індукованого перев'язуванням і пункцією сліпої кишки.

Методи. Двадцять чотири самці мишей були розподілені на чотири експериментальні групи: псевдооперовані тварини (Sham), перев'язування та пункція сліпої кишки (CLP), CLP із введенням диметилсульфоксиду та CLP із введенням енавогліфлозину. Енавогліфлозин вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1 мг/кг за 1 годину до операції CLP. Через 24 години після операції відбирали зразки крові та тканини нирок. Для оцінки функції нирок визначали концентрацію креатиніну в сироватці крові, а в тканині нирок методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали рівні молекули пошкодження нирок-1 (KIM-1), ядерного фактора каппа В (NF-κB), малонового діальдегіду (MDA), каспази-3 та ядерного фактора, пов'язаного з еритроїдним фактором 2 (Nrf2). Також проводили гістологічне дослідження тканини нирок із забарвленням гематоксином та еозином і визначали ступінь пошкодження нирок за бальною шкалою.

Результати. У мишей групи CLP концентрація креатиніну сироватки крові була значно вищою, ніж у псевдооперованих тварин ($2,240 \pm 0,2546$ проти $0,4307 \pm 0,05516$ мг/дл; $p < 0,0001$). Введення енавогліфлозину тваринам групи CLP супроводжувалося зниженням концентрації креатиніну ($1,117 \pm 0,1276$ проти $2,240 \pm 0,2546$ мг/дл; $p < 0,01$). Порівняно з групою CLP, введення енавогліфлозину супроводжувалося значним зниженням у тканині нирок рівня маркера канальцевого пошкодження KIM-1 ($359,3 \pm 12,30$ проти $461,4 \pm 18,32$ нг/мл; $p < 0,001$), медіатора запалення NF-κB ($844,7 \pm 20,09$ проти $1429 \pm 11,38$ нг/мл; $p < 0,0001$), маркера оксидативного стресу MDA ($204,5 \pm 18,79$ проти $320,6 \pm 23,51$ нг/мл; $p < 0,01$) та пов'язаної з апоптозом каспази-3 ($7,726 \pm 0,4581$ проти $10,21 \pm 0,5911$ нг/мл; $p < 0,05$). Водночас рівень Nrf2 у тканині нирок був значно вищим у мишей, які отримували енавогліфлозин, порівняно з групою CLP ($4383 \pm 123,6$ проти $3210 \pm 117,6$ нг/мл; $p < 0,0001$), що свідчить про посилення антиоксидантної відповіді. За результатами гістологічного дослідження миші, які отримували енавогліфлозин, мали нижчий бал пошкодження ниркової тканини порівняно з тваринами групи CLP [$0,0$ ($0,0-1,0$) проти $3,5$ ($3,0-4,0$); $p < 0,05$].

Висновки. Енавогліфлозин зменшував тяжкість ГПН, що проявлялось зменшенням канальцевого пошкодження, запалення та оксидативного стресу, а також посиленням антиоксидантної відповіді. Подальші дослідження необхідні для уточнення механізмів дії енавогліфлозину та оцінки перспектив його застосування у пацієнтів із сепсисом.

Ключові слова: сепсис, гостре пошкодження нирок, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу, Енавогліфлозин, перев'язування та пункція сліпої кишки, оксидативний стрес.

Introduction. Sepsis is a life-threatening condition that develops in the dysregulated host's response to infection. It remains one of the leading causes of organ failure and death worldwide [1, 2]. Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is a common and critical condition that has a poor prognosis and mortality, along with limited therapeutic options [3]. Although reduced renal blood flow would appear to be the main cause of SA-AKI, inflammation, oxidative stress, endothelial

injury, microcirculatory dysfunction, mitochondrial injury, and tubular epithelial cell injury all play a role in the occurrence of SA-AKI [4, 5].

Inflammation induced by sepsis has leukocytes going to renal tissue as an organ damage process mediated by nuclear factor kappa B (NF-κB) [4]. Simultaneously, the emergence of reactive oxygen species (ROS) induces lipid peroxidation, apoptosis, renal architecture disturbance and higher concentrations of malondialdehyde (MDA), caspase-3, and kidney injury molecule-1 (KIM-1) [6, 7]. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) mediates cellular responses to oxidative stress and inflammatory stimulation, promoting increased antioxidant capacity and limiting oxidative/inflammatory cell damage [8, 9]. Recent experimental work suggests the association between

Ali M. Janabialim
hashim@uokufa.edu.iq

Nrf2/NF- κ B axis activation and the pathogenesis of SA-AKI [10]. However, changes in Nrf2 and NF- κ B levels measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) should be interpreted with caution. Such measurements can suggest an association with these pathways, but they do not confirm direct pathway activation or inhibition.

Naively designed to address diabetes, sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors provide additional benefits in metabolic function beyond glycemic control, with beneficial effects in kidney and cardiovascular disease settings [11–13]. Clinical trials show anti-inflammatory response, antioxidant activity and protective effect of some SGLT2 inhibitors in acute organ injury models. Previous studies indicated that dapagliflozin could improve the prognosis of kidney injury in an experimental AKI model [14], and the use of ertugliflozin reduced sepsis-associated acute liver injury in mice [15], suggesting therapeutic potential.

The new SGLT2 inhibitor enavogliflozin (licensed recently in Korea for type 2 diabetes) was reported for its pharmacokinetic action, safety, biodistribution in the body, and even in the kidney [16–18]. It has also shown protective qualities in experimental inflammatory and metabolic disorders like diet-induced steatohepatitis [19]. However, the effect of enavogliflozin on SA-AKI has not yet been established.

The cecal ligation and puncture (CLP) model is the predominant polymicrobial model of sepsis in rodent species, and reproduces a large number of sepsis-related components, such as inflammatory/systemic/organ dysfunction responses [20]. While several SGLT2 inhibitors have been studied in AKI models and patients with sepsis-induced organ destruction [21]. The effectiveness of enavogliflozin in CLP-induced SA-AKI is not clear. Importantly, the mechanism by which enavogliflozin reduces early kidney dysfunction, tubular injury, oxidative stress, apoptosis, and inflammation after CLP-induced sepsis has not been definitively shown [21]. Accordingly, in this study, we attempted to determine whether enavogliflozin could attenuate early kidney injury in a mouse model of CLP-induced SA-AKI and to explore its possible association with inflammatory, oxidative stress, and apoptotic responses.

Materials and methods. *Animals and ethical approval.* This study was conducted on 24 adult male mice (aged 6–8 weeks; 25–35 g weight), which were obtained from the animal facility at the College of Science, University of Kufa. Before experimentation, animals were adapted for one week in laboratory conditions (maintained at stable temperature and humidity with a 12 hr light/dark cycle, and provided with unlimited access to food and water).

The whole experiment was performed at the laboratories of the Faculty of Pharmacy, University of Kufa, Najaf, Iraq. All the animal experiments were performed according to the Institutional Animal Care and Use Committee, University of Kufa, Najaf, Iraq

(Approval number 2329 on February 3, 2026). The care of animals and experiments was performed in accordance with the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Animals were observed for symptoms of marked distress, poor mobility, extreme weakness, and moribundity.

Sample size. Each experimental group included six mice. A formal sample size calculation was not performed before the study. The number of animals was chosen based on similar experimental studies using the CLP model, and with consideration of reducing animal use. For this reason, the study should be regarded as an exploratory preclinical experiment.

The model. Sepsis-associated acute kidney injury was induced by CLP, with minor modifications to the method described by Li et al [22]. Briefly, the mice were anesthetized using a mixture of ketamine (100mg/kg) and xylazine (10mg/kg). After the loss of deep surgical planes of anesthesia, the skin overlying the abdomen was shaved and surgically prepared with Betadine solution. A midline abdominal incision of approximately 1–2 cm length was performed, exposing the cecum. The cecum was exteriorized and ligated using a 6-0 silk suture at approximately 50–75% of its length from the ileocecal valve. It was then punctured two times with a 22-gauge needle, and a small amount of fecal material was gently extruded to ensure patency of the punctured sites. Following the procedure, the cecum was replaced into the abdominal cavity, and the abdominal incision was closed with surgical sutures.

After the surgery, the animals received 1 mL of normal sterile saline subcutaneously as supportive fluid. The animals were placed on a warming pad until they recovered from anesthesia. The sham-operated animals underwent an identical procedure except for the cecal ligation and puncture.

After adaptation, the mice were randomly divided into four groups of six animals per group. The sham group underwent only laparotomy without cecal ligation and puncture and without treatment. The CLP group underwent cecal ligation and puncture without treatment. The CLP + DMSO group received dimethyl sulfoxide (DMSO) vehicle intraperitoneally 1 h before CLP. The CLP + enavogliflozin group received enavogliflozin (1 mg/kg) intraperitoneally 1 h before CLP [15].

Drug preparation and administration. Enavogliflozin was purchased from TargetMol (Boston, MA, USA) with Cat No: T38843; purity 98%. Dimethyl sulfoxide was purchased from TargetMol (Cat. No.: T0341). Fresh stock solutions of enavogliflozin were prepared daily for the day of the experiment. The stock solution of enavogliflozin was prepared first with dimethyl sulfoxide, then diluted with normal sterile saline.

Enavogliflozin was prepared at a final dose of 1mg/kg, according to a recent research study that illustrated its antioxidant and anti-inflammatory characteristics in experimental models [23]. For the control vehicle

group, the same volume of DMSO was injected intraperitoneally. This administration took place 1 hr before sepsis induction.

Sample preparation. Twenty-four hours after surgery, mice were deeply anesthetized, and blood was collected by cardiac puncture as a terminal procedure. Immediately after blood collection, mice were euthanized under deep anesthesia with a high dose of ketamine and xylazine, and death was confirmed before kidney collection.

Blood samples were collected and centrifuged at 1500 rpm for 15 min at 4°C. Serum was separated and stored at -80°C until the renal function assessment was performed. The kidneys were quickly removed and flushed with normal cold sterile saline solution. Kidney tissue was divided into two parts, one used for biochemical measurements and the second one fixed in 10% buffered formalin solution. The parts of kidney samples designated for biochemical analysis were weighed and homogenized in cold phosphate-buffered saline solution at a ratio of 1:9 weight/volume, and then centrifuged for 15 minutes at 12,000 rpm at 4°C [24]. The supernatants were collected and kept at -80°C until use.

Blood and kidney samples were coded prior to lab testing to minimize assessment bias; this was performed on serum and kidney tissue samples. Biochemical measurements were taken blindly. The group identities of the samples were unknown. Histological sections were also examined by a pathologist blinded to the groups under study to ensure minimized evaluation bias.

Measurement of renal injury, inflammatory, oxidative stress, antioxidant, and apoptotic markers. The renal injury was assessed by measuring serum creatinine. Serum creatinine was assayed using a UV-1900i spectrophotometer (Shimadzu, Japan) according to the manufacturer's instructions. The results were expressed as mg/dL.

Concentration of KIM-1, NF-κB, MDA, caspase-3, and Nrf2 in the renal tissue homogenate supernatant was determined using commercial ELISA kits (SunLong Biotech Co., Ltd., Hangzhou, China), and catalog numbers are SL0339Mo (KIM-1), SL0723Mo (NF-κB), SL0370Mo (MDA), SL0679Mo (caspase-3), SL1027Mo (Nrf2). The procedures followed are as per the kit instructions. The absorbance at a wavelength of 450nm was measured with a microplate Humareader HS, HUMAN Diagnostics, Wiesbaden, Germany.

Standard curves were used for each marker in order to extrapolate the concentration in the unknown sample. Values are expressed as pg/mL for KIM-1, NF-κB, Nrf2, and ng/mL for MDA, caspase-3.

Histopathological examination. Kidney samples fixed in 10% buffered formalin solution were sectioned at 5 μm thickness using a microtome after paraffin embedding and stained with Hematoxylin & Eosin [25]. The sections were observed under a light microscope. The renal damage was graded on a semi-quantitative scale from 0 to 4, based on observed pathologist findings, which were: tubular epithelial degeneration, tubular

swelling, vascular congestion, and inflammatory cell infiltration [26]. The scale was as follows: 0 for normal renal tissue, 1 for mild injury which occurred in less than 25% of the field, 2 for moderate injury, which occurred in 25% to 50% of the field, 3 for marked injury which occurred in 51% to 75% of the field, and 4 for severe injury which occurred in >75% of the field.

Statistical analysis. Data analysis was performed using GraphPad Prism version 10.6.1 (GraphPad Software, Boston, MA, USA). Data were analyzed for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Normally distributed biochemical data were presented as mean ± standard error of the mean. Comparisons among groups were performed using one-way analysis of variance followed by Bonferroni's post hoc test.

Histopathological scores were presented as median with interquartile range. These data were analyzed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's multiple comparison test. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. Enavogliflozin improved kidney function after CLP. To evaluate kidney function after CLP, serum creatinine was assessed 24 h post-CLP. There was a significant increase in serum creatinine levels in the CLP group compared to the sham group, indicating renal dysfunction induced by sepsis. CLP + DMSO groups had similar elevation in serum creatinine levels compared to the CLP group, revealing that the vehicle itself did not attenuate kidney function. In contrast, in the enavogliflozin group, the serum creatinine levels were lower compared to the CLP group (Fig. 1). The numerical values corresponding to the graphical data are provided in **Supplementary Tables S1 and S2**.

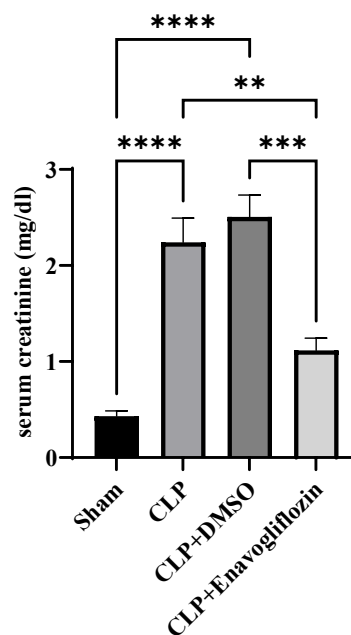


Fig. 1. Effect of enavogliflozin on serum creatinine levels.

Data are presented as $M \pm SEM$, $n = 6$ per group. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, and **** $P < 0.0001$.

Enavogliflozin decreased renal KIM-1 levels. Renal KIM-1 was measured as a marker of tubular injury. Compared to the sham group, the KIM-1 expression increased significantly in the CLP group. The CLP + DMSO group had a similar significant up-regulation compared to the sham group. Enavogliflozin treatment decreased KIM-1 expression significantly compared to the CLP group, showing that the damage of renal tubules is attenuated (Fig. 2).

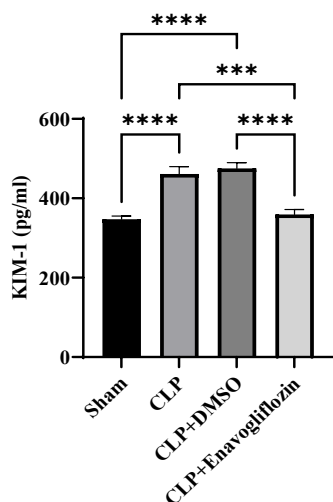


Fig. 2. Effect of enavogliflozin on renal KIM-1 levels after CLP.

Data are presented as $M \pm SEM$, $n = 6$ per group. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test. *** $P < 0.001$ and **** $P < 0.0001$.

Conversely, compared to the sham group, Nrf2 levels decreased in the CLP group, indicating attenuated antioxidant response following sepsis. In the enavogliflozin treatment group, Nrf2 expression increased significantly compared to the CLP group (Fig. 4).

Enavogliflozin attenuated oxidative stress and apoptosis-related markers in the kidneys. MDA was evaluated to analyze oxidative stress levels. Similar to

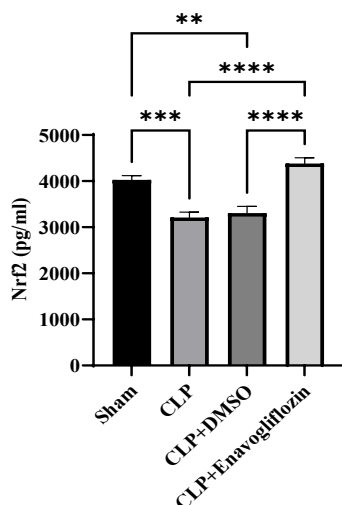


Fig. 4. Effect of enavogliflozin on renal Nrf2 levels after CLP.

Data are presented as $M \pm SEM$, $n = 6$ per group. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, and **** $P < 0.0001$.

Enavogliflozin reduced renal NF- κ B expression and upregulated renal Nrf2 expression. Renal NF- κ B and Nrf2 expressions were measured to analyze the renal inflammatory and antioxidant status. Compared to the sham group, NF- κ B levels increased in the CLP group and CLP + DMSO group significantly. The treatment of enavogliflozin attenuated NF- κ B expression compared to the CLP group (Fig. 3).

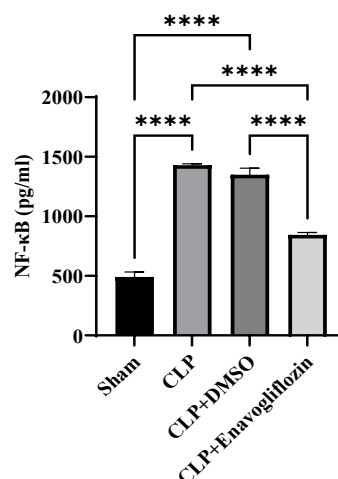


Fig. 3. Effect of enavogliflozin on renal NF- κ B levels after CLP.

Data are presented as $M \pm SEM$, $n = 6$ per group. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test. **** $P < 0.0001$.

other parameters, MDA levels significantly increased after CLP compared to the sham group. The elevated MDA levels in CLP + DMSO groups compared to the sham group showed that the vehicle did not ameliorate the oxidative injury. Enavogliflozin treatment ameliorated the increase in MDA levels compared to the CLP group, indicating that it significantly decreased the oxidative stress in the renal tissue (Fig. 5).

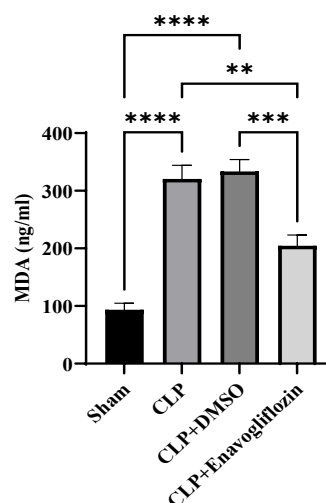


Fig. 5. Effect of enavogliflozin on renal MDA levels after CLP.

Data are presented as $M \pm SEM$, $n = 6$ per group. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, and **** $P < 0.0001$.

In addition, cleaved caspase-3 expression levels were detected as an indicator of apoptosis-related events. Compared to the sham group, caspase-3 levels increased in the CLP and CLP+DMSO groups, demonstrating increased apoptosis-related activity in kidney tissues following CLP. Enavogliflozin treatment attenuated caspase-3 levels compared to the CLP group (Fig. 6).

Enavogliflozin improved renal histology. In the sham group, the renal tissues exhibited preserved structure, and the glomeruli were morphologically normal, whereas the tubules were intact. The renal tissues were obviously damaged in the CLP group and CLP

+ DMSO group, with degeneration of renal tubular epithelium, tubular swelling, vascular congestion, and infiltration of inflammatory cells.

The renal injury score in the CLP and CLP + DMSO groups was significantly higher compared with that of the sham group. Compared with the CLP and CLP + DMSO groups, enavogliflozin administration decreased the degree of these damages in the renal tissue. The renal tissues of the enavogliflozin treatment group were observed with milder tubular injury, vascular congestion, infiltration of inflammatory cells, and well-preserved structure compared with the CLP group (Fig. 7 and 8).

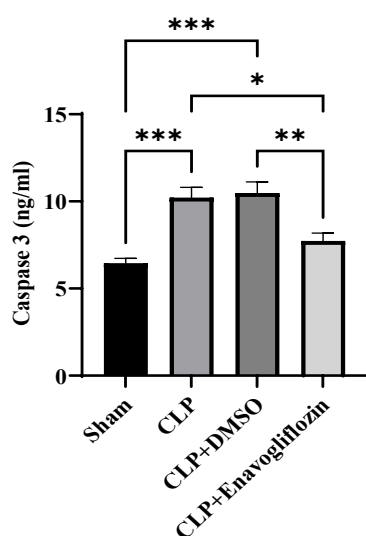


Fig. 6. Effect of enavogliflozin on renal caspase-3 levels after CLP.

Data are presented as $M \pm SEM$, $n = 6$ per group. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$.

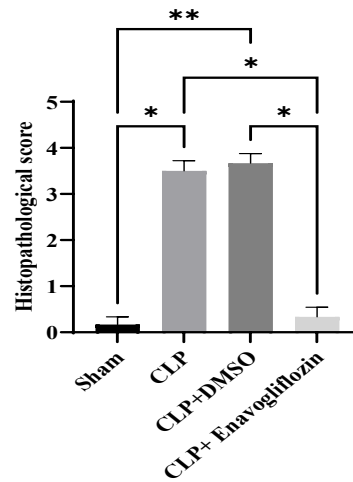


Fig. 7. Effect of enavogliflozin on renal histopathological injury score.

Tubular degeneration, tubular swelling, vascular congestion, and inflammatory cell infiltration were evaluated using a semi-quantitative score from 0 to 4. Data are presented as median with interquartile range, $n = 6$ per group. Statistical analysis was performed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's multiple comparison test. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$.

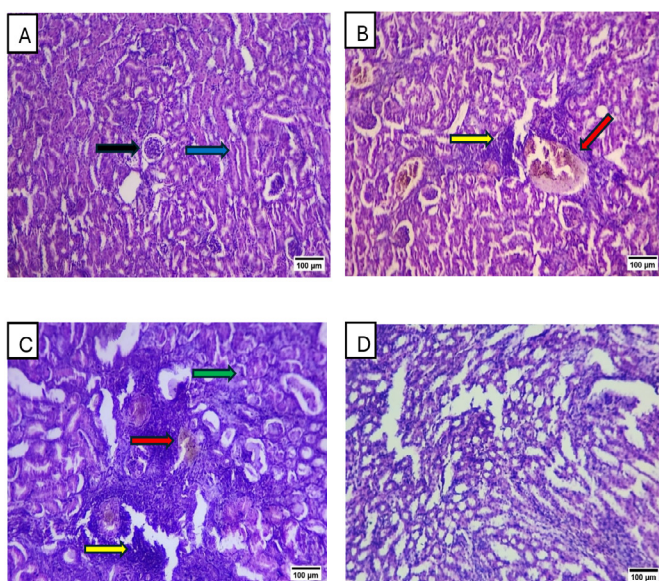


Fig. 8. Representative kidney histology after CLP-induced sepsis.

Representative hematoxylin and eosin-stained kidney sections from the experimental groups are shown. The sham group showed normal renal architecture with preserved glomeruli and tubules. The CLP group showed marked renal injury, including tubular epithelial degeneration, vascular congestion, and inflammatory cell infiltration. The CLP + DMSO group showed similar tissue damage. The CLP + enavogliflozin group showed milder renal injury, with reduced tubular damage, less congestion, and better preservation of renal structure. Magnification: 100 $\times$.

Discussion. The present study showed that enavogliflozin attenuates early renal injury in the mouse model of CLP-induced SA-AKI. The presence of CLP resulted in renal impairment with high serum creatinine, as well as elevated renal KIM-1, which suggested tubular damage. Histological injury, including tubular epithelial degeneration, vascular congestion, and inflammatory cell infiltration, supported these biochemical processes. A pretreatment of enavogliflozin lowered serum creatinine and KIM-1 levels and improved renal histology. It decreased renal NF- κ B, MDA, and caspase-3 and raised Nrf2. Taken together, the study showed that enavogliflozin has anti-early septic AKI activity by inflammation, oxidative stress, antioxidant, and apoptosis effects. As far as we know, our study is the first to assess the effect of enavogliflozin against SA-AKI in a CLP model.

Previous work demonstrated improved renal injury due to dapagliflozin in experimental models of sepsis and lipopolysaccharide-induced AKI [14, 27]. Empagliflozin additionally lowered oxidative stress and enhanced antioxidant pathways in kidney ischemia/reperfusion injury [28], and ertugliflozin lowered liver injury markers in a mouse model of sepsis-induced acute liver injury [15]. Our results are consistent with these studies and extend a possible protective effect of SGLT2 inhibitors to enavogliflozin in septic kidney injury.

Improvement in serum creatinine and KIM-1 levels indicates that enavogliflozin decreased both functional and tubular components of renal injury. KIM-1 is an early marker of tubular epithelial injury and typically rises after proximal tubular damage [29]. Tubular injury is not a consequence of a single mechanism in septic AKI, but rather involves the multijunctive effects of an inflammatory mechanism, microcirculatory dysfunction, oxidative stress and damage to cells [3, 5]. Thus, the KIM-1 deficiency and improved histological structure align with the hypothesis that enavogliflozin attenuated early renal tissue insult after CLP.

Inflammation plays a major role in the pathophysiology of SA-AKI. NF- κ B is a cornerstone in inflammatory signaling and has been associated with kidney injury in studies of sepsis [10]. In the present study, CLP increased the level of renal NF- κ B and enavogliflozin suppression on that level was observed. This suggests that the protective renal effects of enavogliflozin may, at least in part, be associated with inhibition of the inflammatory response. Comparable anti-inflammatory effects have been described with the other SGLT2 inhibitors in experimental organ injury. For instance, empagliflozin lowered inflammatory NF- κ B-dependent cytokine induction in sepsis-induced myocardial injury [30], and enavogliflozin is also noted to attenuate neuroinflammation in an experimental model of Alzheimer's disease [31].

Oxidative stress is a major mechanism in septic AKI. High ROS can harm the lipids, proteins and cellular structures, with tubular failure and cell

death [5, 7]. MDA is often used as a marker for lipid peroxidation, and Nrf2 controls antioxidant defenses. In this study, CLP increased renal MDA levels and decreased renal Nrf2 levels. This suggests that CLP-induced sepsis caused oxidative stress and weakened the antioxidant response in kidney tissue. The changes were reversed by enavogliflozin with inhibition of MDA and enhanced Nrf2. Indeed, this pattern goes in line with previous studies indicating activation of antioxidant responses could safeguard against SA-AKI [8, 9]. It is also consistent with the antioxidant effects of the SGLT2 inhibitors reported in experimental renal injury models [28].

Apoptosis also plays its part in renal tubular injury during sepsis. Caspase-3 is a critical apoptosis marker, usually upregulated during sepsis-associated organ death [32]. Herein, levels of caspase-3 were increased following CLP and decreased after enavogliflozin treatment, indicating that enavogliflozin could moderate apoptotic tubular loss. Caspase-3 decrease also supported histological signs, where lower tubular injury in the enavogliflozin-treated group indicated better preservation of renal architecture. When combined, the current results indicate that enavogliflozin may shield the kidney in early sepsis by inhibiting multiple mediating pathways rather than an isolated pathway. Lower NF- κ B levels might indicate less inflammatory response, lower MDA levels may suggest less lipid peroxidation, increased Nrf2 may indicate enhanced antioxidant response if the organism has a greater antioxidant response or increased Nrf2 value in the early sepsis phase, and therefore, less necrosis associated with apoptosis can indicate reduced cellular damage due to lower mitogenesis.

There are several limitations in our study. The first limitation is the small sample size, with only 6 mice per group; the findings must be considered as preliminary. Second, only male mice were used, and therefore, no assessment of sex-specific differences in enavogliflozin response can be made. Third, a single dose of enavogliflozin was used and only single time points 24h after CLP. The dose-response and late progression of kidney injury are thus unknown.

Another limitation is that the enavogliflozin was given 1h before CLP, which would test protective actions but is likely to be less representative of a clinical setting where therapy is initiated after the development of sepsis. Moreover, survival rate, bacterial load, systemic inflammation, blood pressure, urine output and renal perfusion were not measured. These would offer a comprehensive overview of disease progression and response.

Also, the mechanistic findings need to be interpreted with caution. NF- κ B and Nrf2 were measured by ELISA in kidney tissue homogenate, but do not necessarily confirm activation or inhibition of the Nrf2/ NF- κ B signaling pathway. Western blotting, PCR, immunohistochemistry, or pathway-specific assays are required for confirmation of the molecular

mechanism. Finally, this was an experimental study and direct translation of these findings to clinical S-AKI will require further preclinical and clinical investigation.

Conclusionis. Enavogliflozin may attenuate early SA-AKI in a mouse model of CLP, by improving serum creatinine and reducing renal KIM-1, NF- κ B, MDA and caspase-3 levels. In addition, it increases renal Nrf2 expression and improves renal histology. Our findings suggest that the renoprotective effect may be attributed to attenuated tubular injury, inflammation, oxidative stress and apoptosis with a superior antioxidant response. However, in light of the small size of the study and the unconfirmed molecular pathways, this study should be considered to be exploratory. Further studies are needed to confirm the molecular mechanisms, test different doses and time-points, and demonstrate the therapeutic relevance of enavogliflozin in a post-sepsis scenario.

Supplementary materials. Supplementary Tables are available on Figshare: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.33295938>.

Ethics approval and consent to participate. All experimental and animal handling procedures were conducted in the laboratories of the Faculty of

Pharmacy, University of Kufa, Najaf, Iraq. The study was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the University of Kufa, Najaf, Iraq (approval No. 2329, dated February 3, 2026). All procedures were performed in accordance with the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.

Consent for publication. Not applicable.

Availability of data and materials. The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

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

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

Authors' contributions.

Alaa Q. Aldhaheri: Investigation, data curation, formal analysis, visualization, and writing—original draft.

Ali M. Janabi: Conceptualization, methodology, supervision, project administration, data interpretation, and writing—review and editing. Both authors read and approved the final manuscript.

References:

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181–247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
3. Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(2):279–301. doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.010.
4. Balkrishna A, Sinha S, Kumar A, Arya V, Gautam AK, Valis M, et al. Sepsis-mediated renal dysfunction: pathophysiology, biomarkers and role of phytoconstituents in its management. *Biomed Pharmacother*. 2023;165:115183. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115183.
5. Kumar S, Srivastava VK, Kaushik S, Saxena J, Jyoti A. Free radicals, mitochondrial dysfunction and sepsis-induced organ dysfunction: a mechanistic insight. *Curr Pharm Des*. 2024;30(3):161–8. doi: 10.2174/0113816128279655231228055842.
6. Yang XR, Wen R, Yang N, Gao Y, Zhang TN. Role of oxidative stress in sepsis: mechanisms, pathways, and therapeutic strategies. *J Pharm Anal*. 2026;16(4):101452. doi: 10.1016/j.jpha.2025.101452.
7. Ow CPC, Trask-Marino A, Betrie AH, Evans RG, May CN, Lankadeva YR. Targeting oxidative stress in septic acute kidney injury: from theory to practice. *J Clin Med*. 2021;10(17):3798. doi: 10.3390/jcm10173798.
8. Chen Z, Wang H, Hu B, Chen X, Zheng M, Liang L, et al. Transcription factor nuclear factor erythroid 2 p45-related factor 2 (NRF2) ameliorates sepsis-associated acute kidney injury by maintaining mitochondrial homeostasis and improving the mitochondrial function. *Eur J Histochem*. 2022;66(3):3412. doi: 10.4081/ejh.2022.3412.
9. Gunne S, Heinicke U, Parnham MJ, Laux V, Zacharowski K, von Knethen A. Nrf2: a molecular target for sepsis patients in critical care. *Biomolecules*. 2020;10(12):1688. doi: 10.3390/biom10121688.
10. Lou Y, Shi H, Sha N, Li F, Gu X, Lin H. Ursodeoxycholic acid protects against sepsis-induced acute kidney injury by activating Nrf2/HO-1 and inhibiting NF- κ B pathway. *BMC Nephrol*. 2025;26(1):45. doi: 10.1186/s12882-025-03977-9.
11. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845–54. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.

12. Gong C, Shen SC, Zhang K, Zhou L, Shen JJ, Zhao JY, et al. Association of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors with cardiovascular outcome and safety events: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:926979. doi: 10.3389/fcvm.2022.926979.
13. Stepanova N. SGLT2 inhibitors in peritoneal dialysis: a promising frontier toward improved patient outcomes. *Ren Replace Ther*. 2024;10(1):5. doi: 10.1186/s41100-024-00523-5.
14. Chi PJ, Lee CJ, Hsieh YJ, Lu CW, Hsu BG. Dapagliflozin ameliorates lipopolysaccharide-related acute kidney injury in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Int J Med Sci*. 2022;19(4):729-39. doi: 10.7150/ijms.69031.
15. Alrufaie SH, Janabi AM. Ertugliflozin mitigates liver damage during sepsis: evidence from a murine model. *Int J Appl Pharm*. 2026;18(1):617-24. doi: 10.22159/ijap.2026v18i1.56581.
16. Pang M, Lee J, Choi MK, Song IS. Pharmacokinetics and tissue distribution of enavogliflozin in mice using a validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. *Appl Sci*. 2025;15(3):1445. doi: 10.3390/app15031445.
17. Choi YS, Na J, Park SY, Cho JM, Jeong Y, Hwang JG. Pharmacokinetics and safety of fixed-dose versus separate enavogliflozin/gemigliptin combinations, and food effect on enavogliflozin in healthy Korean subjects. *Clin Transl Sci*. 2025;18(10):e70376. doi: 10.1111/cts.70376.
18. Kim MS, Song YK, Choi JS, Ji HY, Yang E, Park JS, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict pharmacokinetics of enavogliflozin, a sodium-dependent glucose transporter 2 inhibitor, in humans. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):942. doi: 10.3390/pharmaceutics15030942.
19. Pham PTM, Nguyen G, Park SY, Lai TL, Choi DH, Hong J, et al. Enavogliflozin, an SGLT2 inhibitor, improves nonalcoholic steatohepatitis induced by high-fat, high-cholesterol diet. *Diabetes Metab J*. 2026;50(1):165-77. doi: 10.4093/dmj.2024.0259.
20. Kannan SK, Kim CY, Heidarian M, Berton RR, Jensen IJ, Griffith TS, et al. Mouse models of sepsis. *Curr Protoc*. 2024;4(3):e997. doi: 10.1002/cpz1.997.
21. Nakao Y, Mori M, Mori Y, Bonventre JV. SGLT2 inhibitors and acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2026;41(2):243-54. doi: 10.1093/ndt/gfaf132.
22. Li B, Yu M, Pan X, Ren C, Peng W, Li X, et al. Artesunate reduces serum lipopolysaccharide in cecal ligation/puncture mice via enhanced LPS internalization by macrophages through increased mRNA expression of scavenger receptors. *Int J Mol Sci*. 2014;15(1):1143-61. doi: 10.3390/ijms15011143.
23. Pang M, Jeon SY, Choi MK, Jeon JH, Ji HY, Choi JS, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of enavogliflozin in mice and rats. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1210. doi: 10.3390/pharmaceutics14061210.
24. Aboismaiel MG, Amin MN, Eissa LA. Renoprotective effect of a novel combination of 6-gingerol and metformin in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via targeting miRNA-146a, miRNA-223, TLR4/TRAF6/NLRP3 inflammasome pathway and HIF-1 α . *Biol Res*. 2024;57(1):47. doi: 10.1186/s40659-024-00527-9.
25. Hwang SK, Morin J, Houle C, Ravindra KC, Newman L, Qian J, et al. A rat model of immunologic and hypertensive kidney injury. *Sci Rep*. 2026;16(1):2415. doi: 10.1038/s41598-025-23316-0.
26. Qassam H, Janabi AM, Gaen KK, Hadi NR. Dimethyl fumarate attenuates liver injury in a mouse model of cecal ligation and puncture by modulating inflammatory, angiogenic and pyroptotic pathways. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2025;26(1):134. doi: 10.1186/s40360-025-00968-2.
27. Kingir ZB, Özdemir Kumral ZN, Cam ME, Cilingir ÖT, Şekerler T, Ercan F, et al. Effects of dapagliflozin in experimental sepsis model in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2019;25(3):213-21. doi: 10.5505/tjtes.2018.82826.
28. Ala M, Khoshdel MRF, Dehpour AR. Empagliflozin enhances autophagy, mitochondrial biogenesis, and antioxidant defense and ameliorates renal ischemia/reperfusion in nondiabetic rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:1197061. doi: 10.1155/2022/1197061.
29. Bazargani B, Moghtaderi M. New biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury in children. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2022;14(4):264-69. doi: 10.18502/ajmb.v14i4.10478.
30. Al-killidar SM, Muhammad-Baqir BM. Empagliflozin attenuates inflammation and myocardial injury in a murine model of sepsis. *Babcock Univ Med J*. 2025;8(2):217-25. doi: 10.38029/babcockuniv.med.j..v8i2.1021.
31. Han J, Song J, Jung ES, Choi JW, Ji HY, Mook-Jung I. SGLT2 inhibition by enavogliflozin significantly reduces A β pathology and restores cognitive function via upregulation of microglial AMPK signaling in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2025;24(8):e70101. doi: 10.1111/ace1.70101.
32. Wu Z, Deng J, Zhou H, Tan W, Lin L, Yang J. Programmed cell death in sepsis-associated acute kidney injury. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:883028. doi: 10.3389/fmed.2022.883028.



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

Khaled Gouda Abdelwahab¹, Ahmed Esmat Saleh², Ashraf Amin Abdelaziz², Mohammad Almohamady Khaskia²

doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.03

Metabolic-associated fatty liver disease in patients undergoing hemodialysis: A cross-sectional study of prevalence and diagnostic accuracy of the triglyceride–glucose index

¹Internal Medicine and Nephrology Department, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Ain Shams, Egypt

²Tropical Medicine Department, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Ain Shams, Egypt

Citation:

Abdelwahab KG, Saleh AE, Abdelaziz AA, Khaskia MA. Metabolic-associated fatty liver disease in patients undergoing hemodialysis: A cross-sectional study of prevalence and diagnostic accuracy of the triglyceride–glucose index. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):18-24. doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.03.

Abstract. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is increasingly recognized in patients with metabolic and renal disorders; however, data in hemodialysis populations remain limited. This study assessed the prevalence of MAFLD in patients receiving maintenance HD and identified factors associated with its presence.

Methods. A total of 95 patients with end-stage kidney disease (ESKD) receiving maintenance HD were included in this cross-sectional study conducted at Ain Shams University Hospital from January to September 2024. Clinical assessment, abdominal ultrasonography, and laboratory investigations were performed. The triglyceride–glucose (TyG) index, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, and fibrosis-4 (FIB-4) score were calculated.

Results. MAFLD was identified in 21 of 95 patients (22.1%). Compared with patients without MAFLD, those with MAFLD had significantly higher body mass index (35.14 ± 3.09 vs. 25.51 ± 4.74 kg/m²), WC (116.95 ± 6.74 vs. 100.24 ± 9.56 cm), CRP (20.38 ± 5.24 vs. 4.59 ± 2.49 mg/L), ALT, AST, TC, LDL-C, triglycerides, TyG index (9.20 ± 0.34 vs. 8.63 ± 0.27), NAFLD fibrosis score, and FIB-4 score (all $P < 0.05$). Hemoglobin and albumin were substantially lower in the MAFLD group. The TyG index showed high discrimination for MAFLD, with an AUC of 0.906 (95% CI, 0.815–0.998); at a cutoff >8.88 , sensitivity was 95.2% and specificity was 82.4%.

Conclusions. MAFLD is common among patients receiving hemodialysis and is associated with metabolic and inflammatory disturbances. The TyG index showed promising discriminative performance for identifying MAFLD in this population. However, the findings are exploratory and require validation in larger, multicenter studies.

Keywords: fatty liver, triglyceride–glucose index, insulin resistance, end-stage kidney disease, hemodialysis, liver fibrosis.

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

© K. G. Abdelwahab, A. E. Saleh, A. A. Abdelaziz, M. A. Khaskia, 2026.

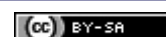
Correspondence should be addressed to Khaled Gouda Abdelwahab:
khaled.gouda@med.asu.edu.eg

Article history:

Received March 19, 2026

Received in revised form
May 01, 2026

Accepted May 03, 2026



© Абдельвахаб К. Г., Салех А. Е., Абдельазіз А. А., Хаскія М. А., 2026

УДК: 616.36-002.17:616.61-085.38-073.27]-071

Халед Гуда Абдельвахаб¹, Ахмед Есмаат Салех², Ашраф Амін Абдельазіз²,
Мохаммад Альмохаммаді Хаскія²

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом: поширеність та дискримінаційна здатність індексу тригліцериди—глюкоза

¹Кафедра внутрішньої медицини та нефрології, Медичний факультет,
Університет Айн-Шамс, Айн-Шамс, Єгипет

²Кафедра тропічної медицини, Медичний факультет, Університет Айн-Шамс, Айн-Шамс, Єгипет

Резюме. Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП), часто поєднується з ожирінням, інсулінорезистентністю та іншими метаболічними порушеннями. Водночас дані щодо її поширеності серед пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (ГД), залишаються обмеженими. Метою дослідження було оцінити поширеність МАЖХП у ГД пацієнтів та визначити чинники, пов'язані з її наявністю.

Методи. До поперечного дослідження, проведеного в Університетській лікарні Айн-Шамс із січня до вересня 2024 року, включено 95 пацієнтів з термінальною стадією хронічної хвороби нирок, які лікувались ГД. Усім пацієнтам проведено клінічне обстеження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та лабораторні дослідження. Розраховано індекс тригліцериди—глюкоза (TyG), шкалу фіброзу неалкогольної жирової хвороби печінки (NFS) та індекс FIB-4.

Результати. МАЖХП виявлено у 21 із 95 пацієнтів (22,1%). Порівняно з пацієнтами без МАЖХП, пацієнти з МАЖХП мали вищий індекс маси тіла ($35,14 \pm 3,09$ проти $25,51 \pm 4,74$ кг/м²), більшу окружність талії ($116,95 \pm 6,74$ проти $100,24 \pm 9,56$ см), вищі рівні С-реактивного білка ($20,38 \pm 5,24$ проти $4,59 \pm 2,49$ мг/л), аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів. Значення індексу TyG ($9,20 \pm 0,34$ проти $8,63 \pm 0,27$), шкали NFS та індексу FIB-4 також були вищими у пацієнтів із МАЖХП (усі $p < 0,05$). Рівні гемоглобіну й альбуміну були суттєво нижчими у групі МАЖХП. Індекс TyG продемонстрував високу дискримінаційну здатність щодо наявності МАЖХП: площа під ROC-кривою становила 0,906 (95% ДІ 0,815–0,998). За порогового значення $>8,88$ чутливість становила 95,2%, специфічність – 82,4%.

Висновки. МАЖХП виявлено більш ніж у п'ятій частині ГД пацієнтів, а її наявність асоціювалась з метаболічними та запальними порушеннями. Індекс TyG продемонстрував перспективну дискримінаційну здатність для виявлення МАЖХП у цій популяції. Отримані результати мають описовий характер і потребують підтвердження у більших багатоцентрових дослідженнях.

Ключові слова: жирова хвороба печінки, індекс тригліцериди—глюкоза, інсулінорезистентність, термінальна стадія хронічної хвороби нирок, гемодіаліз, фіброз печінки.

Introduction. Steatotic liver disease is one of the most common chronic liver disorders worldwide and is closely linked to obesity, insulin resistance, and other cardiometabolic abnormalities [1]. Chronic kidney disease (CKD) shares multiple pathogenic mechanisms with steatotic liver disease, including insulin resistance, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, and metabolic dysregulation [2]. Insulin resistance promotes hepatic lipid accumulation and systemic metabolic imbalance, while chronic inflammation and oxidative stress contribute to both hepatic injury and kidney dysfunction [3]. Emerging

evidence also highlights the gut–liver–kidney axis, in which alterations in gut microbiota and increased intestinal permeability may promote systemic inflammation and metabolic disturbances affecting both the liver and kidneys [4].

Hepatic steatosis has also been associated with CKD progression [2]. However, patients with end-stage kidney disease (ESKD) receiving maintenance hemodialysis (HD) remain underrepresented in the literature. This population has complex metabolic alterations, including protein-energy wasting, chronic inflammation, uremia-related metabolic disturbances, and fluid shifts, which may influence hepatic fat accumulation and complicate the assessment of hepatic steatosis and fibrosis [5].

Therefore, this study aimed to assess the prevalence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in patients receiving maintenance HD, identify factors associated with its presence, and evaluate the discriminative performance of the triglyceride–glucose (TyG) index for MAFLD.

Khaled Gouda Abdelwahab
khaled.gouda@med.asu.edu.eg

Patients and methods. Study design and setting. This cross-sectional investigation was performed on 95 cases with ESKD at the HD unit of Ain Shams University Hospital from January 2024 to September 2024. The study was approved by the Ethical Committee of Ain Shams University Hospital hemodialysis unit (approval code: FMASU MS 379/2023). Before enrolment, written informed consent was secured from all cases or their relatives.

Eligibility criteria. Eligible cases were aged 18 to 60 years, of both sexes, and were on regular maintenance HD for more than 6 months, receiving three sessions per week, each lasting 4 hours. Cases were excluded if they had marked alcohol intake (≥ 20 g/day in women and ≥ 30 g/day in men), hepatitis C or B virus positivity, other chronic liver diseases, concurrent active infection, malignancy, or other decompensated organ failure.

Clinical, laboratory, and imaging assessment. All included cases underwent detailed history taking and clinical examination. Clinical assessment included measurement of weight, height for calculation of BMI, WC, and blood pressure, in addition to documentation of CKD etiology and duration. Abdominal ultrasonography was performed as part of the imaging assessment using standardized criteria for hepatic steatosis, including increased hepatic echogenicity relative to the renal cortex, vascular blurring, and deep attenuation, as assessed by an experienced radiologist. Laboratory investigations included CBC, CRP, serum creatinine, blood urea, urea reduction ratio, ALT, AST, serum albumin, FBS, and full lipid profile. Calculated parameters included the TyG index and the NAFLD fibrosis score.

Diagnostic criteria. The current multisociety nomenclature uses metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [1]. However, the present study was designed and analyzed according to the metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) criteria proposed in 2020 [6]; therefore, MAFLD terminology is retained throughout the manuscript. MAFLD was defined as ultrasonography-

confirmed hepatic steatosis together with overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, or metabolic dysregulation [6]. Metabolic dysregulation was defined by the presence of at least two additional abnormalities, including elevated WC, hypertension, hypertriglyceridemia, impaired fasting glucose, low HDL cholesterol, insulin resistance, or subclinical inflammation [6].

Sample size calculation. The required sample size was calculated using a single-proportion formula based on an expected MAFLD prevalence of 43.4% as reported by Wong et al. [7], with a confidence level of 95% and a margin of error of 10%. Accordingly, a minimum sample size of 95 cases was required to achieve adequate statistical precision.

Statistical methods. Data were analyzed using SPSS version 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Quantitative variables were reported as mean $\pm$ SD when normally distributed and as median (range) when not normally distributed, while qualitative variables were summarized as frequency and percentage. Between-group comparisons were performed using the unpaired Student's t-test for quantitative variables and the Chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables, as appropriate. ROC curve analysis was used to assess the discriminative performance of the studied markers, with the area under the curve (AUC) used to quantify discrimination. Univariable logistic regression and separate age- and sex-adjusted logistic regression models were used to assess associations with MAFLD. Each adjusted model included one studied predictor together with age and sex. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated. A two-tailed P value < 0.05 was considered statistically significant.

Results. Patients with MAFLD had significantly higher weight, BMI, and WC than those without MAFLD. They also had lower hemoglobin and albumin levels and higher CRP, ALT, AST, TC, LDL-C, TG, and TyG index values (Table 1).

Fibrosis-related indices, including the NAFLD fibrosis score and FIB-4 score, were also higher in patients with MAFLD (Table 1).

Table 1

Demographic, clinical, anthropometric, and laboratory characteristics of the studied patients according to MAFLD status

Variable	Data presentation	Total (n = 95)	MAFLD		P-value
			Yes (n = 21)	No (n = 74)	
Age (years)	Mean $\pm$ SD	42.71 $\pm$ 14.78	46.76 $\pm$ 13.44	41.55 $\pm$ 15.03	0.16
Sex					
Males	n (%)	47 (49.5%)	11 (52.4%)	36 (48.6%)	0.76
Females	n (%)	48 (50.5%)	10 (47.6%)	38 (51.4%)	0.76
Height (cm)	Mean $\pm$ SD	166.69 $\pm$ 7.88	167.14 $\pm$ 5.03	166.57 $\pm$ 8.54	0.7
Weight (kg)	Mean $\pm$ SD	76.92 $\pm$ 16.93	97.95 $\pm$ 10.01	70.95 $\pm$ 13.35	$< 0.001^*$
BMI (kg/m ²)	Mean $\pm$ SD	27.64 $\pm$ 5.97	35.14 $\pm$ 3.09	25.51 $\pm$ 4.74	$< 0.001^*$
WC (cm)	Mean $\pm$ SD	103.94 $\pm$ 11.37	116.95 $\pm$ 6.74	100.24 $\pm$ 9.56	$< 0.001^*$

Continuation of Table 1

Variable	Data presentation	Total (n = 95)	MAFLD		P-value
			Yes (n = 21)	No (n = 74)	
SBP (mmHg)	Mean $\pm$ SD	135.16 $\pm$ 26.00	126.67 $\pm$ 28.17	137.57 $\pm$ 25.02	0.09
DBP (mmHg)	Mean $\pm$ SD	86.11 $\pm$ 13.15	82.86 $\pm$ 11.89	87.03 $\pm$ 13.42	0.2
Family history of CKD	n (%)	22 (23.2%)	5 (23.8%)	17 (23.0%)	1
HTN	n (%)	8 (8.4%)	2 (9.5%)	6 (8.1%)	1
DM	n (%)	12 (12.6%)	3 (14.3%)	9 (12.2%)	0.72
CAD	n (%)	5 (5.3%)	0 (0.0%)	5 (6.8%)	0.58
HGB (g/dL)	Mean $\pm$ SD	10.23 $\pm$ 0.88	9.26 $\pm$ 0.41	10.51 $\pm$ 0.78	<0.001*
WBCs ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Mean $\pm$ SD	6.69 $\pm$ 1.56	6.86 $\pm$ 1.49	6.65 $\pm$ 1.58	0.59
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Mean $\pm$ SD	265.37 $\pm$ 60.86	264.29 $\pm$ 61.28	265.68 $\pm$ 61.16	0.93
CRP (mg/L)	Mean $\pm$ SD	8.08 $\pm$ 7.35	20.38 $\pm$ 5.24	4.59 $\pm$ 2.49	<0.001*
Creatinine (mg/dL)	Mean $\pm$ SD	8.50 $\pm$ 0.93	8.74 $\pm$ 0.75	8.43 $\pm$ 0.96	0.17
Urea (mg/dL)	Mean $\pm$ SD	105.61 $\pm$ 16.40	104.10 $\pm$ 14.01	106.04 $\pm$ 17.08	0.63
ALT (U/L)	Mean $\pm$ SD	29.80 $\pm$ 7.86	33.19 $\pm$ 9.66	28.84 $\pm$ 7.05	0.02*
AST (U/L)	Mean $\pm$ SD	38.24 $\pm$ 15.74	62.90 $\pm$ 9.96	31.24 $\pm$ 8.21	<0.001*
TC (mg/dL)	Mean $\pm$ SD	210.73 $\pm$ 35.62	251.90 $\pm$ 30.60	199.04 $\pm$ 27.41	<0.001*
LDL (mg/dL)	Mean $\pm$ SD	111.68 $\pm$ 33.82	151.90 $\pm$ 30.60	100.27 $\pm$ 24.88	<0.001*
HDL (mg/dL)	Mean $\pm$ SD	84.40 $\pm$ 2.98	84.38 $\pm$ 3.61	84.41 $\pm$ 2.81	0.97
TG (mg/dL)	Mean $\pm$ SD	144.25 $\pm$ 53.60	219.43 $\pm$ 50.11	122.92 $\pm$ 30.41	<0.001*
FBS (mg/dL)	Mean $\pm$ SD	95.36 $\pm$ 19.96	94.71 $\pm$ 19.65	95.54 $\pm$ 20.17	0.87
TyG index	Mean $\pm$ SD	8.76 $\pm$ 0.37	9.20 $\pm$ 0.34	8.63 $\pm$ 0.27	<0.001*
Albumin (g/dL)	Mean $\pm$ SD	3.67 $\pm$ 0.31	3.43 $\pm$ 0.31	3.74 $\pm$ 0.28	<0.001*
NAFLD fibrosis score	Mean $\pm$ SD	-1.97 $\pm$ 1.62	-0.24 $\pm$ 1.25	-2.46 $\pm$ 1.36	<0.001*
Liver fibrosis	n (%)	21 (22.1%)	-	-	-
MAFLD	n (%)	21 (22.1%)	-	-	-
FIB-4 score	Mean $\pm$ SD	1.21 $\pm$ 0.72	2.05 $\pm$ 0.81	0.97 $\pm$ 0.47	<0.001*
NAFLD fibrosis score	Median (range)	-	-0.32 [-1.20 - 0.60]	-2.60 [-3.49 - -1.59]	<0.001*

Abbreviations: WC: waist circumference, MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease, TC: total cholesterol, CKD: chronic kidney disease, CAD: coronary artery disease, HGB: hemoglobin, AST: aspartate aminotransferase, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, TG: triglycerides, ALT: alanine aminotransferase, FBS: fasting blood sugar, TyG: triglyceride-glucose, NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease, FIB-4: fibrosis-4, *: Significant P-value.

The TyG index showed high discrimination for MAFLD, with an AUC of 0.906 (95% CI, 0.815–0.998). At a cutoff value of >8.88, sensitivity was 95.2%, specificity was 82.4%, the positive predictive value was 60.5%, and the negative predictive value was 98.4% (Fig. 1).

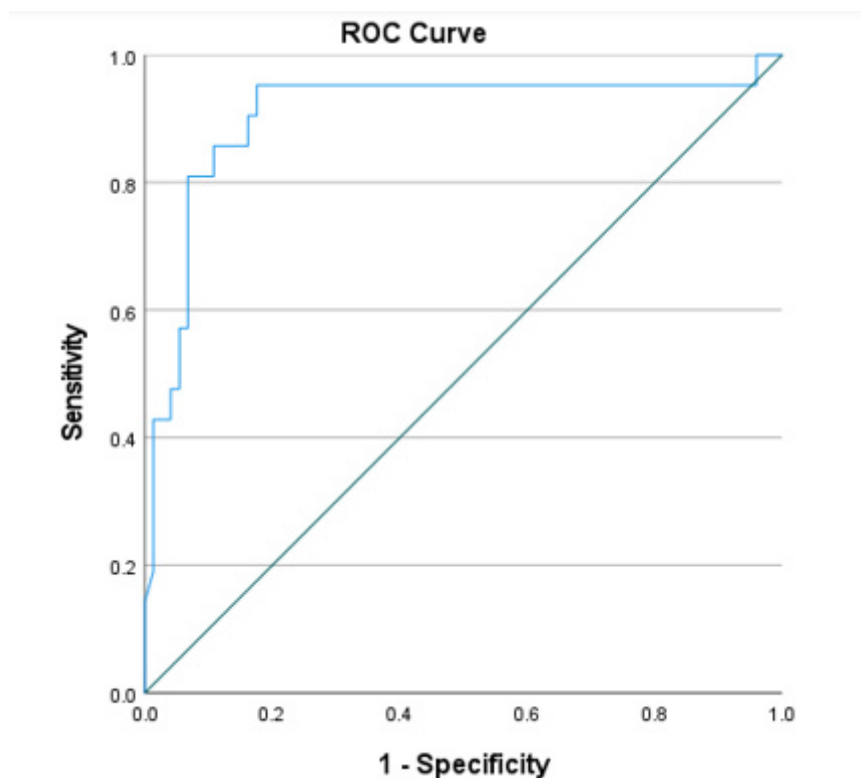


Fig. 1. ROC curve analysis of the discriminative performance of the TyG index for MAFLD.

Univariable and age- and sex-adjusted logistic regression analyses were performed to assess factors associated with MAFLD. Each adjusted model included one studied predictor together with age and sex. In the adjusted models, each one-unit increase in BMI was associated with 66.4% higher odds of MAFLD (OR = 1.664, 95% CI: 1.314–2.108, $P < 0.001$). Each one-unit increase in ALT was associated with 7.0% higher odds (OR = 1.070, 95% CI: 1.005–1.138, $P = 0.033$),

and each one-unit increase in CRP was associated with 62.3% higher odds (OR = 1.623, 95% CI: 1.271–2.073, $P < 0.001$). Each one-unit increase in the TyG index was associated with higher odds of MAFLD (OR = 3.380, 95% CI: 1.985–5.757, $P < 0.001$). Conversely, higher albumin was associated with lower odds of MAFLD (OR = 0.028 per 1 g/dL increase, 95% CI: 0.004–0.200, $P < 0.001$) (Table 2).

Table 2

Univariable and age- and sex-adjusted logistic regression analyses of factors associated with MAFLD

	Univariate		Multivariate	
	OR [95% CI]	P-value	OR [95% CI]†	P-value
BMI [kg/m ²]	1.582 [1.295 - 1.933]	<0.001*	1.664 [1.314 - 2.108]	<0.001*
Albumin [g/dL]	0.031 [0.005 - 0.192]	<0.001*	0.028 [0.004 - 0.200]	<0.001*
ALT [U/L]	1.070 [1.007 - 1.138]	0.030*	1.070 [1.005 - 1.138]	0.033*
CRP [mg/L]	1.545 [1.288 - 1.854]	<0.001*	1.623 [1.271 - 2.073]	<0.001*
TyG index	3.300 [1.968 - 5.532]	<0.001*	3.380 [1.985 - 5.757]	<0.001*

†Adjusted for age and sex. OR: odds ratio; CI: confidence interval; BMI: body mass index; ALT: alanine aminotransferase; CRP: C-reactive protein; TyG: triglyceride-glucose; MAFLD: metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; *: statistically significant P value.

Discussion. Several mechanisms may explain the association between hepatic steatosis and CKD. Fatty liver disease and CKD share major cardiometabolic risk factors and pathogenic pathways, including hyperten-

sion, obesity, insulin resistance, and dyslipidemia [7]. Previous studies have also reported associations between MAFLD and CKD risk [8].

The observed MAFLD prevalence of 22.1% highlights the metabolic burden in patients receiving HD. This finding was comparable to the 22.2% prevalence reported by Deng et al. [8] among participants with CKD in the National Health and Nutrition Examination Survey. Differences between studies may reflect ethnicity, metabolic profiles, kidney disease severity, and diagnostic methods.

In contrast, Wong et al. [7] reported a higher MAFLD prevalence of 43.4% in a multiethnic Malaysian cohort of 447 patients receiving HD. In a Japanese cohort of 13,159 participants followed for 10 years, Tanaka et al. [9] reported a prevalence of 32.3% and found that MAFLD was independently associated with incident CKD. These differences suggest that MAFLD prevalence varies according to population characteristics and study design.

In the present study, patients with MAFLD had significantly higher body weight, BMI, and WC than those without MAFLD, supporting the close relationship between MAFLD and abdominal obesity. Most patients had no history of hypertension or diabetes mellitus.

Previous studies have reported similar metabolic differences between patients with and without MAFLD. Deng et al. [8] found that MAFLD was associated with higher rates of hypertension, diabetes mellitus, and hyperuricemia. Tanaka et al. [9] also reported higher WC, systolic blood pressure, and BMI in patients with MAFLD. In the present study, the low prevalence of hypertension and diabetes mellitus may partly reflect the relatively young mean age of the cohort. Nevertheless, patients with MAFLD had greater WC and BMI than those without MAFLD.

Fibrosis-related risk was assessed using the NAFLD fibrosis score and the FIB-4 score. Patients with MAFLD had significantly higher values of both scores than those without MAFLD, indicating a higher estimated risk of liver fibrosis in the MAFLD group. Liver fibrosis is an important concern in patients with MAFLD. Wong et al. [7] reported advanced liver fibrosis in 25.5% of their HD cohort. Zou et al. [10] also found that higher fibrosis scores were associated with a greater risk of progression to end-stage kidney disease in patients with diabetic nephropathy and MAFLD.

Patients with MAFLD also showed a distinct inflammatory and biochemical profile. CRP, AST, ALT, and TC were significantly higher in the MAFLD group. The higher CRP level supports the inflammatory component of the disease. Similarly, Wong et al. [7] reported that elevated high-sensitivity CRP was independently associated with MAFLD in patients receiving HD. Deng et al. [8] and Tanaka et al. [9] also reported higher inflammatory and liver-related markers in patients with MAFLD.

Patients with MAFLD had significantly higher TG, TC, and LDL-C levels than those without MAFLD, supporting the close association between MAFLD and an adverse metabolic profile.

Lipid abnormalities are a well-recognized feature of MAFLD. In a HD cohort, Wong et al. [7] reported that low HDL-C, high FBS, and elevated TG were associated with MAFLD. Higher TG levels were also reported by Tanaka et al. [9] and Deng et al. [8]. In the present study, the TyG index, which combines TG and fasting glucose, was markedly higher in patients with MAFLD and may reflect the underlying metabolic dysfunction.

ROC analysis showed high discrimination of the TyG index for MAFLD in this cohort (AUC 0.906). At a cutoff >8.88, sensitivity was 95.2% and specificity was 82.4%. However, this cutoff was derived and evaluated in the same small cohort and should be considered exploratory.

Because the TyG index reflects triglyceride and fasting glucose levels, it may capture metabolic disturbances closely linked to MAFLD. However, these components also overlap with metabolic features used in the MAFLD definition, which may increase the apparent discriminative performance of the index.

The association between the TyG index and MAFLD is consistent with findings by Tanaka et al. [9], Xue et al. [11], Liu et al. [12], and Zhang et al. [13]. These studies also reported positive associations between higher TyG values and MAFLD or related metabolic risk.

Together, these findings support the substantial metabolic burden associated with MAFLD in patients with kidney disease. Previous studies have linked MAFLD to adverse metabolic profiles and CKD progression [7–9, 14]. In patients receiving HD, simple biochemical markers may help identify individuals who warrant further liver assessment, although prospective studies are needed to determine their clinical value.

Several limitations should be noted. The study was performed at a single center and included a relatively small sample of 95 patients, which may limit generalizability to the wider HD population. Its cross-sectional design does not allow causal or longitudinal inferences. Lifestyle factors such as dietary habits and physical activity were not assessed. Liver biopsy and advanced imaging modalities such as transient elastography (FibroScan) were not used, limiting fibrosis assessment. Abdominal ultrasonography is operator-dependent and may introduce variability in the detection of hepatic steatosis. In addition, the TyG index includes triglycerides and fasting glucose, which overlap with metabolic features used in the MAFLD definition. This overlap may increase its apparent discrimination for MAFLD. The ROC cutoff was derived and evaluated in the same small cohort and therefore requires external validation.

Conclusions. MAFLD was present in approximately one-fifth of patients receiving maintenance hemodialysis and was associated with metabolic and inflammatory abnormalities. The TyG index showed high discriminative performance for MAFLD in this cohort. However, these findings are exploratory and require validation in larger prospective, multicenter studies.

Ethics approval and consent to participate. The study was approved by the Ethical Committee of Ain Shams University Hospital (approval code: FMASU MS 379/2023). Written informed consent was obtained from all participants prior to inclusion in the study.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Findings. This work was done without funding support.

Availability of data and materials. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the author on reasonable request.

Author contributions.

Khaled Gouda Abdelwahab: conceptualized the study, supervised the research, and critically revised the manuscript.

Ahmed Esmat Saleh: contributed to study design, data collection, statistical analysis, and drafting of the manuscript.

Ashraf Amin Abdelaziz: participated in data collection, interpretation of results, and manuscript revision.

Mohammad Almohamady Khaskia: contributed to data acquisition, laboratory investigations, and manuscript editing.

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

References

1. Miller DM, McCauley KF, Dunham-Snary KJ. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): Mechanisms, Clinical Implications and Therapeutic Advances. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2025;8(6):e70132. doi: 10.1002/edm2.70132.
2. Souto Maior M, Ribeiro NLI, Silva HVV, Lopes EP, Costa EC. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2025;13(9):2162. doi: 10.3390/biomedicines13092162.
3. Cao X, Wang N, Yang M, Zhang C. Lipid Accumulation and Insulin Resistance: Bridging Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2025;26(14):6962. doi: 10.3390/ijms26146962.
4. Fei DL, Liu Y, Liu J, Yu Z, Dong JL. Gut microbiota and the «gut-liver-kidney axis» theory: from mechanisms to therapeutics. *Front Microbiol.* 2025;16:1554458. doi: 10.3389/fmicb.2025.1554458.
5. Swift O, Sharma S, Ramanarayanan S, Umar H, Laws KR, Vilar E, et al. Prevalence and outcomes of chronic liver disease in patients receiving dialysis: systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2022;15(4):747-57. doi: 10.1093/ckj/sfab230.
6. Fouad Y, Alboraie M, Shiha G. Epidemiology and diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2024;18(Suppl 2):827-33. doi: 10.1007/s12072-024-10704-3.
7. Wong WK, Chan WK, Ganapathy SS, Lim SK. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) and advanced liver fibrosis among hemodialysis patients in a multiethnic urban population in Malaysia. *Semin Dial.* 2023;36(2):107-16. doi: 10.1111/sdi.13117.
8. Deng Y, Zhao Q, Gong R. Association Between Metabolic Associated Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study from NHANES 2017-2018. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:1751-61. doi: 10.2147/DMSO.S292926.
9. Tanaka M, Mori K, Takahashi S, Higashiura Y, Ohnishi H, Hanawa N, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts new onset of chronic kidney disease better than fatty liver or nonalcoholic fatty liver disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(3):700-11. doi: 10.1093/ndt/gfac188.
10. Zou Y, Zhao L, Zhang J, Wang Y, Wu Y, Ren H, et al. Metabolic-associated fatty liver disease increases the risk of end-stage renal disease in patients with biopsy-confirmed diabetic nephropathy: a propensity-matched cohort study. *Acta Diabetol.* 2023;60(2):225-33. doi: 10.1007/s00592-022-01978-w.
11. Xue Y, Xu J, Li M, Gao Y. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:951689. doi: 10.3389/fendo.2022.951689.
12. Liu H, Chen J, Qin Q, Yan S, Wang Y, Li J, et al. Association between TyG index trajectory and new-onset lean NAFLD: a longitudinal study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1321922. doi: 10.3389/fendo.2024.1321922.
13. Zhang HJ, Wang YY, Chen C, Lu YL, Wang NJ. Cardiovascular and renal burdens of metabolic associated fatty liver disease from serial US national surveys, 1999-2016. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(13):1593-601. doi: 10.1097/CM9.0000000000001513.
14. Sun DQ, Jin Y, Wang TY, Zheng KI, Rios RS, Zhang HY, et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism.* 2021;115:154433. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154433.



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

Abeer J. Hassan¹, Ghid H. Abdulhadi², Enas Jabbar Hasan³

doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.04

Serum glucagon-like peptide-1 and G-protein-coupled receptor levels are associated with albuminuria and kidney function in type 2 diabetes: A cross-sectional study

¹Middle Technical University, Medical Technical Institute, Baghdad, Iraq

²Baghdad University, College of Medicine, Baghdad, Iraq

³Al-Mustansiriyah University, College of Basic Education, Baghdad, Iraq

Citation:

Hassan AJ, Abdulhadi GH, Hasan EJ. Circulating glucagon-like peptide 1 and G-protein-coupled receptors are associated with albuminuric diabetic kidney disease in adults with type 2 diabetes: A cross-sectional study. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):25-32. doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.04.

Abstract. *The relationship of serum glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and G-protein-coupled receptor (GPCR) with kidney-related outcomes continues to be poorly studied. The purpose of this study was to determine whether serum GLP-1 and GPCR are related to urinary albumin-to-creatinine ratio (uACR), estimated glomerular filtration rate (eGFR), and cystatin C in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).*

Methods. *A total of 150 participants were included in this cross-sectional study and divided into three groups: the healthy subjects (Control group), T2DM patients with albuminuria stage A1 (T2DM-A1 group), and T2DM patients with albuminuria stage A2/A3 (T2DM-A2/A3 group). There were 50 subjects in each group. The clinical information was collected: fasting glucose, HbA1c, insulin, urea, creatinine, eGFR, uACR, cystatin C, GLP-1, and GPCR values. Serum GLP-1, GPCR, and cystatin C were measured using sandwich ELISA kits. Groups were compared using non-parametric testing. Analysis of Spearman correlation was utilized in the diabetic cohort. Linear regression adjusted for age, BMI, diabetes duration, and HbA1c was conducted to identify independent associations of GLP-1 and GPCR with uACR and eGFR.*

Results. *GLP-1 and GPCR concentrations were gradually increasing from Control group to group T2DM-A1 and group T2DM-A2/A3. Within the diabetic cohort, GLP-1 and GPCR were positively correlated with uACR and cystatin C and negatively correlated with eGFR. After adjustment for covariates, GLP-1 was associated with higher log-transformed uACR (standardized = 0.529, $p < 0.001$) and lower eGFR (standardized = -0.415, $p < 0.001$). Similarly, GPCR also showed a positive correlation with log-transformed uACR (standardized = 0.319, $p = 0.002$) and a negative correlation with eGFR (standardized = -0.365, $p = 0.002$).*

Conclusions. *Circulating GLP-1 and GPCR levels were associated with higher albuminuria and lower eGFR in T2DM. GLP-1 demonstrated a stronger association with albuminuria, while GPCR displayed a comparable negative association with kidney function. The study's findings offer evidence for a cross-sectional GLP-1-GPCR kidney-related biomarker profile that characterizes the albuminuric T2DM phenotype and call for longitudinal studies to confirm the clinical utility of these markers.*

Key words: *diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathies, albuminuria, glomerular filtration rate, cystatin C, glucagon-like peptide 1, receptors, G-protein-coupled, biomarkers.*

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

© A. J. Hassan, G. H. Abdulhadi, E. J. Hasan, 2026.

Correspondence should be addressed to Abeer J. Hassan: dr.abeer@mtu.edu.iq

Article history:

Received June 03, 2026

Received in revised form
July 17, 2026

Accepted July 18, 2026



© Хассан А. Дж., Абдулхаді Г. Х., Хасан Е. Дж., 2026

УДК: 616.61-02:616.379-008.64]-07:616.633.962.3:577

Абір Дж. Хассан¹, Гід Х. Абдулхаді², Енас Джаббар Хасан³

Сироваткові рівні глюкагоноподібного пептиду-1 та рецепторів, сполучених з G-білком, асоційовані з альбумінурією та функцією нирок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: одномоментне поперечне дослідження

¹Центральний технічний університет, Медико-технічний інститут, Багдад, Ірак

²Багдадський університет, Медичний коледж, Багдад, Ірак

³Університет Мустансірія, Коледж базової освіти, Багдад, Ірак

Резюме. Зв'язок сироваткових рівнів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та рецепторів, сполучених з G-білком (GPCR), з показниками ураження нирок залишається недостатньо вивченим. Метою дослідження було визначити зв'язок сироваткових рівнів ГПП-1 і GPCR з альбумін-креатиніновим співвідношенням сечі (АКС), розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) та рівнем цистатину С у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2).

Методи. До одномоментного поперечного дослідження включено 150 учасників, яких розподілили на три групи: здорові особи (контрольна група), пацієнти з ЦД2 та альбумінурією категорії А1 (група ЦД2-А1) і пацієнти з ЦД2 та альбумінурією категорій А2/А3 (група ЦД2-А2/А3). Кожна група складалась з 50 осіб. Визначали рівні глюкози натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну, сечовини, креатиніну, цистатину С, ГПП-1 та GPCR, а також розраховували ШКФ і АКС. Сироваткові рівні ГПП-1, GPCR і цистатину С визначали методом імуноферментного аналізу. Для порівняння груп застосовували непараметричні статистичні методи. У когорті пацієнтів із ЦД2 зв'язки між показниками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу Спірмена. Для визначення незалежного зв'язку ГПП-1 і GPCR з АКС та рШКФ застосовували лінійний регресійний аналіз з поправкою на вік, індекс маси тіла, тривалість ЦД2 та рівень HbA1c.

Результати. Концентрації ГПП-1 і GPCR поступово зростали від контрольної групи до груп ЦД2-А1 та ЦД2-А2/А3. Серед пацієнтів із ЦД2 рівні ГПП-1 і GPCR позитивно корелювали з АКС і цистатином С та негативно – з рШКФ. Після поправки на коваріати вищий рівень ГПП-1 був асоційований з вищим логарифмічно трансформованим АКС (стандартизований $\beta = 0,529$; $p < 0,001$) та нижчою рШКФ (стандартизований $\beta = -0,415$; $p < 0,001$). Аналогічно, вищий рівень GPCR був незалежно пов'язаний з вищим логарифмічно трансформованим АКС (стандартизований $\beta = 0,319$; $p = 0,002$) та нижчою рШКФ (стандартизований $\beta = -0,365$; $p = 0,002$).

Висновки. Вищі концентрації ГПП-1 і GPCR у сироватці пацієнтів з ЦД2 асоційовані з більш вираженою альбумінурією та нижчою рШКФ. ГПП-1 продемонстрував сильніший зв'язок з альбумінурією, тоді як для GPCR визначено співставний негативний зв'язок з функцією нирок. Отримані результати свідчать про наявність профілю ниркових біомаркерів ГПП-1–GPCR, характерного для фенотипу ЦД2 з альбумінурією. Для визначення клінічного значення цих маркерів необхідні подальші проспективні дослідження.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетична хвороба нирок. Альбумінурія, швидкість клубочкової фільтрації, цистатин С, глюкагоноподібний пептид-1, рецептори, сполучені з G-білком, біомаркери.

Introduction. One of the main consequences of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is diabetic kidney disease (DKD) and an important contributor to chronic kidney disease (CKD) [1, 2]. Albumin-to-creatinine ratio in urine (uACR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) are two standard measures of kidney injury in patients with diabetes. However, they capture advanced changes and do not always fully represent early biological changes that are present before manifest kidney dysfunction

[3, 4]. For this reason, additional circulating markers may help to describe different kidney-risk phenotypes in T2DM patients.

Albuminuria is a key marker of diabetic kidney damage. However, diabetic kidney disease is heterogeneous. Some patients develop albuminuria, while others show reduced kidney function with little or no albuminuria [2, 4]. For this reason, additional circulating markers may help to describe different kidney-risk phenotypes in T2DM patients.

Cystatin C is a useful complementary marker for GFR estimation, and current evidence supports using cystatin C together with creatinine when available to improve GFR assessment, especially in diabetes, where creatinine may be less sensitive in early dysfunction [2]. Recent studies also show that cystatin C can help detect early DKD in T2DM [5, 6].

Abeer J. Hassan
dr.abeer@mtu.edu.iq

Blood glucose is controlled by the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1). GLP-1 signalling is biologically relevant in DKD [7]. Large clinical studies and recent reviews show renal benefit with GLP-1 receptor agonists in T2DM and CKD, although these treatment effects cannot be directly equated with endogenous circulating GLP-1 concentrations [8]. A recent review also notes that GLP-1RAs reduce renal outcomes and microalbuminuria in pooled analyses [9].

G-protein-coupled receptor (GPCR) is an important ensemble of receptors responsible for metabolic, inflammatory, and vascular signaling [10]. Certain GPCR-related pathways, such as free fatty acid receptor 4, have been associated with fibrosis and kidney inflammation in experimental models of diabetic nephropathy [11]. However, there is a paucity of available human data on circulating GPCRs in DKD. The obvious gap in the research is apparent, then. Most studies center on classical kidney markers, albuminuria, or GLP-1 receptor agonist treatment. There are also fewer studies investigating whether GLP-1 and GPCR are associated with cystatin C, eGFR, or albuminuria in T2DM.

Therefore, the present study attempted to evaluate the relationship between GLP-1 and GPCR with kidney-related parameters depending on the existence of albuminuria in patients with T2DM.

Patients and methods. *Study design and setting.* This was a cross-sectional, single-center study that was performed at the Diabetes and Endocrinology Center, Al-Yarmouk Teaching Hospital, Baghdad, Iraq, from February 2026 until April 2026. The Medical Ethics Committee of Middle Technical University, Baghdad, Iraq, granted ethical approval for all study procedures in accordance with the Declaration of Helsinki (MEC No. 233 dated January 3, 2026). Before being enrolled, each participant provided an informed consent form.

Study participants. All adults with informed permission who were at least 18 years old were qualified for this study. The participants were divided into three equal groups: Group 1 (Control Group) included apparently healthy controls, Group 2 (T2DM-A1 Group) included patients with T2DM without albuminuria, and Group 3 (T2DM-A2/3 Group) included patients with T2DM and albuminuric DKD.

Healthy controls were eligible if they had no known diabetes or kidney disease and no acute illness at the time of sampling; they also had fasting blood glucose and HbA1c values within the non-diabetic range.

Patients in Groups 2 and 3 were eligible if they had a clinical diagnosis of

T2DM. The diagnosis was based on medical records, current antidiabetic treatment, fasting blood glucose, and HbA1c. The presence of albuminuria of 30 mg/g or above and/or an eGFR of less than 60 mL/min/1.73 m² was used to diagnose DKD.

Albuminuria was classified according to KDIGO categories based on uACR: A1, <30 mg/g; A2, 30–300 mg/g; and A3 >300 mg/g. These categories range from

normal to slightly, significantly, and severely elevated albuminuria, respectively.

Participants with type 1 diabetes, acute kidney injury, known non-diabetic kidney disease, renal replacement therapy, kidney transplantation, or urinary tract infection were excluded from the study.

Participants who had active infection, recent antibiotic use during the previous two weeks, active inflammatory disease, malignancy, pregnancy, or severe liver disease were also excluded. Patients with known cardiovascular disease were excluded according to the original study protocol. Patients using GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors were also excluded from the study because these medications can affect GLP-1 biology.

Sample size. This study was an exploratory cross-sectional biomarker study. There was no formal a priori determination of sample size. The number of eligible participants determined the sample size; participants were recruited during the study period. A balanced allocation across the three study groups was planned to support between-group comparisons.

Data collection and sampling. At enrolment, the data on age, sex, body weight, height, and diabetes duration were collected. Weight and height were used to calculate the body mass index and expressed as kg/m².

Following an overnight fast, venous blood samples were obtained from each participant. Whole blood was used for HbA1c. Serum was separated by centrifugation and used for biochemical and ELISA measurements.

HbA1c was measured by an immunoturbidimetric assay (Stanbio Laboratory, an EKF Diagnostics company, USA). An enzymatic colorimetric glucose oxidase-peroxidase technique (Randox Laboratories Limited, United Kingdom) was used to measure fasting blood glucose. Serum urea and creatinine were measured using a urease enzymatic method and a kinetic Jaffe method, respectively (Biolabo SA, Maizy, France).

Serum insulin, cystatin C, GLP-1, and GPCR were measured using sandwich ELISA kits according to the manufacturers' instructions. The insulin and GLP-1 kits were obtained from Elabscience Biotechnology Co., Ltd. (China), the cystatin C kit from Elabscience Biotechnology Co., Ltd. (Wuhan, China), and the GPCR kit from BlueGene Biotechnology Co., Ltd. (China). Concentrations were calculated from standard curves.

A spot urine sample was collected on the same day. Urinary albumin-to-creatinine ratio was assessed using ACR reagent strips (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) and reported as mg/g.

The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the 2021 CKD-EPI creatinine equation and reported as mL/min/1.73 m².

Statistical analysis. IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. The Shapiro-Wilk test was used to determine whether continuous variables were normally distributed. The median and interquar-

tile range [Me (Q25–Q75)] were used to display continuous data that were not regularly distributed. Numbers and percentages were used to display categorical variables.

The Kruskal–Wallis test was utilized for continuous variables in order to compare the three study groups. Pairwise comparisons using Dunn's post-hoc test with Bonferroni correction were carried out if the overall test was significant. Diabetes duration was compared only between the two diabetic groups using the Mann–Whitney U test. The chi-square test was used to compare categorical variables. Spearman's rank correlation coefficient was used to evaluate relationships between continuous variables.

Multiple linear regression was performed separately for each biomarker and each kidney outcome. Because uACR was right-skewed, it was log-transformed before regression. GLP-1 and GPCR were entered in separate models. Age, BMI, duration of diabetes, and HbA1c were entered in every model. Outputs include standardized β with 95% confidence intervals, p values, model F statistics, and adjusted R^2 . All tests were two-sided, and $p < 0.05$ was the significance threshold.

Results. The total sample size was 150 people and consisted of 50 subjects per group. Age and sex distributions were not different among the Control and T2DM groups, as shown in Table 1.

Table 1

Clinical, metabolic, kidney-related, and biomarker profile of the study cohort

Variable	Control Group (n = 50)	T2DM-A1 (n = 50)	T2DM-A2/A3 (n = 50)	p-value
Age, years	45.0 [43.2–47.0]	45.0 [43.0–47.8]	44.5 [43.0–45.0]	0.203
Male/female, n	25/25	24/26	26/24	0.923
BMI, kg/m ²	24.8 [22.9–29.4]	26.6 [26.4–27.2]	24.2 [23.6–24.5]	<0.0001
Diabetes duration, years	–	2.00 [1.7–2.3]	9.00 [8.0–12.0]	<0.0001
Fasting blood glucose, mg/dL	89.5 [88.0–99.0]	191.5 [118.0–240.0]	279.0 [245.0–290.0]	<0.0001
HbA1c, %	4.9 [4.6–5.0]	9.1 [8.2–9.9]	10.2 [9.8–10.7]	<0.0001
Insulin, μ U/mL	5.6 [4.9–5.9]	15.1 [14.7–15.6]	17.5 [14.1–19.8]	<0.0001
Urea, mg/dL	22.0 [19.2–24.0]	28.0 [26.0–29.8]	31.0 [28.0–32.0]	<0.0001
Creatinine, mg/dL	0.76 [0.60–0.98]	1.20 [1.00–1.30]	1.10 [1.00–1.40]	<0.0001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	100.0 [97.0–105.0]	84.0 [77.0–86.8]	68.0 [66.0–70.0]	<0.0001
uACR, mg/g	10.0 [7.2–13.0]	17.0 [14.0–21.0]	134.0 [84.5–194.2]	<0.0001
Cystatin C, mg/L	0.58 [0.55–0.63]	1.35 [1.10–1.60]	1.85 [1.60–2.27]	<0.0001
GLP-1, ng/mL	0.54 [0.51–0.61]	1.71 [1.67–1.73]	2.23 [2.11–2.30]	<0.0001
GPCR, ng/mL	0.76 [0.75–0.79]	1.95 [1.77–2.18]	3.50 [3.20–3.75]	<0.0001

Values are presented as Me (Q25–Q75). BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1, glucagon-like peptide-1; GPCR, G-protein-coupled receptor; HbA1c, glycated hemoglobin; uACR, urinary albumin to creatinine ratio.

BMI was highest in the T2DM-A1 group, while diabetes duration was longer in the T2DM-A2/A3 group than in the T2DM-A1 group. Fasting blood glucose, HbA1c, and insulin were higher in both diabetic groups than in controls. These values were highest in the T2DM-A2/A3 group.

Kidney-related variables also differed across the T2DM groups. The T2DM-A2/A3 group had higher uACR, lower eGFR, and higher cystatin C compared with the T2DM-A1 group. GLP-1 and GPCR followed

the same graded pattern. Their levels were lowest in controls, higher in T2DM-A1, and highest in T2DM-A2/A3.

Spearman correlation analysis was performed in the diabetic cohort only. GLP-1 showed a positive correlation with uACR ($\rho = 0.770$, $p < 0.0001$) and cystatin C ($\rho = 0.491$, $p < 0.0001$) and a negative correlation with eGFR ($\rho = -0.634$, $p < 0.0001$). GPCR showed a similar pattern (Fig. 1).

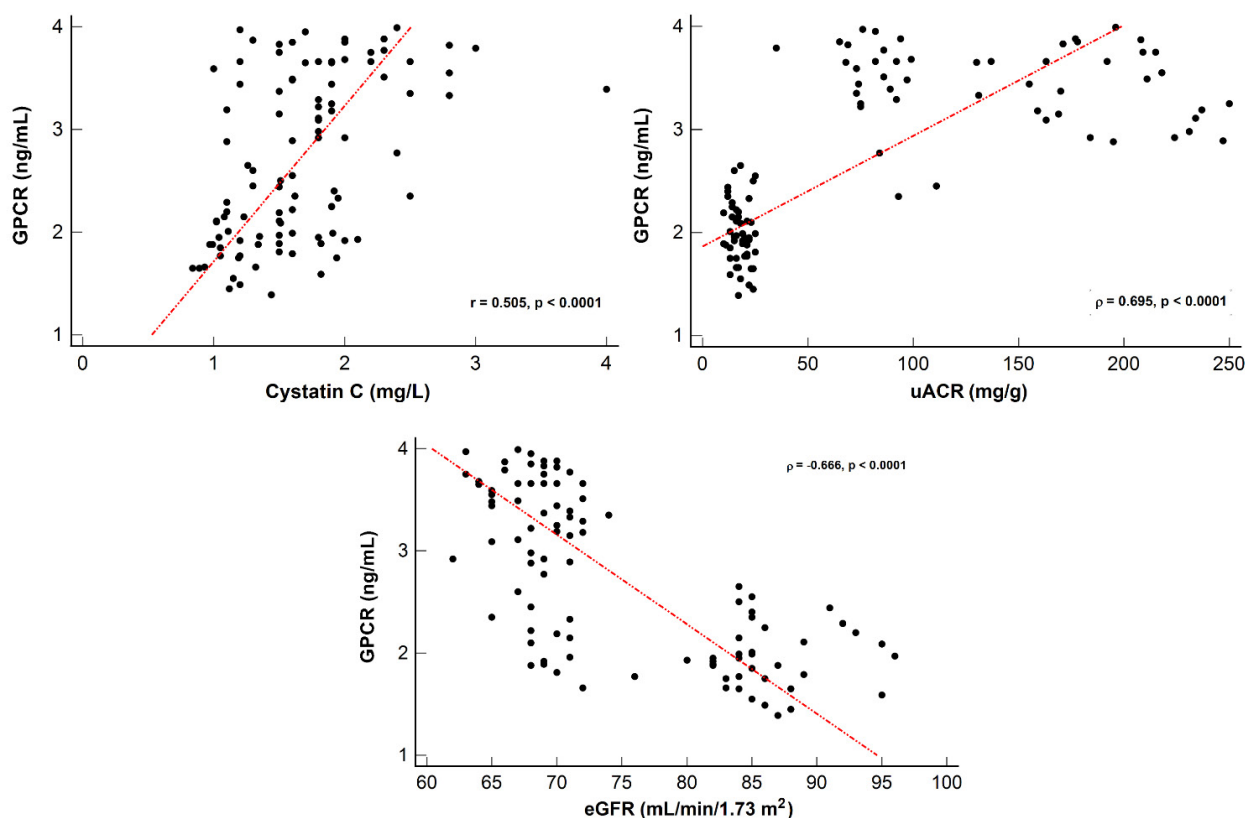


Fig. 1. Correlations between serum GPCR and kidney-related variables in the diabetic cohort.

Both markers, GLP-1 and GPCR, were also correlated with diabetes duration ($\rho=0.732$, $p < 0.0001$ and $\rho=0.731$, $p < 0.0001$, respectively) and HbA1c duration ($\rho=0.379$, $p = 0.0001$ and $\rho = 0.416$, $p < 0.0001$, respectively). Creatinine was not significantly correlated with GLP-1 ($\rho = 0.023$, $p = 0.818$) or GPCR ($\rho = 0.129$, $p = 0.201$).

To examine whether GLP-1 and GPCR were associated with kidney-related outcomes independently of available clinical covariates, adjusted linear regression models were performed in the diabetic cohort. GLP-1 and GPCR were tested in separate models to avoid

multicollinearity. Models were age- and BMI-, diabetes duration- and HbA1c-adjusted. All albuminuria outcome models contained log-transformed uACR as the outcome variable.

Both models had statistical significance. In Model 1, GLP-1 was positively associated with log-transformed uACR (standardized $\beta = 0.529$, $p < 0.001$). In Model 2, GPCR was also positively associated with log-transformed uACR (standardized $\beta = 0.319$, $p = 0.002$). Diabetes duration was positively associated with uACR in both models (Table 2).

Table 2

Adjusted linear regression models for uACR in the diabetic cohort

Variable	Model 1: GLP-1 model, standardized β [95% CI]	p-value	Model 2: GPCR model, standardized β [95% CI]	p-value
GLP-1, ng/mL	0.529 [0.350 to 0.707]	<0.001	–	–
GPCR, ng/mL	–	–	0.319 [0.118 to 0.520]	0.002
Age, years	0.007 [-0.088 to 0.101]	0.888	0.009 [-0.093 to 0.111]	0.859
BMI, kg/m ²	-0.104 [-0.344 to 0.136]	0.396	-0.198 [-0.459 to 0.063]	0.138
Diabetes duration, years	0.297 [0.131 to 0.463]	<0.001	0.410 [0.186 to 0.634]	<0.001
HbA1c, %	0.075 [-0.033 to 0.183]	0.174	0.045 [-0.074 to 0.165]	0.456
Model F-statistic	F(5,94) = 90.59	<0.001	F(5,94) = 67.29	<0.001
Adjusted R ²	0.819	–	0.770	–

The dependent variable was log-transformed uACR. Original uACR values were expressed as mg/g. Values are standardized regression coefficients with 95% confidence intervals. Each model was adjusted for age, BMI, diabetes duration, and HbA1c. BMI, body mass index; CI, confidence interval; GLP-1, glucagon-like peptide-1; GPCR, G-protein-coupled receptor; HbA1c, glycated hemoglobin; uACR, urinary albumin-to-creatinine ratio.

For kidney function, eGFR was used as a dependent factor. Both models had statistical significance. In Model 1, GLP-1 was negatively linked to eGFR (standardized $\beta = -0.415$, $p < 0.001$).

In Model 2, GPCR was also negatively associated with eGFR (standardized $\beta = -0.365$, $p = 0.002$). BMI was positively associated with eGFR in both models (Table 3).

Table 3

Adjusted linear regression models for eGFR in the diabetic cohort

Variable	Model 1: GLP-1 model, standardized β (95% CI)	p-value	Model 2: GPCR model, standardized β (95% CI)	p-value
GLP-1, ng/mL	-0.415 [-0.614 to -0.216]	<0.001	–	–
GPCR, ng/mL	–	–	-0.365 [-0.593 to -0.138]	0.002
Age, years	0.066 [-0.127 to 0.258]	0.503	0.063 [-0.122 to 0.248]	0.505
BMI, kg/m ²	0.297 [0.042 to 0.551]	0.022	0.309 [0.052 to 0.566]	0.018
Diabetes duration, years	-0.058 [-0.250 to 0.135]	0.559	-0.111 [-0.280 to 0.058]	0.200
HbA1c, %	-0.017 [-0.157 to 0.123]	0.812	0.014 [-0.132 to 0.160]	0.851
Model F-statistic	F(5,94) = 24.72	<0.001	F(5,94) = 23.87	<0.001
Adjusted R ²	0.545	–	0.536	–

The dependent variable was eGFR, expressed as mL/min/1.73 m². Values are standardized regression coefficients with 95% confidence intervals. Each model was adjusted for age, BMI, diabetes duration, and HbA1c. BMI, body mass index; CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1, glucagon-like peptide-1; GPCR, G-protein-coupled receptor; HbA1c, glycated hemoglobin.

Overall, higher GLP-1 and GPCR levels were associated with higher albuminuria and lower eGFR after adjustment for available clinical covariates.

Discussion. The current study examined the relationship between circulating GLP-1 and GPCR and kidney-related outcomes in patients with T2DM. Both markers were found to be higher in diabetic patients with more advanced albuminuria. Compared to the T2DM-A1 group, the T2DM-A2/A3 group presented with higher GLP-1 and GPCR levels. In the adjusted regression models, both GLP-1 and GPCR were found to be associated with higher uACR and lower eGFR, adjusting for age, BMI, diabetes duration, and HbA1c. These findings provide a novel analysis of the combined relationships between GLP-1, GPCR, cystatin C, uACR, and eGFR in a diabetic cohort across KDIGO albuminuria categories and allow us to describe a potential GLP-1-GPCR-kidney marker profile associated with increased albuminuria in T2DM.

Cystatin C was higher in the T2DM-A2/A3 group and was positively correlated with albuminuria. This finding is expected and is consistent with previous studies showing that cystatin C increases with diabetic nephropathy progression as well as detects kidney dysfunction in T2DM better than creatinine alone [5, 6]. In our cohort, creatinine was not strongly correlated with GLP-1 or GPCR, while cystatin C showed stronger associations with the biomarker profile. This supports the value of cystatin C as an additional kidney-related marker in diabetic patients.

The association between GLP-1 and kidney variables should be interpreted carefully. GLP-1 receptor agonists have demonstrated improved renal outcomes

in T2DM CKD trials [12]. For example, the FLOW trial showed Semaglutide's impact on reducing the rate of clinically relevant renal events in T2DM and CKD [13]. However, these trials examined pharmacologic agonists rather than endogenous GLP-1. As such, the increased GLP-1 in the T2DM-A2/A3 group can not be considered equivalent to the therapeutic benefit of a GLP-1 agonist drug.

Possible explanations include the possibility of an elevated endogenous GLP-1 as an adaptive response to poor metabolic and kidney status as reflected by longer diabetes duration, increased HbA1c, higher albuminuria, and reduced eGFR in the T2DM-A2/A3 group [14, 15]. Alternatively, reduced renal handling of circulating peptides might play a role in patients with impaired kidney function [16]. Given that our study design was cross-sectional, it remains difficult to distinguish between the cause and consequence of this association. Furthermore, the results contrast with those from a Korean cohort study, which found that albuminuria and fasting GLP-1 were negatively correlated in T2DM patients [17]. This could be explained by variations in study populations, disease duration, glycemic control, kidney phenotyping, medication status, or assay procedures; hence, the findings should be described as cohort-specific rather than proof of a causal relationship between GLP-1 and albuminuria.

The finding of the present study that GPCR was associated with higher uACR and lower eGFR is biologically plausible because signaling pathways of GPCR are involved in metabolic, inflammation, vasculature and renal regulation [18, 10]. In experimental settings, GPR120 activation has been shown to protect podocytes

cytes from inflammation and fibrosis during diabetic nephropathy [11]. The recently reported findings on abnormal serum GPR120 levels in diabetic nephropathy also provided human evidence of the relationship between this specific receptor and renal function [19]. However, GPCR measurements in this study represent a sum value of various receptor subtypes rather than a specific receptor. Our findings thus suggest an association between a serum GPCR biomarker and the kidney-related phenotype.

The adjusted models also showed that GLP-1 and GPCR were not identical in their associations with kidney-related outcomes. GLP-1 showed a stronger association with uACR, suggesting a closer link with albuminuria. In contrast, GPCR showed a negative association with eGFR of similar direction and magnitude to GLP-1. This pattern suggests that GLP-1 may be more closely related to the albuminuric component of the diabetic kidney phenotype, whereas GPCR may reflect a broader kidney-function-related signal. Therefore, the two markers appear to represent related but not fully overlapping aspects of kidney involvement in T2DM.

The study has certain limitations that need to be discussed. Firstly, the cross-sectional design limits the capacity to ascertain causal relationships or directional changes in CKD progression. Therefore, GLP-1 and GPCR should be treated as associational markers, not prognosticators of incident CKD. Secondly, data collected at a single center with a relatively limited sample size should be interpreted cautiously. Thirdly, a comprehensive list of medications used by patients was unavailable. Since GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, insulin, and renin-angiotensin system blockers are known to influence glycaemic control, albuminuria, kidney function, and incretin metabolism, the lack of this information limits our adjustment of this confounding variable. Fourthly, our adjustment set for multivariate analyses included only age, BMI, duration of diabetes, and HbA1c and lacked adjustment for blood pressure values. Finally, the GPCR assay failed to identify the receptor subtype, which may prevent exploration of specific pathways and potential target-specific treatments.

Conclusions. The present study showed that GLP-1 and GPCR levels increased with albuminuria severity in patients with T2DM. Both markers were linked to higher uACR, lower eGFR, and higher cystatin C. After adjustment for age, BMI, diabetes duration, and HbA1c, GLP-1 and GPCR remained associated with higher uACR and lower eGFR. GLP-1 was more closely related to albuminuria, whereas GPCR showed a similar negative association with kidney function. The findings of this work suggest that GLP-1 and GPCR reflect related but not identical parts of the diabetic kidney phenotype. Further longitudinal studies with medication data, blood pressure data, and receptor-specific GPCR assays are needed to confirm their clinical value.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Committee of Middle Technical University, Baghdad, Iraq (approval No. MEC No.233 on 3/1/2026). The study was performed under the Declaration of Helsinki principles. All subjects had given signed informed consent before enrollment in the study.

Consent for publication. Not applicable. The manuscript does not contain any individually identifiable human data.

Availability of data and materials. Reasonable requests for the analyzed dataset may be directed to the corresponding author.

Competing interests. The authors affirm that they have no conflicting interests.

Funding. This research received no external funding.

Authors' contributions. Each author made a substantial contribution to the study's idea and design, data collection, laboratory analysis, data interpretation, and paper writing. Each author agreed to take responsibility for every aspect of the work, approved the final version, and critically revised the manuscript.

Use of artificial intelligence tools. Grammarly word extension was employed to help with editing in English, grammar correction, and improvement of text clarity. No artificial intelligence tool was employed to produce original data, perform our statistical analysis, or make scientific conclusions. The authors, who bear full responsibility for the final manuscript, examined and approved all content.

References:

1. Uma A, Sivaraman S, Manoharan R, Periasamy P. Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutic Advances. *J Pharm Bioallied Sci.* 2025;17:33-5. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_1059_25.
2. Diabetes* ADAPPC for, Bajaj M, McCoy RG, Balapattabi K, Bannuru RR, Bellini NJ, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care.* 2026;49 Supplement_1:S246–60. doi: 10.2337/DC26-S011.
3. Christofides EA, Desai N. Optimal Early Diagnosis and Monitoring of Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Addressing the Barriers to Albuminuria Testing. *J Prim Care Community Health.* 2021;12:21501327211003684. doi: 10.1177/21501327211003683.
4. Wani ZA, Ahmed S, Saleh A, Anna VR, Faehelebom KM, Raju SK, et al. Biomarkers in diabetic nephropathy: A comprehensive review of their role in early detection and disease progression monitoring. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025;226. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112292.

5. *Nwanonenyi NV, Ijoma CK, Arodiwe E, Nwanonenyi M-SI, Nebo C.* Diagnostic Performance of Cystatin C in the Early Detection of Diabetic Kidney Disease at the University of Nigeria Teaching Hospital, Ituku-Ozalla. *Cureus.* 2024;16:e72230. doi: 10.7759/CUREUS.72230.
6. *Visinescu AM, Rusu E, Cosoreanu A, Radulian G.* CYSTATIN C-A Monitoring Perspective of Chronic Kidney Disease in Patients with Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8135. doi: 10.3390/IJMS25158135.
7. *Cooper ME, Raalte DH van.* GLP-1 agonists in the treatment of chronic kidney disease in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Invest.* 2025;135:e194749. doi: 10.1172/JCI194749.
8. *Tommerdahl KL, Kendrick J, Bjornstad P.* The Role of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Receptor Agonists in the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: Insights from the AMPLITUDE-O Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:905-7. doi: 10.2215/CJN.00020122.
9. *Sasaki T, Giang SM, Wu J, Yokoo T, Gallagher M, Bellomo R, et al.* The effect of GLP-1 receptor agonists on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2026;41(4):681-91. doi: 10.1093/NDT/GFAF193.
10. *Tang H, Li K, Shi Z, Wu J.* G-Protein-Coupled Receptors in Chronic Kidney Disease Induced by Hypertension and Diabetes. *Cells.* 2025;14(10):729. doi: 10.3390/CELLS14100729.
11. *Wei TT, Yang LT, Guo F, Tao SB, Cheng L, Huang RS, et al.* Activation of GPR120 in podocytes ameliorates kidney fibrosis and inflammation in diabetic nephropathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2021;42:252-63. doi: 10.1038/S41401-020-00520-4.
12. *Abasheva D, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B.* GLP-1 receptor agonists in patients with chronic kidney disease and either overweight or obesity. *Clin Kidney J.* 2024;17(Suppl 2):19-35. doi: 10.1093/CKJ/SFAE296.
13. *Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al.* Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391(2):109-21. doi: 10.1056/NEJMOA2403347.
14. *Checa-Ros A, Okojie OJ, Wassouf JG, Yedean A, Hsueh WC, Hebda P, et al.* Glucagon-like Peptide Receptor Agonists and Kidney Outcomes in the Era of Personalized Medicine: Focus on Albuminuria. *J Pers Med.* 2026;16(2):97. doi: 10.3390/JPM16020097.
15. *Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, et al.* Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukr J Nephrol Dial.* 2021;4(72):36-43. doi: 10.31450/UKRJND.4(72).2021.05.
16. *Cases A.* Glucagon-like peptide 1(GLP-1) receptor agonists in the management of the patient with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: an approach for the nephrologist. *Nefrología.* 2023;43(4):399-412. doi: 10.1016/J.NEFROE.2023.09.003.
17. *Jang CW, Yu TY, Jeong JW, Ha SE, Singh R, Lee MY, et al.* Fasting GLP-1 Levels and Albuminuria Are Negatively Associated in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pers Med.* 2024;14(3):280. doi: 10.3390/JPM14030280.
18. *Leysen H, Walter D, Christiaenssen B, Vandoren R, Harputluoğlu İ, Van Loon N, et al.* GPCRs Are Optimal Regulators of Complex Biological Systems and Orchestrate the Interface between Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13387. doi: 10.3390/IJMS222413387.
19. *Singh D, Shaker A, Patel TD, Bhaniya MK, Agravatt AM.* Evaluation of Serum GPR-120 Levels in Diabetic Patients With and Without Nephropathy: A Comparative Study on Lipid and Renal Parameters. *Cureus.* 2025;17(6):e85749. doi: 10.7759/CUREUS.85749.



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

Halyna Savuliak¹, Vladyslav Bardash², Tetiana Maksymets¹, Halyna Kovalchuk¹, Natalia Karpysyn¹, Eugen Sklyarov¹

doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.05

A composite score of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and fibroblast growth factor-23 is associated with survival in multiple myeloma: A retrospective study

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²St. Panteleimon Hospital, First Territorial Medical Association of Lviv, Lviv, Ukraine

Citation:

Savuliak H, Bardash V, Maksymets T, Kovalchuk H, Karpysyn N, Sklyarov E. A composite score of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and fibroblast growth factor 23 is associated with survival in multiple myeloma: a retrospective study. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):33-43. doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.05.

Abstract. Multiple myeloma (MM) is frequently complicated by renal impairment, but traditional markers like the estimated glomerular filtration rate (eGFR) are inherently late indicators that fail to capture early structural damage. We aimed to evaluate the combined prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular injury, and fibroblast growth factor-23 (FGF-23), a reflection of bone-mineral dysregulation and tumor burden, independently of eGFR and disease stage.

Methods. This retrospective cohort study included 95 adult patients with a confirmed diagnosis of MM. Baseline serum NGAL and FGF-23 concentrations were quantified using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Optimal prognostic cutoffs were determined using maximally selected rank statistics. A composite risk score was constructed to compare patients with concurrent biomarker elevations (score 2) against those with zero or one elevated marker (score 0–1). Overall survival was assessed using Kaplan-Meier analysis and multivariable Cox proportional hazards regression models adjusted for eGFR and International Staging System (ISS) stage.

Results. The optimal prognostic cutoffs were identified as 153.8 ng/mL for NGAL and 36.4 pg/mL for FGF-23. Patients with a composite score of 2 experienced significantly lower overall survival probabilities (log-rank $p = 0.0071$). In multivariable analysis, the composite risk score remained a potential independent prognostic marker for mortality after adjustment for baseline eGFR (adjusted HR = 6.32, 95% CI: 1.25–31.88, $p = 0.025$) and ISS stage ($p = 0.0057$).

Conclusions. The combined assessment of serum NGAL and FGF-23 provides additional prognostic insight over standard eGFR evaluations. Due to the critically low number of events, these findings are strictly hypothesis-generating. This exploratory composite score may aid in identifying a highly vulnerable patient subgroup, independent of baseline filtration status and global tumor burden, but requires validation in larger cohorts.

Keywords: multiple myeloma, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, fibroblast growth factor-23, overall survival, composite risk score.

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

© H. Savuliak, V. Bardash, T. Maksymets, H. Kovalchuk, N. Karpysyn, E. Sklyarov, 2026.

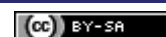
Correspondence should be addressed to Vladyslav Bardash: v.bardash@ltmolviv.com

Article history:

Received March 23, 2026

Received in revised form
May 05, 2026

Accepted May 08, 2026



© Савуляк Г., Бардаш В., Максимець Т., Ковальчук Г., Карпишин Н., Склярів Є, 2026

УДК: 616-006.448-036.8

Галина Савуляк¹, Владислав Бардаш², Тетяна Максимець¹, Галина Ковальчук¹,
Наталія Карпишин¹, Євген Склярів¹

Комбінований показник ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, та фактора росту фібробластів-23 асоціюється з виживаністю пацієнтів з множинною мієломою: ретроспективне дослідження

¹ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна

²Лікарня св. Пантелеймона першого територіального медичного об'єднання міста Львова, Львів, Україна

Резюме. Множинна мієлома (ММ) часто ускладнюється ураженням нирок, однак традиційні маркери, такі як розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), є за своєю суттю пізніми індикаторами, які не здатні зафіксувати ранні структурні пошкодження. Ми мали на меті оцінити комбіноване прогностичне значення ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), який є маркером тубулярного пошкодження, та фактора росту фібробластів-23 (FGF-23), що відображає кістково-мінеральну дисрегуляцію та пухлинне навантаження, незалежно від ШКФ та стадії захворювання.

Методи. У це ретроспективне когортне дослідження було включено 95 дорослих пацієнтів із підтвердженим діагнозом ММ. Вихідні концентрації NGAL та FGF-23 у сироватці крові кількісно визначали за допомогою імуоферментного аналізу (ELISA). Оптиміальні прогностичні точки відсічення визначали за допомогою максімально відібраних рангових статистик. Було створено комбіновану шкалу ризику для порівняння пацієнтів із одночасним підвищенням обох біомаркерів (2 бали) з пацієнтами, які мали нуль або один підвищений маркер (0–1 бал). Загальну виживаність оцінювали за допомогою аналізу Каплана-Маєра та багатофакторних моделей пропорційних ризиків Кокса з поправкою на ШКФ та стадію за Міжнародною системою стадіювання (ISS).

Результати. Оптиміальні прогностичні точки відсічення були визначені на рівні 153,8 нг/мл для NGAL та 36,4 нг/мл для FGF-23. Пацієнти з комбінованим показником у 2 бали мали достовірно нижчі показники загальної виживаності ($\log\text{-rank } p = 0,0071$). У багатофакторному аналізі комбінована шкала ризику залишалася потенційним незалежним прогностичним маркером смертності після поправки на вихідну ШКФ (скоригований $BP = 6,32$, 95% ДІ: 1,25–31,88, $p = 0,025$) та стадію ISS ($p = 0,0057$).

Висновки. Комбінована оцінка сироваткових NGAL та FGF-23 надає додаткову прогностичну інформацію порівняно зі стандартним визначенням ШКФ. З огляду на обмежену кількість подій, ці результати мають виключно гіпотезогенеруючий характер. Ця дослідницька комбінована шкала може сприяти виявленню групи пацієнтів із високою вразливістю, незалежно від вихідного стану фільтрації та глобального пухлинного навантаження.

Ключові слова: множинна мієлома, ліпокалін асоційований з желатиназою нейтрофілів, фактор росту фібробластів-23, загальна виживаність, комбінована шкала ризику.

Introduction. Multiple myeloma (MM) is frequently complicated by renal impairment, a clinical manifestation that significantly diminishes overall patient survival [1, 2]. In routine practice, the assessment of renal function relies predominantly on serum creatinine levels and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) [3]. However, these traditional metrics are inherently late indicators that reflect global glomerular filtration, often failing to capture early and specific structural nephron damage [4]. In the context of MM, renal injury is primarily driven by the toxic aggregation of free light chains within the tubular apparatus, classi-

cally known as cast nephropathy [5]. Because this acute tubular injury frequently precedes a measurable decline in eGFR, relying solely on standard filtration markers can result in delayed recognition of high-risk patients and suboptimal prognostic stratification [6].

To overcome the limitations of traditional filtration metrics, novel biomarkers reflecting specific pathways of myeloma-induced damage have emerged [7]. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) has been identified as an early and sensitive indicator of active tubular injury and cast nephropathy, rising significantly before a measurable decline in eGFR [8]. Concurrently, fibroblast growth factor-23 (FGF-23) has garnered attention not only as a marker of secondary mineral-bone dysregulation in chronic kidney disease but also as a direct reflection of myeloma-induced skeletal destruction and tumor burden [9, 10]. While previous studies have independently validated the prognostic relevance of NGAL and FGF-23, they represent two distinct pathophysiological targets of the disease:

Vladyslav Bardash
v.bardash@1tmolviv.com

the renal tubular apparatus and the skeletal system. Despite their individual clinical utility, the combined assessment of these biomarkers to capture the dual nature of myeloma-associated organ damage remains largely unexplored.

We hypothesized that integrating these two distinct biomarkers into a single exploratory score could provide a more comprehensive assessment of myeloma-associated organ damage and potentially complement standard filtration metrics. Therefore, the primary objective of this study was to evaluate the independent prognostic value of baseline serum NGAL and FGF-23 in patients with MM. Furthermore, we aimed to develop a composite risk score based on optimal biomarker cutoffs and to assess its capacity to predict overall survival independently of baseline eGFR.

Materials and methods. *Study design and ethical considerations.* This was a dual-center, retrospective observational cohort study utilizing biobanked serum samples. Clinical data and survival outcomes were retrospectively collected for patients diagnosed and treated at the State Institution «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» and St. Panteleimon Hospital of the First Territorial Medical Association (Lviv, Ukraine) between 2010 and 2023. The laboratory quantification of novel biomarkers using the stored serum samples was performed between 2023 and 2025. The study protocol and the informed consent form were reviewed and approved by the Ethics Committee of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Protocol No. 11, dated November 17, 2025). All patients provided written informed consent prior to inclusion, in strict adherence to the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The study was conducted and reported in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.

Patient population and diagnostic criteria. A total of 95 adult patients with a confirmed diagnosis of MM were included in this study. The diagnosis of MM was established according to updated national and international guidelines (International Myeloma Working Group, IMWG) [11]. Renal impairment was defined and stratified based on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guidelines [12].

The inclusion criteria were: (1) documented MM; (2) age between 18 and 85 years; (3) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2 ; (4) patient consent and ability to adequately cooperate during the study; (5) availability of properly stored baseline serum samples collected at the time of initial diagnosis, strictly prior to the initiation of any specific anti-myeloma therapy; and (6) availability of complete clinical, biomarker, and follow-up data required for survival analysis.

The exclusion criteria included: (1) refusal to participate; (2) signs of acute infectious processes of any etiology; (3) pregnancy and lactation; (4) decompen-

sated heart failure; (5) decompensated type 2 diabetes mellitus; (6) psychiatric disorders or any conditions limiting the ability to comprehend informed consent; and (7) requirement for acute renal replacement therapy at inclusion.

Based on their baseline eGFR, calculated via the CKD-EPI equation, the 95 patients were stratified into two groups: a preserved or mildly decreased eGFR group (≥ 60 mL/min/1.73m², n = 68) and a moderately to severely decreased eGFR group (< 60 mL/min/1.73m², n = 27).

Routine clinical and laboratory measurements. Baseline demographic characteristics (patient age) were recorded at inclusion. A targeted hematological and biochemical assessment was performed. Hemoglobin levels were determined using the YUMIZEN H500 5-Diff automated hematology analyzer (Horiba ABX, France). Serum biochemical parameters, specifically creatinine, urea, total protein, albumin, total calcium, and $\beta 2$ -microglobulin, were measured on the Pentra 400 automated clinical chemistry analyzer using ABX Pentra reagents (Horiba ABX, France). Serum C-reactive protein (CRP) was quantified via an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on an APE ELITE microplate analyzer (Das S.R.L., Italy). Serum monoclonal protein (M-protein) was evaluated using the Hellabio electrophoretic system (Greece). The urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) was assessed using MICROLABBU-PLAN test strips (Erba Lachema, Czech Republic), with microalbuminuria visually corresponding to an albumin concentration of 20–300 mg/L.

Quantification of FGF-23 and NGAL. Peripheral blood samples were collected from all patients at the time of initial diagnosis. The samples were promptly centrifuged, processed to serum, aliquoted, and continuously stored at -80°C in the institutional biobank until batched analysis to prevent protein degradation.

Serum concentrations of FGF-23 and NGAL were quantified utilizing sandwich ELISA techniques. FGF-23 levels were measured using the Human FGF-23 ELISA Kit (Catalog No. EH3058, FineTest, China). The assay detection range was 15.625–1000 pg/mL, with a sensitivity of 9.375 pg/mL. NGAL concentrations were determined using the Human Lipocalin-2 ELISA Kit (Catalog No. EH20020, FineTest, China), which has a detection range of 31.25–2000 pg/mL and a sensitivity of 18.75 pg/mL.

For both assays, thawed serum samples were appropriately diluted with the respective sample dilution buffers prior to analysis (minimum dilution 1:2). Standards were prepared via serial dilution. Briefly, 100 μL of standards or diluted samples were added to the microplate wells and incubated for 90 minutes at 37°C . Following two wash cycles, 100 μL of biotin-labeled antibodies were added and incubated for 60 minutes at 37°C . After three washes, 100 μL of streptavidin-HRP conjugate (SABC) was added, followed by a 30-minute incubation at 37°C . The plates were washed five

times, and 90–100 μL of TMB substrate was added for a 10–20 minute incubation in the dark. The reaction was terminated using 50 μL of stop solution, and optical density was immediately measured at 450 nm. Final concentrations were calculated using a four-parameter logistic regression curve fit, strictly accounting for the sample dilution factors. Reference values provided for healthy individuals were 0–25 pg/mL for FGF-23 and 29–184 ng/mL for NGAL.

Study endpoints and statistical analysis. The primary endpoint was overall survival (OS), defined as the time from the baseline blood sampling (which coincided with the time of initial MM diagnosis) to death from any cause or the date of last follow-up (maximum follow-up ~160 months). Statistical analyses were performed using R software (version 4.5.1). Continuous variables were assessed for normality (Shapiro-Wilk test) and compared using the Mann-Whitney U test or Welch's t-test, as appropriate.

Optimal prognostic cutoffs for NGAL and FGF-23 were determined using maximally selected rank statistics

(survminer package). A composite risk score was subsequently constructed (Score 0–1 vs. Score 2). Survival probabilities were estimated via the Kaplan-Meier method (log-rank test). Hazard ratios (HR) were calculated using univariate and multivariable Cox proportional hazards regression models, adjusting for baseline eGFR and ISS stage in separate models. To prevent mathematical overfitting and adhere to epidemiological guidelines given the limited number of events ($n=12$), the multivariable adjustments for baseline eGFR and ISS stage were performed in separate, conservatively parameterized models rather than a single combined model. A two-tailed p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results. Patient characteristics. A total of 95 patients were included in the study and stratified into two groups based on their baseline renal function: preserved or mildly decreased eGFR ($\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $n = 68$) and moderately to severely decreased eGFR ($\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $n = 27$). The baseline clinical and laboratory characteristics of the study cohort are summarized in Table 1.

Table 1

Baseline clinical and laboratory characteristics of the study cohort stratified by eGFR

Variable	eGFR $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ($n = 68$)	eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ($n = 27$)	p-value
Demographics			
Age (years)	58.0 [49.8–63.0]	60.0 [54.5–66.0]	0.181
Laboratory parameters			
Hemoglobin (g/L)	127.0 [117.0–134.0]	110.0 [85.5–119.5]	<0.001
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	69.1 [56.3–82.9]	125.5 [115.0–147.2]	<0.001
Blood urea (mmol/L)	4.8 [3.8–6.3]	7.8 [6.2–9.9]	<0.001
Total protein (g/L)	78.5 [73.5–83.5]	80.0 [75.0–85.5]	0.394
Serum albumin (g/L)	42.5 [41.6–43.8]	42.3 [41.2–43.5]	0.265
Serum calcium (mmol/L)	2.3 [2.2–2.5]	2.4 [2.2–2.5]	0.626
C-reactive protein (mg/L)	6.0 [6.0–6.0]	6.0 [6.0–12.0]	0.043
Specific biomarkers & Myeloma parameters			
Monoclonal protein (g/L)	0.0 [0.0–7.7]	4.4 [0.0–19.1]	0.046
$\beta 2$ -microglobulin (mg/L)	2.4 [2.1–3.1]	4.2 [2.7–5.8]	<0.001
ACR (mg/mmol)	11.4 [5.6–34.1]	136.2 [45.4–136.2]	<0.001
NGAL (ng/mL)	177.8 [157.2–199.2]	202.2 [188.2–210.3]	0.003
FGF-23 (pg/mL)	59.0 [40.5–294.2]	57.1 [45.5–96.6]	0.824

Note: data are presented as median (Q1–Q3). Continuous variables were compared between groups using the non-parametric Mann-Whitney U test, except for hemoglobin, which met the assumption of normality and was analyzed using Welch's two-sample t-test. P-values with statistical significance ($p < 0.05$) are highlighted in bold. ACR, albumin-to-creatinine ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FGF-23, fibroblast growth factor-23; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

The median age of the patients was comparable between the preserved and impaired renal function groups (58.0 vs. 60.0 years, $p = 0.181$). Furthermore, there were no statistically significant differences in serum total protein, albumin, and calcium levels (all $p > 0.05$),

indicating a similar baseline nutritional and metabolic status across the cohort. As anticipated, patients with $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ exhibited significantly worse standard renal and hematological parameters. This included elevated serum creatinine (125.5 vs. 69.1

$\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$) and blood urea (7.8 vs. 4.8 mmol/L , $p < 0.001$), alongside a pronounced decline in hemoglobin levels (110.0 vs. 127.0 g/L , $p < 0.001$). Disease-specific myeloma parameters and inflammatory markers were also significantly elevated in the context of reduced renal function (Figure 1). The $\text{eGFR} < 60$ group

demonstrated higher levels of monoclonal protein (4.4 vs. 0.0 g/L , $p = 0.046$) and $\beta 2$ -microglobulin (4.2 vs. 2.4 mg/L , $p < 0.001$). Systemic inflammation, indicated by C-reactive protein (CRP), was also significantly higher in the impaired eGFR cohort ($p = 0.043$).

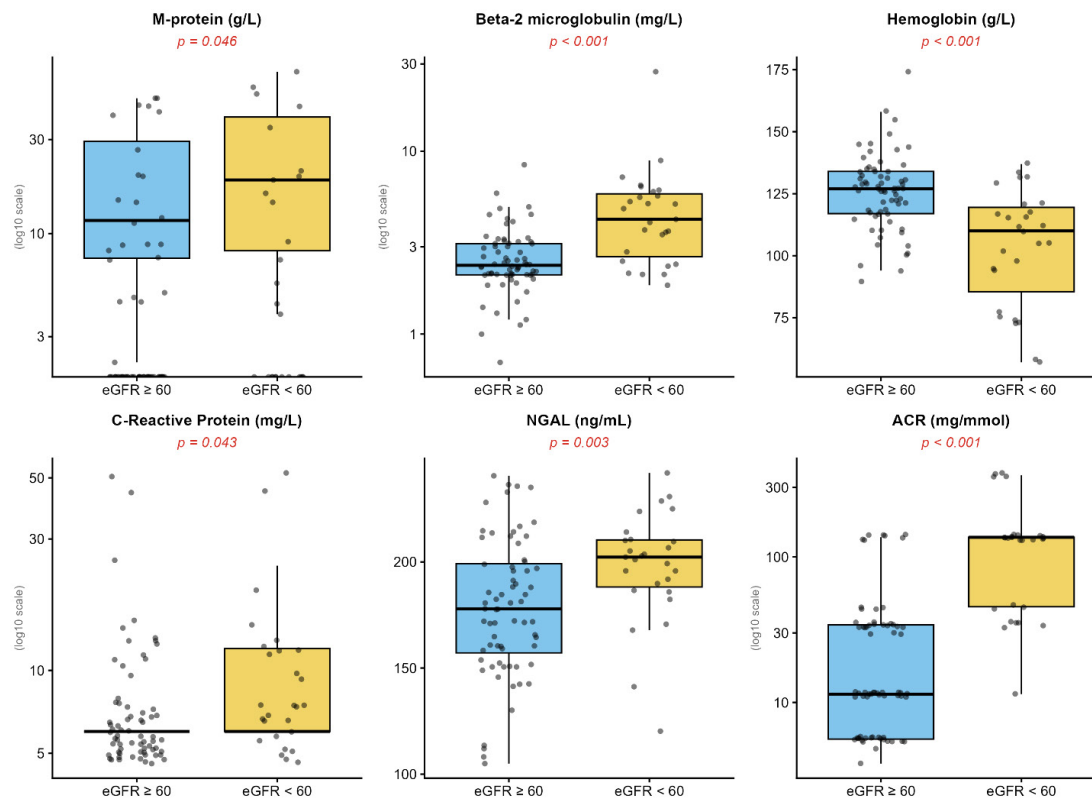


Fig. 1. Distribution of significant clinical and laboratory biomarkers stratified by eGFR .

Note:

boxplots illustrate the median and interquartile ranges, with individual patient data points overlaid as jitter to show distribution. Variables exhibiting high positive skewness (e.g., ACR, CRP, $\beta 2$ -microglobulin, and M-protein) are plotted on a logarithmic ($\log_{10}$) scale for visual clarity. P-values were determined using the non-parametric Mann-Whitney U test, except for hemoglobin (Welch's t-test).

Overall patients' survival.

The clinical outcomes of the 95 patients were evaluated over a maximum follow-up period of approximately 160 months. During this period, a total of 12 events (deaths) were recorded. The overall survival (OS) of the entire study cohort was estimated using the Kaplan-Meier method (Fig. 2).

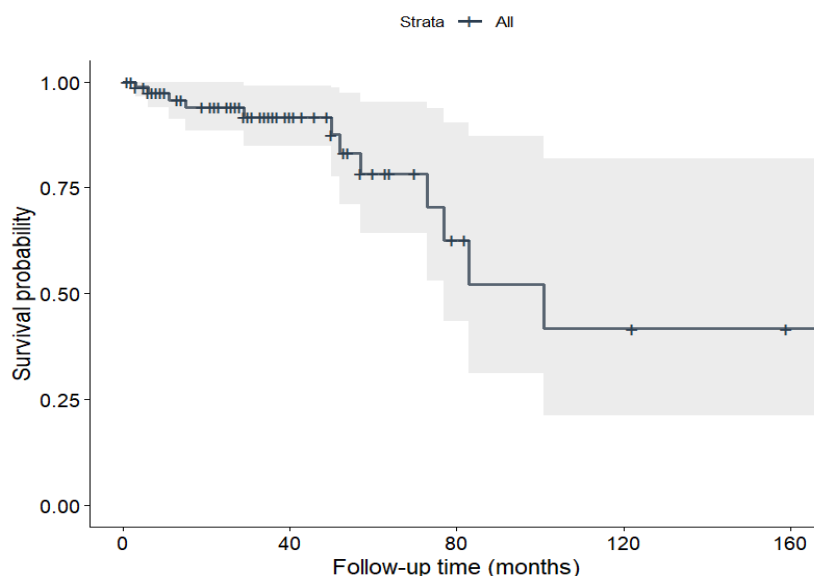


Fig. 2. Kaplan-Meier estimates of overall survival for the entire study cohort.

The Kaplan-Meier survival curve demonstrated a relatively stable clinical course during the initial phase of observation, with a high survival probability maintained throughout the first three years. A more pronounced decline in survival probability was observed between 50 and 100 months of follow-up. The estimated median overall survival for the entire cohort was 101 months (95% CI: 77–not reached). The overall 3-year survival rate was excellent at 91.7% (95% CI: 84.9–99.2%), which subsequently decreased to 78.3% (95% CI: 64.3–95.3%) at the 5-year follow-up mark.

Initial evaluation of NGAL and FGF-23 as continuous variables in univariate Cox models did not yield

statistical significance ($p = 0.283$ and $p = 0.363$, respectively). This indicates a non-linear, threshold-based biological effect on mortality risk rather than a linear continuous correlation, justifying the categorization of these variables.

To further evaluate the impact of specific biomarkers on patient survival and translate continuous laboratory values into clinically actionable risk categories, we determined the optimal prognostic thresholds. Maximally selected rank statistics were employed to identify the exact cutpoints that provided the most significant split in overall survival. The results of this threshold optimization are summarized in Table 2.

Table 2

Maximally selected rank statistics for NGAL and FGF-23

Biomarker	Optimal Cutoff	Log-rank Statistic	Hazard Ratio	95% CI	Adjusted p-value*	Patients, n (Low / High risk)
NGAL (ng/mL)	153.8	2.379	6.78	0.83–55.00	0.024	19 / 76
FGF-23 (pg/mL)	36.4	2.594	5.89	0.73–47.37	0.039	12 / 83

Note:

* Adjusted p-values for the optimal cutpoints were calculated using maximally selected rank statistics.

The optimal prognostic cutpoint for NGAL was identified at 153.8 ng/mL (Log-rank statistic = 2.379). Based on this threshold, the cohort was stratified into a low-risk group (≤ 153.8 ng/mL, $n = 19$) and a high-risk group (> 153.8 ng/mL, $n = 76$).

Similarly, the optimal threshold for FGF-23 was established at 36.4 pg/mL (Log-rank statistic = 2.594). This cutpoint divided the patients into a low-risk category (≤ 36.4 pg/mL, $n = 12$) and a high-risk category (> 36.4 pg/mL, $n = 83$).

Establishing these statistically validated cutoffs provided a robust foundation for the subsequent Kaplan-Meier survival analysis and allowed us to construct a powerful composite risk score.

To assess the predictive power of the established biomarker cutoffs, we performed Kaplan-Meier survival analysis followed by Cox proportional hazards regression. The survival trajectories of patients stratified by individual markers and the composite risk score are visualized in Figures 3–5, and the regression outcomes are detailed in Table 3.

Table 3

Cox proportional hazards regression analysis of individual biomarkers and the composite risk score

Model	Variable	Hazard Ratio (HR)	95% CI	p-value
NGAL Only	NGAL (High vs. Low)	6.78	0.83–55.00	0.073
FGF-23 Only	FGF-23 (High vs. Low)	5.89	0.73–47.37	0.096
Composite Score	Score 2 vs. Score 0–1	7.02	1.44–34.30	0.016

Note:

hazard ratios were calculated using univariate Cox proportional hazards regression. «High» groups represent patients exceeding the optimal cutoffs (NGAL > 153.8 ng/mL; FGF-23 > 36.4 pg/mL). For the composite score, patients with Score 2 (both markers elevated) were compared against the combined reference group (Score 0–1). P-values with statistical significance ($p < 0.05$) are highlighted in bold. CI, confidence interval; FGF-23, fibroblast growth factor-23; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Kaplan-Meier analysis revealed that patients with high NGAL levels (> 153.8 ng/mL) experienced a significantly worse overall survival compared to the low-risk group (Log-rank $p = 0.043$; Fig. 3). Similarly, elevated FGF-23 (> 36.4 pg/mL) demonstrated a distinct trend towards poorer survival outcomes (Log-rank $p = 0.062$; Fig. 4). Univariate Cox regression analysis further supported the clinical relevance

of these individual markers. High NGAL and high FGF-23 were associated with pronounced hazard ratios of 6.78 (95% CI: 0.83–55.00, $p = 0.073$) and 5.89 (95% CI: 0.73–47.37, $p = 0.096$), respectively. While these individual hazard ratios indicated a strong trend toward elevated mortality risk, their wide confidence intervals reflected the limited number of events in the low-risk subgroups.

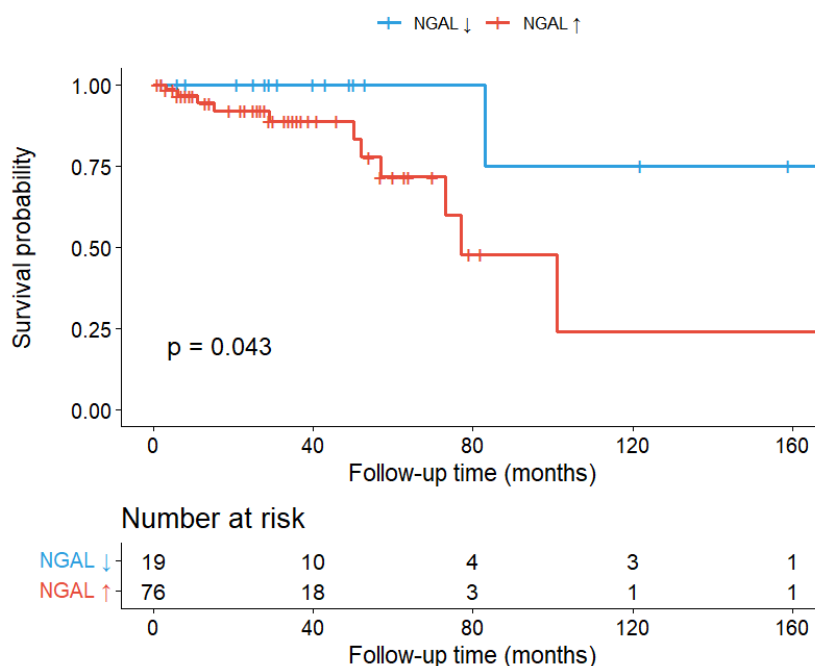


Fig. 3. Kaplan-Meier survival analysis stratified by NGAL levels.

Patients in the high-risk group (NGAL > 153.8 ng/mL, red line) demonstrated significantly poorer outcomes compared to those with lower levels (blue line; Log-rank $p = 0.043$). Tick marks along the curves indicate censored events. The number of patients at risk is provided below the plot.

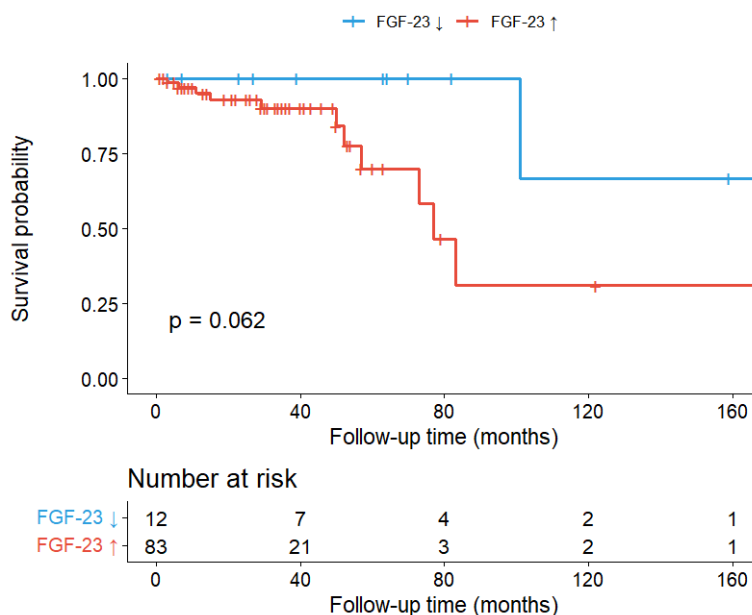


Fig. 4. Kaplan-Meier survival analysis stratified by FGF-23 levels.

Survival trajectories based on baseline FGF-23 concentrations. A trend toward decreased survival was observed in patients with elevated levels (FGF-23 > 36.4 pg/mL, red line) compared to the low-risk group (blue line; Log-rank $p = 0.062$). Tick marks indicate censored events, and the number at risk is detailed below the plot.

To optimize prognostic accuracy, we evaluated the novel composite risk score. Patients were categorized into a low-to-intermediate risk group (Score 0–1; having zero or one elevated biomarker) and a high-risk

group (Score 2; having both NGAL and FGF-23 elevated). The composite score demonstrated excellent discriminatory power. Kaplan-Meier curves for the two risk groups diverged early and significantly (Log-rank $p = 0.0071$; Fig. 5). Furthermore, Cox regression confirmed that the composite risk score demonstrated a statistically significant association with mortality. Patients with a Score of 2 faced a 7-fold increased risk of death compared to those with a Score of 0–1 (HR = 7.02, 95% CI: 1.44–34.30, $p = 0.016$).

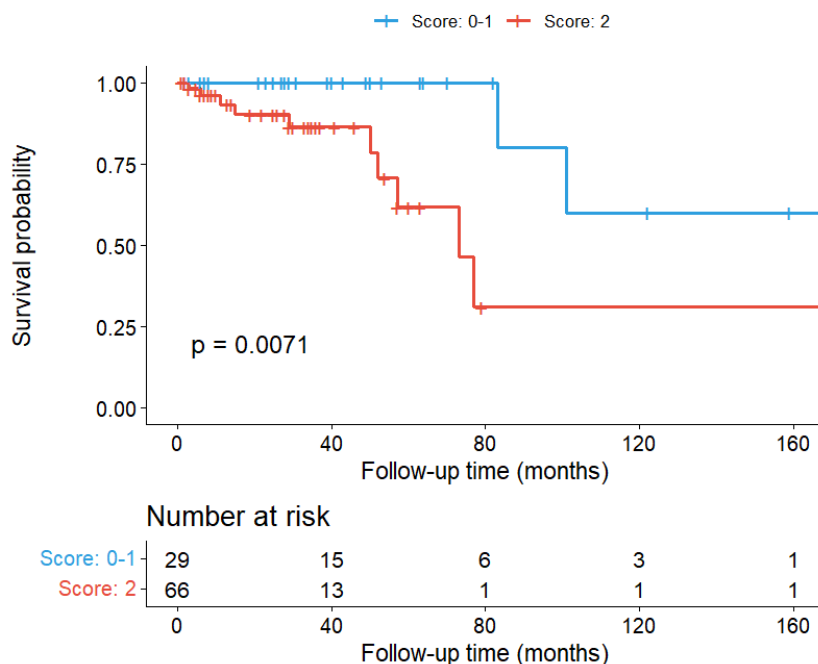


Fig. 5. Kaplan-Meier survival analysis using the composite risk score.

Superior risk stratification achieved by combining NGAL and FGF-23 cutoffs. Patients with a Score of 2 (both biomarkers elevated, red line) had a significantly lower survival probability compared to the combined low/intermediate risk group (Score 0–1, blue line; Log-rank $p = 0.0071$). Tick marks indicate censored events. Number at risk is provided below the corresponding plot.

These findings indicate that while individual elevation of NGAL or FGF-23 suggests a high risk of adverse outcomes, their combined use in a composite score provides an exploratory method for potential risk assessment in these patients.

To further validate the independent prognostic value of the composite risk score, a multivariate Cox proportional hazards regression model was constructed, adjusting for baseline eGFR. Strikingly, after adjustment, the composite risk score (Score 2) remained a statistically significant potential prognostic marker of mortality (Adjusted HR = 6.32, 95% CI: 1.25–31.88, $p = 0.025$). Conversely, baseline eGFR did not demonstrate a statistically significant association with overall survival in this multivariable model ($p = 0.403$). These findings highlight that the combined assessment of NGAL and FGF-23 may provide complementary prognostic information alongside standard glomerular filtration rate evaluation. Internal validation of the composite risk score model was performed using 1,000 bootstrap resamples. The original Harrell's C-index of 0.707 demonstrated high stability after optimism correction, with a final optimism-corrected C-index of 0.705. This minimal degree of optimism (0.002) confirms the reliability and robustness of the established prognostic model. Furthermore, in an additional separate multivariable analysis adjusting for the ISS stage, the composite risk score retained its robust independent

prognostic significance ($p = 0.0057$). Finally, when adjusting for both eGFR and ISS stage simultaneously in a highly constrained combined model, the composite score still remained a significant potential prognostic marker (Adjusted HR = 30.85, 95% CI: 2.59–368.0, $p = 0.0067$). However, including three covariates in a cohort with only 12 events violates standard event-per-variable guidelines, leading to mathematical overfitting and clinically unintuitive, extremely wide confidence intervals. For this methodological reason, the separate, stable adjustment models (adjusting for eGFR and ISS independently) were chosen as the primary and most reliable method for clinical reporting (see Table 3).

Discussion. In this study, we demonstrated that the combined assessment of serum NGAL and FGF-23 serves as a potential prognostic marker for overall survival in patients with MM. This potential prognostic utility is pathophysiologically justified by the disease's simultaneous impact on the skeletal system (FGF-23) [10, 13] and the renal tubular apparatus (NGAL) [6, 14]. While global filtration markers like eGFR often miss localized tissue damage [3, 15], our composite score integrates NGAL — a sensitive marker of cast nephropathy and acute tubular injury [5, 8, 18] — with FGF-23, which reflects myeloma-induced bone-mineral disruptions and tumor burden [9, 10, 16, 19]. By capturing both main targets of MM, this dual-biomarker approach may facilitate the exploratory identification of patients at significantly elevated mortality risk who might otherwise be misclassified by standard filtration metrics alone [7].

While isolated elevations of NGAL and FGF-23 have been previously linked to adverse outcomes [8, 9, 17], our study integrates them into a unified score that offers additional prognostic insight [20]. In our multivariable analysis, patients with simultaneous elevation

of both markers (Score 2) exhibited a more than six-fold higher risk of mortality. We utilized an unweighted 0-2 scoring system rather than assigning fractional weights to each biomarker. This intentional approach prevents statistical overfitting to our specific pilot cohort and maximizes bedside utility for clinicians, prioritizing practical simplicity over complex mathematical stratification. Crucially, this exploratory prognostic signal remained statistically significant even after rigorous adjustment for baseline eGFR and ISS stage [21]. This suggests that the exploratory composite score provides clinicians with a potential tool to assess high-risk patients, regardless of their baseline disease stage or filtration status.

The absence of significant differences in FGF-23 levels between kidney function groups likely reflects a complex counter-balancing relationship between renal clearance and tumor-driven production. In patients with preserved eGFR, efficient renal excretion is coupled with lower tumor burden and minimal bone involvement [22]. In contrast, patients with advanced renal impairment typically exhibit higher tumor-induced osteolysis and bone-derived FGF-23 production, which occurs alongside reduced renal clearance [23]. This dual-pathway mechanism results in a stabilized systemic level across GFR strata while maintaining the marker's independent prognostic value. This highlights that FGF-23 in multiple myeloma serves as a surrogate for bone microenvironment activation and tumor activity rather than a mere indicator of renal filtration capacity [24].

Our study has several limitations that should be acknowledged. The primary limitation of this study is the relatively small cohort size ($n=95$) and the low event rate ($n=12$), which led to wide confidence intervals in the multivariable analysis [25]. This identifies our work as a hypothesis-generating pilot study, rather than a precise calculator for individual risk prediction according to current prediction model guidelines [26]. However, the robustness of the observed pro-survival signal was confirmed by internal bootstrap validation, which yielded a stable optimism-corrected C-index of 0.705. This suggests that despite the sample size, the composite risk score provides reliable independent prognostic information. Furthermore, the long enrollment period (2010–2023) introduces unavoidable treatment heterogeneity. Patients received varying anti-myeloma regimens reflecting the significant evolution of clinical protocols over the past decade, and our models could not be adjusted for specific therapeutic agents. Finally, as our cohort was derived from two centers within a single country, the observational design limits the generalizability of the established cutoffs to other ethnic populations or different healthcare settings. Future large-scale, multicenter prospective studies are required to externally validate this composite risk score, assess its performance across diverse treatment regimens, and establish definitive clinical thresholds. Nevertheless, our findings provide a pathophysiological rationale for

evaluating combined NGAL and FGF-23 testing in the prognostic assessment of patients with MM.

Conclusions. In conclusion, the combined assessment of serum NGAL and FGF-23 serves as a potential prognostic marker for overall survival in patients with MM. By capturing aspects of both tubular injury and bone-mineral dysregulation, this exploratory composite score provides additional prognostic insight beyond standard eGFR evaluations. However, due to the small cohort size and critically low number of events ($n=12$), our results are strictly hypothesis-generating and should not be interpreted as a confirmed predictive model. These exploratory findings provide a strong pathophysiological rationale, but future large-scale, multicenter prospective studies are strictly required before any routine clinical application or formal risk stratification can be recommended.

Ethics statement. The study protocol and the informed consent form were reviewed and approved by the Ethics Committee of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Protocol No. 11, dated November 17, 2025). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

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

Funding sources. This study was not supported by any sponsor or funder.

Author contributions.

Halyna Savuliak: conceptualization, investigation, writing – original draft;

Vladyslav Bardash: conceptualization, methodology, software, formal analysis, data curation, writing – original draft, visualization;

Tetiana Maksymets: methodology, investigation, writing – review & editing;

Halyna Kovalchuk: validation, investigation, writing – review & editing;

Nataliia Karpishyn: validation, data curation, writing – review & editing;

Yevhen Skliarov: validation. Resources. writing – review & editing, supervision.

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

Data availability statement. Due to strict patient privacy regulations and restrictions imposed by the local Ethics Committee, the clinical dataset generated and analyzed during the current study is not publicly available. However, the anonymized data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request, subject to ethical approval and a formal data-sharing agreement. The complete analytical pipeline and R scripts used for the statistical analysis are fully open-source and publicly available on GitHub at <https://github.com/NefroStat/mm-ngal-fgf23-score>. A persistent, citable archive of the code corresponding to this manuscript is available on Zenodo at <https://doi.org/10.5281/zenodo.19665490>

References:

1. *Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, Leung N, Mikhael J, Harrison SJ, et al.* Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2023;24(7):e293-e311. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00223-1.
2. *Ho PJ, Moore EM, McQuilten ZK, Wellard C, Bergin K, Augustson B, et al.* Renal impairment at diagnosis in myeloma: patient characteristics, treatment, and impact on outcomes. Results from the Australia and New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(8):e415-e424. doi: 10.1016/j.clml.2019.05.010.
3. *Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Femand JP, et al.* Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015;87(4):698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408.
4. *Woźniowska K, Vesole DH, Małyszko J, Batko K, Jurczyszyn A, Kocrawska E, et al.* New markers of renal failure in multiple myeloma and monoclonal gammopathies. *J Clin Med.* 2020;9(6):1652. doi: 10.3390/jcm9061652.
5. *Leung N, Rajkumar SV.* Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):46. doi: 10.1038/s41408-023-00806-w.
6. *Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, Royal V, Ronco P, Nasr SH, et al.* Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int.* 2021;99(3):570-80. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.010.
7. *Levin A, Hari P, Dhakal B.* Novel biomarkers in multiple myeloma. *Transl Res.* 2018;201:49-59. doi: 10.1016/j.trsl.2018.05.003.
8. *Chae H, Ryu H, Cha K, Kim M, Kim Y, Min CK.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of renal impairment in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(1):35-40. doi: 10.1016/j.clml.2014.07.014.
9. *Terzi Demirsoy E, Mehtap O, Birtas Atesoglu E, Tarkun P, Gedük A, Eren N, et al.* Prognostic value of serum soluble Klotho and fibroblast growth factor-23 in multiple myeloma patients. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2022;38(3):454-63. doi: 10.1007/s12288-021-01470-5.
10. *Fotiou D, Katodritou E.* From biology to clinical practice: the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J Clin Med.* 2025;14(2):327. doi: 10.3390/jcm14020327.
11. *Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
12. *Stevens PE, Levin A.* Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
13. *Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al.* Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. *JAMA.* 2022;327(5):464-77. doi: 10.1001/jama.2022.0003.
14. *Chen JJ, Lee TH, Lee CC, Chang CH.* Using lipocalin as a prognostic biomarker in acute kidney injury. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(5):455-64. doi: 10.1080/14737159.2021.1917384.
15. *Yadav P, Cook M, Cockwell P.* Current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Dis (Basel).* 2016;1(4):241-57. doi: 10.1159/000442511.
16. *Silbermann R, Roodman GD.* Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *J Bone Oncol.* 2013;2(2):59-69. doi: 10.1016/j.jbo.2013.04.001.
17. *Schmidt TM.* High or low? Assessing disease risk in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):349-55. doi: 10.1182/hematology.2022000347.
18. *Ronco C, Bellomo R, Kellum JA.* Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-64. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
19. *Manier S, Sacco A, Leleu X, Ghobrial I, Roccaro A.* Bone marrow microenvironment in multiple myeloma progression. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:157496. doi: 10.1155/2012/157496.
20. *Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB.* Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15(4):361-87. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4.
21. *Rajkumar SV.* Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086-1107. doi: 10.1002/ajh.26590.
22. *Ewendt F, Feger M, Föller M.* Role of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and α Klotho in Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:601006. doi: 10.3389/fcell.2020.601006.

23. *Martiniakova M, Mondockova V, Biro R, Kovacova V, Babikova M, Zemanova N, et al.* The link between bone-derived factors osteocalcin, fibroblast growth factor 23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1113547. doi: 10.3389/fendo.2023.1113547.
24. *Mulcrone PL, Edwards SKE, Petrusca DN, Wright AM, Anderson-Baucum EK, Territo PR, et al.* Osteocyte Vegf-a contributes to myeloma-associated angiogenesis and is regulated by Fgf23. *Sci Rep*. 2020;10(1):17319. doi: 10.1038/s41598-020-74352-x.
25. *Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE Jr, Martin GP, Reitsma JB, et al.* Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ*. 2020;368:m441. doi: 10.1136/bmj.m441.
26. *Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al.* Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-W73. doi: 10.7326/M14-0698.



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

Yasameen Riyadh Saeed Al-Azzawi¹, Thanaa Abdulmahdi Mokif²,
Fakhri Alajeel³, Tahreer Hadi Saleh⁴

doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.06

Phenotypic ESBL and AmpC in community-acquired urinary tract infections in Babylon, Iraq: Empirical therapy mismatch and clinical outcomes

¹Department of Community Health Techniques, College of Health and Medical Technologies, University of Hilla, Babylon, Iraq

²Babylon Technical Institute, Al-FuratAl-Awsat Technical University, Babylon, Iraq

³Department of Medical Laboratory Technology, College of Technical, Al-Hadi University, Baghdad, Iraq

⁴Department of Biology, College of Science, University of Mustansiriyah, Baghdad, Iraq

Citation:

Al-Azzawi YRS, Mokif TA, Alajeel F, Saleh TH. Phenotypic ESBL and AmpC in community-acquired urinary tract infections in Babylon, Iraq: Empirical therapy mismatch and clinical outcomes. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):44-53. doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.06.

Abstract. Community-acquired urinary tract infections (UTI) are commonly treated empirically before culture and susceptibility results are available. The rising prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC beta-lactamase phenotypes in uropathogens could lead to decreased effectiveness of empiric treatment and higher incidence of treatment failure and recurrence. The present study was carried out to investigate the prevalence of phenotypic ESBL and AmpC-producing community-acquired UTIs caused by *E. coli* and *K. pneumoniae* in Babylon, Iraq, and to determine their association with empirical therapy mismatch and clinical outcomes.

Methods. This multicenter observational cohort study included 150 episodes of symptomatic community-acquired UTIs caused by *E. coli* or *K. pneumoniae*. ESBL and AmpC production were detected phenotypically. Empirical therapy mismatch was defined as initial antibiotic therapy that was inactive against the isolated organism according to susceptibility testing. Outcomes included treatment failure within 14 days and recurrence within 30 and 90 days. Logistic regression was used to assess predictors of empirical therapy mismatch and treatment failure.

Results. ESBL production was detected in 44 isolates (29.3%), AmpC production in 16 isolates (10.7%), and ESBL and/or AmpC positivity in 54 isolates (36.0%). Six isolates were positive for both ESBL and AmpC phenotypes. Multidrug resistance was detected in 48 isolates (32.0%). Empirical therapy mismatch occurred in 42 episodes (28.0%). In multivariable logistic regression, ESBL phenotype was independently associated with empirical therapy mismatch (aOR 4.10, 95% CI 1.90–8.90; $p < 0.001$), as was prior antibiotic exposure within 90 days (aOR 2.05, 95% CI 1.00–4.20; $p = 0.049$). Empirical therapy mismatch was independently associated with treatment failure within 14 days (aOR 3.02, 95% CI 1.20–7.60; $p = 0.019$). ESBL/AmpC-positive infections also showed higher rates of treatment failure, antibiotic escalation, and recurrence.

Conclusions. Phenotypic ESBL and AmpC production were common among community-acquired *E. coli* and *K. pneumoniae* urinary isolates in Babylon, Iraq. Empirical therapy mismatch occurred in more than one-quarter of cases and was associated with poorer short-term outcomes. Our findings support local antibiogram-guided, risk-stratified empirical therapy with early culture-directed adjustment.

Key words: urinary tract infections, community-acquired infections, beta-lactamases, drug resistance, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, treatment failure, recurrence.

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

© Y. R. S. Al-Azzawi, T. A. Mokif, F. Alajeel, T. H. Saleh, 2026.

Correspondence should be addressed to Tahreer Hadi Saleh: dr.tahreer80@uomustansiriyah.edu.iq



Article history:

Received May 05, 2026

Received in revised form
July 29, 2026

Accepted August 01, 2026

© Я. Р. С. Аль-Аззаві, С. А. Мокіф, Ф. Аль-Аджіль, Т. Х. Салех, 2026

УДК: 616.61/63-022.76:615.33]-085:616-036.8/.87(567)

Ясамін Ріяд Саїд Аль-Аззаві¹, Санаа Абдулмахді Мокіф², Фахрі Аль-Аджіль³, Тахрір Хаді Салех⁴

Фенотипова продукція β-лактамаз розширеного спектра дії та β-лактамаз типу AmpC серед збудників позалікарняних інфекцій сечової системи у Вавилоні, Ірак: невідповідність емпіричної антибактеріальної терапії та клінічні наслідки

¹Кафедра технологій громадського здоров'я, коледж медичних технологій та технологій охорони здоров'я, університет Хілла, Вавилон, Ірак

²Вавилонський технічний інститут, технічний університет Аль-Фурат Аль-Аусат, Вавилон, Ірак

³Кафедра медичних лабораторних технологій, університет Аль-Хаді, Багдад, Ірак

⁴Кафедра біології, коледж природничих наук, Університет Мустансірія, Багдад, Ірак

Резюме. Позалікарняні інфекції сечової системи (ІСС) часто потребують емпіричної антибактеріальної терапії до отримання результатів бактеріологічного дослідження та визначення чутливості збудника до антимікробних препаратів. Поширення уропатогенів, які продукують β-лактамази розширеного спектра дії та β-лактамази типу AmpC, може знижувати ефективність емпіричної терапії та підвищувати ризик неефективності лікування і рецидивів. Метою дослідження було визначити поширеність фенотипової продукції β-лактамаз розширеного спектра дії та β-лактамаз типу AmpC серед *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*, виділених у пацієнтів із позалікарняними ІСС у Вавилоні, Ірак, а також оцінити їх зв'язок з невідповідністю емпіричної антибактеріальної терапії та клінічними наслідками.

Методи. До багатоцентрового обсерваційного когортного дослідження включено 150 епізодів симптомних позалікарняних інфекцій сечовивідних шляхів, спричинених *E. coli* або *K. pneumoniae*. Продукцію β-лактамаз розширеного спектра дії та β-лактамаз типу AmpC визначали фенотиповими методами. Невідповідність емпіричної антибактеріальної терапії оцінювали за ініціальним призначення антибактеріального засобу, до якого виділений збудник був нечутливим за результатами визначення антимікробної чутливості. Клінічними наслідками були неефективність лікування протягом 14 днів та рецидив інфекції протягом 30 і 90 днів. Для визначення чинників, пов'язаних з невідповідністю емпіричної терапії та неефективністю лікування, застосовували логістичний регресійний аналіз.

Результати. Продукцію β-лактамаз розширеного спектра дії виявлено в 44 ізолятах (29,3%), β-лактамаз типу AmpC – у 16 (10,7%), а щонайменше одного з цих типів β-лактамаз – в 54 ізолятах (36,0%). Шість ізолятів одночасно продукували β-лактамази обох типів. Мультирезистентність виявлено в 48 ізолятах (32,0%). Невідповідність емпіричної антибактеріальної терапії результатам визначення чутливості збудника встановлено у 42 випадках (28,0%). За результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу продукція β-лактамаз розширеного спектра дії була незалежно пов'язана з невідповідністю емпіричної антибактеріальної терапії (скориговане відношення шансів 4,10; 95% довірчий інтервал 1,90–8,90; $p < 0,001$). Незалежний зв'язок також встановлено для застосування антибактеріальних препаратів протягом попередніх 90 днів (скориговане відношення шансів 2,05; 95% довірчий інтервал 1,00–4,20; $p = 0,049$). Невідповідність емпіричної антибактеріальної терапії була незалежно пов'язана з неефективністю лікування протягом 14 днів (скориговане відношення шансів 3,02; 95% довірчий інтервал 1,20–7,60; $p = 0,019$). Інфекції, спричинені ізолятами, що продукували β-лактамази розширеного спектра дії та/або β-лактамази типу AmpC, також характеризувались вищою частотою неефективності лікування, ескалації антибактеріальної терапії та рецидивів.

Висновки. Фенотипова продукція β-лактамаз розширеного спектра дії та β-лактамаз типу AmpC була поширеною серед ізолятів *E. coli* та *K. pneumoniae*, виділених у пацієнтів з позалікарняними ІСС у Вавилоні, Ірак. Невідповідність емпіричної антибактеріальної терапії результатам визначення чутливості збудника спостерігали більш ніж у чверті випадків та асоціювалась з негативними короткостроковими клінічними наслідками. Отримані результати обґрунтовують вибір емпіричної антибактеріальної терапії з урахуванням локальних даних щодо антимікробної чутливості та індивідуальних чинників ризику резистентності з подальшою ранньою корекцією лікування після отримання результатів бактеріологічного дослідження.

Ключові слова: інфекції сечової системи, позалікарняні інфекції, β-лактамази розширеного спектра дії, β-лактамази типу AmpC, антимікробна резистентність, *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*, неефективність лікування, рецидив.

Introduction. Community-acquired urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections managed in outpatient clinics and in emergency departments [1]. *E. coli* and *K. pneumoniae* are identified as the most common causes of community-acquired UTIs [1, 2]. Initial therapy in an outpatient setting often begins empirically before obtaining culture and susceptibility results. Thus, the effectiveness of empiric therapy often relies heavily on the local prevalence of antimicrobial resistance [2, 3]. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing strains of uropathogens are significant resistance mechanisms that can lead to the failure of many of the commonly used beta-lactam antibiotics [4, 5]. They can also lead to resistance against some oral antibiotics, thus decreasing the available options for the clinician and potentially leading to inadequate empiric therapy [4, 6].

Empiric therapy mismatch is defined as the situation where the prescribed empiric agent is not active against the bacteria isolated from a UTI according to the susceptibility data [2, 4]. In the setting of community-acquired UTIs, empiric therapy mismatch could potentially result in prolonged symptoms, escalation of antibiotics, hospital admission, treatment failure, and recurrent infections [7]. It is therefore imperative to identify high-risk populations in which to suspect empiric therapy mismatch in order to improve empiric prescribing practices and support antimicrobial stewardship. Limited data regarding phenotypic ESBL and AmpC prevalence among community-acquired uropathogens have been published in Iraq [8], particularly data that links resistance phenotypes with empiric therapy mismatch and clinical outcomes. Specific local information is required as resistance patterns and prescribing practices could differ between hospitals, outpatient clinics and the communities themselves.

This study **aimed** to assess the frequency of phenotypic ESBL and AmpC production in community-acquired *E. coli* and *K. pneumoniae* UTI isolates at Babylon, Iraq. We also aimed to estimate the empiric therapy mismatch rate, as well as to identify clinical variables associated with treatment failure and recurrence of UTIs.

Patients and methods. *Study design and setting.* This multicenter observational cohort study was conducted in Babylon, Iraq. Patients were recruited from Al-Hilla Surgical Hospital, Al-Imam Al-Sadiq Hospital, and affiliated community outpatient clinics between January to June 2025. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committees of the College of Health and Medical Technolo-

gies, University of Hilla. (Reference No. 48 B, dated 25/12/2024). Written informed consent was obtained from all participants before being included in the study.

Study population. The study included patients presenting with community-acquired symptomatic UTIs and a positive urine culture for either *E. coli* or *K. pneumoniae*. Eligible patients were those with symptoms consistent with UTIs, including dysuria, urinary frequency, urgency, suprapubic pain, fever, flank pain, or other clinical features suggestive of UTIs. Cases were considered community-acquired when symptoms were present before admission or at the time of presentation to the outpatient clinic or emergency department. Patients were excluded if they had asymptomatic bacteriuria, polymicrobial urine culture not allowing reliable interpretation, urine culture growth of organisms other than *E. coli* or *K. pneumoniae*, or evidence that infection was acquired during hospitalization.

Clinical classification. UTI episodes were classified according to clinical presentation into uncomplicated cystitis, complicated UTI, or pyelonephritis. Uncomplicated cystitis was defined as lower urinary tract symptoms without systemic features or known structural or functional urinary tract abnormalities. Complicated UTI was defined as UTI occurring in the presence of relevant host or urological risk factors, such as diabetes mellitus, chronic kidney disease (CKD), urinary obstruction, stones, benign prostatic hyperplasia, recent catheterization, or immunosuppression. Pyelonephritis was defined by the presence of fever, flank pain, systemic symptoms, or clinical suspicion of upper urinary tract involvement.

Data collection. Clinical and demographic data were collected using a standardized case report form. The collected variables included age, sex, site of care, clinical syndrome, comorbidities, urological risk factors, recent antibiotic exposure within the previous 90 days, prior UTIs within the previous 12 months, recent healthcare contact, empirical antibiotic therapy, antibiotic route, treatment modification, and follow-up outcomes.

Microbiological values included the isolated microorganism, antimicrobial susceptibility, ESBL, AmpC phenotypes, and multidrug resistant status where relevant.

Urine sample collection and bacterial identification. Urine was collected before starting antibiotic treatment based on an empirical approach. A midstream clean-catch urine sample was collected by ambulatory patients with aseptic precautions and immediate transport of samples to the microbiology laboratory was conducted. Urine sample was cultured on blood agar and MacConkey agar by standard laboratory procedures and incubated in an aerobic environment at 35–37°C for 18–24 h, and significant growth was considered according to the standard operating procedure of the respective lab. Identification was based on col-

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

ony morphology, Gram's staining, lactose fermentation in MacConkey agar and various conventional biochemical tests, which include indole, citrate, urease, motility and triple sugar iron reaction. If identified, verification was done by the automated identification system (VITEK 2 Compact automated identification system, bioMérieux, France). Quality control procedures include the use of *E. coli* ATCC 25922 as the standard reference strain.

Antimicrobial susceptibility testing. Antimicrobial susceptibility testing was done using the Kirby–Bauer disk diffusion method on Mueller–Hinton agar and/or automated susceptibility testing systems, as per laboratory availability. The Clinical and Laboratory Standards Institute recommendations were followed for the interpretation of results. A broad antibiotic panel was performed to examine the usage of common oral and parenteral agents for community-acquired UTIs, such as beta-lactams, beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations, cephalosporins, fluoroquinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, fosfomycin, aminoglycosides, and carbapenems as appropriate. Quality control was carried out using standard reference strains following laboratory protocols. As for Antimicrobial Susceptibility Quality Control, *E. coli* ATCC 25922 was used routinely. During ESBL confirmation processes, *K. pneumoniae* ATCC 700603 was employed as a positive ESBL control.

Phenotypic detection of ESBL and AmpC. ESBL screening was based on reduced susceptibility to third-generation cephalosporins. Phenotypic confirmation was performed using a clavulanate-based confirmatory test, such as the combination disk method with cephalosporin disks with and without clavulanic acid. An increase in inhibition zone diameter in the presence of clavulanic acid was interpreted as phenotypic evidence of ESBL production according to standard laboratory criteria. AmpC screening was based on ceftoxitin non-susceptibility and resistance patterns suggestive of AmpC beta-lactamase production. Phenotypic confirmation was performed using an inhibitor-based method, such as boronic acid or cloxacillin-based testing, depending on local laboratory availability. Isolates were classified as AmpC-positive when confirmatory testing supported AmpC production.

Definitions of outcomes. Empirical therapy mismatch was defined as initial antibiotic therapy given within the first 24–48 hours that was inactive against the isolated organism according to antimicrobial susceptibility testing. Isolates reported as resistant or non-susceptible to the empirical agent were classified as mismatched.

Treatment failure was assessed within 14 days after treatment initiation. It was defined as one or more of the following: persistent or worsening urinary symptoms after at least 72 hours of therapy, need for antibiotic change or escalation due to poor clinical

response, UTI-related hospital admission, or repeat positive urine culture with persistent symptoms. Recurrence was defined as a new symptomatic UTI episode after initial clinical improvement or resolution. Recurrence was assessed at 30 days and 90 days after the index episode.

Short-term outcomes were assessed using medical records, prescription records, emergency or outpatient revisits, and hospitalization data. Recurrence at 30 and 90 days was assessed through review of hospital and clinic records and, when available, structured telephone follow-up.

Patients with insufficient follow-up information were included in baseline and microbiological analyses but were excluded from outcome-specific analyses when the relevant outcome could not be confirmed. The main outcome variables were empirical therapy mismatch, treatment failure within 14 days, and recurrence within 30 and 90 days. The main explanatory variables included ESBL phenotype, AmpC phenotype, prior antibiotic exposure within 90 days, prior UTI within 12 months, clinical syndrome, age, and sex.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Categorical variables were presented as frequencies and percentages; continuous variables were presented as mean and standard deviation ($M \pm SD$) for normally distributed data or median and interquartile range [Me (Q25–Q75)] for non-normally distributed data. The normality of continuous variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. For comparisons between two groups, normally distributed continuous variables were analyzed using the independent-samples t-test, while non-normally distributed variables were analyzed using the Mann–Whitney U test. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test when the expected cell count was less than 5.

Univariable logistic regression analysis was used to evaluate factors associated with empirical therapy mismatch and treatment failure. Variables with clinical relevance and/or a p-value <0.20 in univariable analysis were considered for multivariable logistic regression. Because of the limited number of outcome events, multivariable models were kept parsimonious to avoid overfitting. Adjusted odds ratios (aORs) with 95% confidence intervals (CIs) were reported. A two-sided p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results. Baseline characteristics. A total of 150 non-duplicate episodes of community-acquired UTIs were included. *E. coli* was the predominant pathogen, and most patients were female. Uncomplicated cystitis was the most common presentation. Recent antibiotic exposure and prior UTI were frequent among participants. Detailed baseline characteristics are shown in Table 1.

Table 1

Characteristics of the study cohort

Characteristic	Total (n = 150)	<i>E. coli</i> (n = 115)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 35)	p-value
Age, years, mean ± SD	39.8 ± 16.2	38.9 ± 15.8	42.8 ± 17.3	0.233
Female sex, n (%)	112 [74.7]	89 [77.4]	23 [65.7]	0.168
Al-Hilla Surgical Hospital, n (%)	55 [36.7]	41 [35.7]	14 [40.0]	0.831
Al-Imam Al-Sadiq Hospital, n (%)	60 [40.0]	46 [40.0]	14 [40.0]	
Outpatient clinics, n (%)	35 [23.3]	28 [24.3]	7 [20.0]	
Uncomplicated cystitis, n (%)	78 [52.0]	63 [54.8]	15 [42.9]	0.454
Complicated UTIs, n (%)	49 [32.7]	35 [30.4]	14 [40.0]	
Pyelonephritis, n (%)	23 [15.3]	17 [14.8]	6 [17.1]	
Diabetes mellitus, n (%)	41 [27.3]	29 [25.2]	12 [34.3]	0.283
CKD, n (%)	14 [9.3]	10 [8.7]	4 [11.4]	0.815
Urologic abnormality/obstruction, n (%)	26 [17.3]	18 [15.7]	8 [22.9]	0.293
Catheter/instrumentation ≤90 days, n (%)	18 [12.0]	12 [10.4]	6 [17.1]	0.747
Antibiotics in the prior 90 days, n (%)	54 [36.0]	39 [33.9]	15 [42.9]	0.323
Prior UTIs in the last 12 months, n (%)	47 [31.3]	34 [29.6]	13 [37.1]	0.372

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease.

Phenotypic ESBL, AmpC, and multidrug-resistant distribution. Phenotypic ESBL, AmpC, and MDR were common among the isolates. Overall, 36.0% of isolates were ESBL/AmpC-positive, including six isolates posi-

tive for both phenotypes. MDR was detected in nearly one-third of isolates. The distribution by organism is shown in Table 2.

Table 2

Phenotypic ESBL, AmpC, and MDR distribution by organism

Microbiology outcome	Total (n = 150)	<i>E. coli</i> (n = 115)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 35)	p-value
ESBL positive, n (%)	44 [29.3]	32 [27.8]	12 [34.3]	0.463
AmpC positive, n (%)	16 [10.7]	9 [7.8]	7 [20.0]	0.061
ESBL and AmpC co-positive, n (%)	6 [4.0]	3 [2.6]	3 [8.6]	–
ESBL and/or AmpC positive, n (%)	54 [36.0]	38 [33.0]	16 [45.7]	0.179
MDR, n (%)	48 [32.0]	34 [29.6]	14 [40.0]	0.257

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; AmpC, AmpC beta-lactamase; MDR, multidrug resistance.

Antimicrobial susceptibility profile. Fosfomycin and nitrofurantoin showed the highest activity among oral agents, particularly against *E. coli*, whereas susceptibility

to TMP-SMX and fluoroquinolones was limited. Among parenteral agents, amikacin and meropenem/imipenem showed the highest susceptibility rates (Table 3).

Table 3

Antimicrobial susceptibility profile

Antibiotic	Total susceptible n/N (%)	<i>E. coli</i> susceptible n/N (%)	<i>K. pneumoniae</i> susceptible n/N (%)	p-value
Nitrofurantoin	111/150 [74.0]	96/115 [83.5]	15/35 [42.9]	<0.001
Fosfomycin	132/150 [88.0]	106/115 [92.2]	26/35 [74.3]	0.014
TMP-SMX	69/150 [46.0]	55/115 [47.8]	14/35 [40.0]	0.442

Continuation of Table 3

Antibiotic	Total susceptible n/N (%)	<i>E. coli</i> susceptible n/N (%)	<i>K. pneumoniae</i> susceptible n/N (%)	p-value
Fluoroquinolone	76/150 [50.7]	60/115 [52.2]	16/35 [45.7]	0.562
Amoxicillin-clavulanate	85/150 [56.7]	67/115 [58.3]	18/35 [51.4]	0.561
Ceftriaxone/Cefotaxime	97/150 [64.7]	75/115 [65.2]	22/35 [62.9]	0.843
Cefepime	107/150 [71.3]	82/115 [71.3]	25/35 [71.4]	1.00
Piperacillin-tazobactam	131/150 [87.3]	101/115 [87.8]	30/35 [85.7]	0.772
Gentamicin	127/150 [84.7]	98/115 [85.2]	29/35 [82.9]	0.791
Amikacin	144/150 [96.0]	111/115 [96.5]	33/35 [94.3]	0.628
Meropenem/Imipenem	149/150 [99.3]	114/115 [99.1]	35/35 [100.0]	1.00

Abbreviations: TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; n, number of susceptible isolates; N, total number of tested isolates.

Empirical therapy and mismatch. Nitrofurantoin, fluoroquinolones, and third-generation cephalosporins were the most commonly used empirical regimens. Empirical therapy mismatch occurred in 42

episodes (28.0%), with the highest mismatch rates observed for third-generation cephalosporins and TMP-SMX. Detailed regimen-specific results are shown in Table 4.

Table 4

Empirical antibiotic therapy and overall mismatch

Empirical regimen	Total n (%)	Active in vitro n (%)	Inactive / mismatch n (%)
Nitrofurantoin	36 [24.0]	31 [86.1]	5 [13.9]
Fosfomycin	12 [8.0]	11 [91.7]	1 [8.3]
TMP-SMX	10 [6.7]	5 [50.0]	5 [50.0]
Fluoroquinolone	28 [18.7]	18 [64.3]	10 [35.7]
Amoxicillin-clavulanate	18 [12.0]	12 [66.7]	6 [33.3]
Third-generation cephalosporin	28 [18.7]	14 [50.0]	14 [50.0]
Piperacillin-tazobactam	10 [6.7]	9 [90.0]	1 [10.0]
Carbapenem	6 [4.0]	6 [100.0]	0 [0.0]
Other / combination therapy	2 [1.3]	2 [100.0]	0 [0.0]
Total	150 [100.0]	108 [72.0]	42 [28.0]

Abbreviations: TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; n, number of episodes.

Note: Active in vitro means that the isolated organism was susceptible to the empirical antibiotic according to antimicrobial susceptibility testing. Inactive/mismatch means that the empirical antibiotic was not active against the isolated organism.

Clinical outcomes. ESBL/AmpC-positive infections showed poorer outcomes, including higher rates of treatment failure, antibiotic escalation, and recur-

rence. Hospitalization was also more frequent in this group, but the difference was not statistically significant. Detailed comparisons are shown in Table 5.

Table 5

Clinical outcomes according to ESBL/AmpC status

Outcome	Total (n = 150)	ESBL/AmpC positive (n = 54)	ESBL/AmpC negative (n = 96)	p-value
Treatment failure ≤14 days, n (%)	22 [14.7]	14 [25.9]	8 [8.3]	0.003
Antibiotic escalation/change, n (%)	18 [12.0]	12 [22.2]	6 [6.3]	0.004
UTI-related hospitalization, n (%)	9 [6.0]	6 [11.1]	3 [3.1]	0.071

Continuation of Table 5

Outcome	Total (n =150)	ESBL/AmpC positive (n = 54)	ESBL/AmpC negative (n = 96)	p-value
Recurrence ≤30 days, n (%)	19 (12.7)	11 (20.4)	8 (8.3)	0.033
Recurrence ≤90 days, n (%)	31 (20.7)	16 (29.6)	15 (15.6)	0.042

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; AmpC, AmpC beta-lactamase; UTI, urinary tract infection; n, number of episodes; N, total number of episodes.

Note: ESBL/AmpC-positive episodes included isolates positive for ESBL and/or AmpC phenotype. Fisher's exact test was used for hospitalization because of small expected counts. For the other outcomes, Pearson's chi-square test was used.

Factors associated with empirical therapy mismatch. ESBL phenotype and recent antibiotic exposure were the main factors associated with empirical therapy mismatch. Patients with ESBL-positive isolates were more likely to receive inactive empirical therapy. Previ-

ous antibiotic use within 90 days also increased the risk of mismatch. AmpC showed a positive association in the crude analysis, but this association became weaker after adjustment. The full regression results are shown in Table 6.

Table 6

Predictors of empirical therapy mismatch

Predictor	Univariable OR (95% CI)	p-value	Multivariable aOR (95% CI)	p-value
ESBL phenotype	5.02 (2.40–10.50)	<0.001	4.10 (1.90–8.90)	<0.001
AmpC phenotype	3.15 (1.10–8.99)	0.032	2.70 (0.88–8.30)	0.081
Prior antibiotics ≤90 days	2.45 (1.20–4.98)	0.013	2.05 (1.00–4.20)	0.049
Prior UTI ≤12 months	1.62 (0.78–3.36)	0.20	1.35 (0.62–2.95)	0.452
Complicated UTI/pyelonephritis	1.88 (0.92–3.84)	0.083	1.70 (0.80–3.62)	0.173
Age, per 10-year increase	1.10 (0.92–1.31)	0.30	1.08 (0.90–1.30)	0.412
Male sex	1.28 (0.60–2.72)	0.52	1.15 (0.50–2.64)	0.745

Abbreviations: OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; AmpC, AmpC beta-lactamase; UTI, urinary tract infection.

Factors associated with treatment failure. Empirical therapy mismatch was the strongest factor associated with treatment failure within 14 days. Patients who received inactive empirical therapy had a higher risk of early failure. ESBL/AmpC-positive infection and com-

plicated UTI or pyelonephritis were associated with failure in the crude analysis, but their effects were reduced after adjustment. The detailed regression results are presented in Table 7.

Table 7

Predictors of treatment failure within 14 days

Predictor	Univariable OR (95% CI)	p-value	Multivariable aOR (95% CI)	p-value
Empirical therapy mismatch	4.05 (1.70–9.68)	0.002	3.02 (1.20–7.60)	0.019
ESBL and/or AmpC positive	3.84 (1.55–9.52)	0.004	2.45 (0.95–6.30)	0.064
Complicated UTI/pyelonephritis	2.90 (1.15–7.30)	0.024	2.10 (0.80–5.50)	0.133
Prior antibiotics ≤90 days	2.20 (0.92–5.30)	0.076	1.70 (0.68–4.20)	0.265
Diabetes mellitus	2.05 (0.85–4.95)	0.11	1.80 (0.70–4.60)	0.226
Age, per 10-year increase	1.18 (0.95–1.46)	0.13	1.12 (0.89–1.40)	0.331

Abbreviations: OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; AmpC, AmpC beta-lactamase; UTI, urinary tract infection.

Discussion. This study shows that community-acquired UTI in Babylon is not a simple low-risk infection in a considerable proportion of patients. A large part of

the isolates carried ESBL and/or AmpC phenotypes, and this was clinically relevant because resistance was linked to empirical treatment mismatch and poorer outcomes.

The most important finding was the high rate of empirical therapy mismatch. Almost one-third of patients received an initial antibiotic that was inactive against the isolated organism. This finding has direct clinical importance. Inactive empirical therapy can delay symptom control, increase the need for antibiotic change, and contribute to early treatment failure. Therefore, mismatch should be considered a modifiable risk factor rather than only a microbiological observation. The high frequency of ESBL and AmpC phenotypes provides a plausible explanation for this mismatch. ESBL-producing isolates are resistant to many penicillins and cephalosporins, while AmpC production may further reduce the activity of several beta-lactam agents [9, 10]. When these phenotypes are common in the community, empirical use of third-generation cephalosporins or other commonly prescribed oral agents becomes less reliable. This explains why mismatch was especially frequent with agents that showed lower susceptibility in the antibiogram [10, 11].

Recent antibiotic exposure was another important factor associated with mismatch. This is biologically expected. Previous antibiotic use creates selective pressure and may increase colonization or infection with resistant Enterobacterales [12, 13]. In clinical practice, this means that a recent history of antibiotic use should be actively checked before choosing empirical therapy. Patients with recent antibiotic exposure may need earlier urine culture, closer follow-up, and faster adjustment once susceptibility results become available [13]. The susceptibility pattern also has practical implications. Activity of fosfomycin and nitrofurantoin was superior to fluoroquinolones and TMP-SMX, primarily in cases of *E. coli*. These antibiotics should not be considered a panacea, though. Nitrofurantoin is primarily indicated for lower UTI and contraindicated in suspected pyelonephritis [14]. Fosfomycin may have some niche indication in cystitis, but has a more limited role in complicated infection and in *K. pneumoniae* infections. Decision about drug usage should be organism, clinical syndrome and severity dependent along with local susceptibility patterns [10, 14].

The clinical outcome findings support the microbiological results. ESBL/AmpC-positive infections were associated with more treatment failure, antibiotic escalation, and recurrence. This suggests that resistance phenotypes are not only laboratory markers [15]. They affect patient management and may increase the burden on outpatient and hospital services. From a stewardship perspective, the goal should not be broader empirical therapy for all patients, but better risk stratification to identify patients who are more likely to have resistant infection [7, 13]. Integration of the microbiology, empirical antibiotic selection, and follow-up outcomes provided actionable information for local prescribing guidelines in Babylon.

The results are similar to broader observations reported in the literature regarding the rise of ESBL-producing Enterobacterales in community-acquired

UTI and decreasing reliability of fluoroquinolones and TMP-SMX in many areas [4–7]. These observations were also confirmed by others who demonstrated a correlation between empirical discordance and worse clinical outcome [4, 7, 8]. It is still vital, though, to use local data, as antibiotic resistance patterns and physician ordering habits differ not only between countries and regions but between individual centers. We can recommend to applied molecular technique to investigate the results, In general the molecular technique such as PCR is widely applied in medicine filed; it used to diagnose urinary tract and another medical disorders [16–26].

This study has several limitations. First, the study was conducted in a small population in Babylon, Iraq, and the results may not be generalizable to other governorates or healthcare institutions. Second, only *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates were examined, not representative of all causes of community-acquired UTIs. Third, ESBL and AmpC were detected by phenotypic methods only. Molecular confirmation of resistance genes was not performed. Therefore, the study could not identify specific resistance genes or distinguish between different ESBL and AmpC mechanisms. Co-production of resistance mechanisms may also have affected phenotypic interpretation. Fourth, the data were collected using existing clinical records, and such limitations were seen regarding antibiotic dose, duration, compliance, previous culture, symptom severity, kidney function, and exposure to health care settings, all of which may have influenced treatment failure and recurrence. Fifth, follow-up outcomes may have been underestimated. Some patients may have received further treatment in other hospitals, private clinics, or pharmacies without returning to the participating centers. Recurrence was also assessed clinically, and molecular typing was not performed. Therefore, the study could not distinguish relapse caused by the same strain from reinfection with a new strain. Sixth, the number of treatment failure events was limited. This reduces the stability of regression models and increases the risk of overfitting. For this reason, adjusted associations should be interpreted cautiously. Finally, this study was observational. It can show associations between resistance phenotypes, empirical therapy mismatch, and clinical outcomes, but it cannot prove causality. Larger prospective studies with standardized follow-up, molecular resistance testing, and external validation are needed to confirm these findings and improve empirical treatment algorithms.

Conclusions. In conclusion, this study implies that phenotypic ESBL and AmpC can serve as a significant risk factor for the incidence of empirical therapy mismatch and poorer outcomes in patients presenting with community-acquired UTIs. Our results argue in favor of consistent use of local antibiograms, timely obtaining of urine cultures in at-risk individuals and prompt modification of therapy guided by culture data. Well-designed, prospective studies from multiple sites across Iraq are needed to confirm these results and to develop actionable risk-guided empirical treatment algorithms.

Ethics approval and consent to participate.

The study protocol was reviewed and approved by the College of Health and Medical Technologies, University of Hilla, Babylon, Iraq (Reference No. 48 B, dated 25/12/2024). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from participants when required by the approved study protocol.

Consent for publication.

Not applicable. The manuscript does not contain any identifiable individual patient data, images, or personal clinical details.

Availability of data and materials.

The datasets generated and/or analyzed during the current study are

available from the corresponding author upon reasonable request.

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

Funding. No specific funding was received for this study.

Authors' contributions. All the authors contributed to proposing the research plan, writing the manuscript, analyzing the results statistically, and implementing the research plan.

Use of artificial intelligence tools. No artificial intelligence tools were used for data collection, laboratory analysis, statistical analysis, or interpretation of the study findings.

References:

1. *Que AT, Tran AD, Trang THN, Tran TNL, Bui NN, Lai CH.* Epidemiology and antimicrobial resistance patterns of urinary tract infection: insights and strategies from a 5-year serial cross-sectional study in Vietnam. *Ther Adv Infect Dis.* 2025;12:20499361251315346. doi: 10.1177/20499361251315346.
2. *Nkontcho F, Sainte-Rose V, Abboud P, Portecop P, Pujo JM, Cook F, et al.* Antimicrobial susceptibility of community-acquired urine bacterial isolates in French Amazonia. *Am J Trop Med Hyg.* 2023;108(5):927-35. doi: 10.4269/ajtmh.22-0242.
3. *Al-Yousif AI, Al-Darwish SA, Fawzi F, Ahmed AG.* Comparison of ethanolic and ethyl acetate fractions of Iraqi Medicago sativa for the treatment of urinary tract infection. *Ukr J Nephrol Dial.* 2025;2(86):3-13. doi: 10.31450/ukrjnd.2(86).2025.01.
4. *Aththanayaka AMWGKP, Weerasinghe GGYH, Weerakkody NS, Samarasinghe SHGG, Priyadharshana U.* Effectiveness of selective antibiotics use in ESBL-related UTIs. *BMC Microbiol.* 2024;24(1):360. doi: 10.1186/s12866-024-03495-y.
5. *Shao F, Li D, Wang J, Tuo Z, Wang Z, Wei W, et al.* Beta-lactamase-mediated antibiotic resistance in urinary tract infections: mechanisms and therapeutic strategies. *Urogenital Tract Infection.* 2025;20(2):67-81. doi: 10.14777/uti.2550012006.
6. *Jomehzadeh N, Ahmadi K, Rahmani Z.* Prevalence of plasmid-mediated AmpC β -lactamases among uropathogenic Escherichia coli isolates in southwestern Iran. *Osong Public Health Res Perspect.* 2021;12(6):390-95. doi: 10.24171/j.phrp.2021.0272.
7. *Dunne MW, Puttagunta S, Aronin SI, Brossette S, Murray J, Gupta V.* Impact of empirical antibiotic therapy on outcomes of outpatient urinary tract infection due to nonsusceptible Enterobacterales. *Microbiol Spectr.* 2022;10(1):e0235921. doi: 10.1128/spectrum.02359-21.
8. *Mohammed OA, Abubakr KT, Yaghoobi A, Khahir HH, Ali DH, Abdalrahman PK, et al.* Microbial prevalence and understanding of their antimicrobial susceptibility in urinary tract of patients attending at Shar Teaching Hospital (2018–2022). *BMC Res Notes.* 2025;18(1):329. doi: 10.1186/s13104-025-07361-6.
9. *Husna A, Rahman MM, Badruzzaman ATM, Sikder MH, Islam MR, Rahman MT, et al.* Extended-spectrum β -lactamases (ESBL): challenges and opportunities. *Biomedicines.* 2023;11(11):2937. doi: 10.3390/biomedicines11112937.
10. *Ibrahim DR, Dodd CER, Stekel DJ, Meshioye RT, Diggle M, Lister M, et al.* Multidrug-resistant ESBL-producing *E. coli* in clinical samples from the UK. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(1):169. doi: 10.3390/antibiotics12010169.
11. *Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA.* Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(3):dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092.
12. *Kwon KT, Kim Y, Kim SW, Chang HH, Hwang S, Bae S, et al.* Antimicrobial use and carbapenem-resistant Enterobacterales in Korea: a nationwide case-control study with propensity score matching. *J Korean Med Sci.* 2024;39(14):e132. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e132.
13. *Alshaikh A, Kubas M.* Empirical antibiotic use, resistance patterns, and their impact on clinical outcomes in a Yemeni tertiary hospital. *New Microbes New Infect.* 2026;70:101723. doi: 10.1016/j.nmni.2026.101723.
14. *Mahdizade Ari M, Dashtbin S, Ghasemi F, Shahroodian S, Kiani P, Bafandeh E, et al.* Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1148603. doi: 10.3389/fcimb.2023.1148603.
15. *Yamin D, Uskoković V, Wakil AM, Goni MD, Shamsuddin SH, Mustafa FH, et al.* Current and future technologies for the detection of antibiotic-resistant bacteria. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(20):3246. doi: 10.3390/diagnostics13203246.

16. *Ibrahim GJ, Laftaah BA*. The Efficiency of Certain Amino Acids in regulating chABCI Gene Expression in *Proteus mirabilis*. Iraqi Journal of Science. 2024; 56(9). doi: 10.24996/ij.s.2024.65.9.15.
17. *Abdullah MM, AL-Rubaii BAL*. Effect of Lactobacillus supernatant on swarming-related gene expression in *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract infections. Ukr J Nephrol Dial. 2024;4(84):39-48. doi: 10.31450/ukrjnd.4(84).2024.05.
18. *Al-Khafaji ZH, AlMaathidy NG, Al-Shahery YJ, Nadhim RA*. Estimation of biological nitrogen fixation by genetically characterized local strains of cyanobacteria. Journal of Ecological Engineering. 2025;26(3):257-63. doi: 10.12911/22998993/199726.
19. *Jassim TS, Al-Fendi AM, Hashim ST, Saleh TH, Al-Rubaii BA*. Molecular detection of Rubella virus (1E genotype) in clinical sample of pregnant women, and it's related to abortion. Reproductive Health of Woman. 2025;23(3):113-18. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.331563.
20. *Jassim TS, Talib SS, Jaber NR, Sahib DH, Ali RW, Al-Rubaii B*. Impact of hepatitis C virus on IFITM3 gene expression: A comprehensive analysis incorporating serological detection and viral load quantification via qPCR. Polim Med. 2025;55(1):21-30. doi: 10.17219/pim/199333.
21. *KhalafZA, Al-BasharSH, Ibrahim TK, Al-Rubaii BA*. The correlation among IL-37, IL-6, and IL-10 gene expression in patients infected with *Helicobacter pylori*. East Ukr Med J. 2025;13(1):103-110. doi: 10.21272/eumj.2025;13(1):103-110.
22. *Hallab NS, Mohammed RA, Rasheed IAAM, AL-Rubaii BAL*. The potential impact of vitamin D on the reduction of C-reactive protein (CRP) levels in patients infected with COVID-19. East Ukr Med J. 2025;13(2):544-550. doi: 10.21272/eumj.2025;13(2):544-550.
23. *Husain AG, Alrubaii BA*. Molecular detection and expression of virulence factor encoding genes of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical samples. Biomedicine. 2023;43(5):1514-9. doi: 10.51248/.v43i5.3263.
24. *Mohammed IS, Al-Bayati A, Hashim ST, Saleh TH, Laftaah BA, Hasoon BA*. The effect of zinc oxide on inhibition of *Candida albicans* isolated from leukemia patients. Microbial Biosystems. 2025;10(2):202-212. doi: 10.21608/mb.2025.366586.1265.
25. *Khudair S, Al Rasheed IA, Ibrahim TK, Saleh TH, Al-Rubaii BA*. Molecular study of CACNA1A, ATP1A2, and SCN1A genes and its association with the migraine disease in Iraq. Ibom Med J. 2026;19(1):132-43. doi: 10.61386/imj.v19i1.922.
26. *Hasan AS, Al-Rubaii BAL*. Exploring the role of miRNA-9 and HLA-Class I expression in burn-induced vitiligo: the interplay of immune response and bacterial infections. Iraqi J Sci. 2026;67(4):2212-25. doi: 10.24996/ij.s.2026.67.4.25.



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

Sama Al-Shaheeb¹, Athir Kadhim Mohammed²

doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.07

Association of serum galectin-3 levels and LGALS3 gene expression across albuminuria categories in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study

¹Medical Technical Institute / Baghdad, Middle Technical University, Baghdad, Iraq

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

Citation:

Al-Shaheeb S, Mohammed AK. Association of serum galectin-3 levels and LGALS3 gene expression across albuminuria categories in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):54-66. doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.07.

Abstract. Diabetic kidney disease (DKD) remains the leading cause of end-stage kidney disease worldwide because conventional markers, such as urinary albumin and the estimated glomerular filtration rate, are not sensitive enough to detect renal stress until significant damage has occurred. Galectin-3 (Gal-3), a β -galactoside-binding lectin encoded by the galectin-3 (LGALS3) gene, is implicated in renal fibrosis, macrophage-driven inflammation, and advanced glycation end-product signaling, making it a biologically plausible candidate biomarker.

Methods. This cross-sectional study enrolled 90 adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM), stratified by urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) into A1 (UACR < 30 mg/g), A2 (UACR 30–300 mg/g), and A3 (UACR > 300 mg/g) categories ($n = 30$ each), along with 30 age- and sex-matched healthy controls. Serum Gal-3 was measured by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and LGALS3 messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was quantified by reverse transcription quantitative polymerase chain reaction. Discriminative performance was assessed using receiver operating characteristic (ROC) analysis, and the independent statistical association of Gal-3 was evaluated using multivariate logistic regression.

Results. Serum Gal-3 was significantly elevated in normoalbuminuric T2DM patients compared to that in healthy controls (21.2 ± 3.6 vs 17.6 ± 3.8 ng/mL; $p = 0.003$) and rose progressively across albuminuria categories (A1 to A3; one-way analysis of variance [ANOVA] $p < 0.001$). The LGALS3 mRNA expression increased simultaneously. Serum Gal-3 showed good cross-sectional discriminative ability for any category of albuminuria A2/A3 vs A1; area under the curve 0.84, 95% CI 0.77–0.91, and remained independently associated with albuminuria after multivariate adjustment (odds ratio 1.42 per ng/mL; 95% CI 1.18–1.71; $p < 0.001$).

Conclusion. Serum Gal-3 and LGALS3 expression levels are significantly associated with albuminuria in T2DM and may serve as complementary markers. However, future longitudinal validation studies are required to establish whether Gal-3 has a predictive value for the progression of diabetic kidney disease.

Keywords: galectin 3, albuminuria, diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathies, gene expression.

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

© S. Al-Shaheeb, A. K. Mohammed, 2026.

Correspondence should be addressed to Sama Al-Shaheeb: sama@mtu.edu.iq

Article history:

Received June 06, 2026

Received in revised form

July 16, 2026

Accepted July 18, 2026



© Аль-Шахіб С. А., Мохаммед А. К., 2026

УДК: 616.379-008.64:616.633.962.3]-071

Сама Аль-Шахіб¹, Атір Кадім Мохаммед²

Зв'язок сироваткової концентрації галектину-3 та експресії гена LGALS3 з категоріями альбумінурії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: одномоментне поперечне дослідження

¹Медико-технічний інститут, Центральний технічний університет, Багдад, Ірак²Коледж медичних технологій та технологій охорони здоров'я, Центральний технічний університет, Багдад, Ірак

Резюме. Діабетична хвороба нирок (ДХН) залишається однією з провідних причин термінальної стадії хронічної хвороби нирок в світі. Традиційні маркери, зокрема альбумінурія та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, не завжди дають змогу діагностувати ДХН вчасно. Галектин-3 (Gal-3) – β -галактозидзв'язувальний лектин, кодований геном LGALS3, який бере участь у розвитку фіброзу нирок, макрофаг-опосередкованого запалення та сигнальних шляхах кінцевих продуктів глікування, що обґрунтовує його потенційне значення як біомаркера ураження нирок.

Методи. До цього поперечного дослідження включено 90 дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), яких розподілили відповідно до альбумін-креатинінового співвідношення сечі (АКС) на категорії А1 (АКС < 30 мг/г), А2 (АКС 30–300 мг/г) та А3 (АКС > 300 мг/г), $n = 30$ в кожній групі. Контрольну групу становили 30 здорових осіб, зіставних за віком і статтю. Сироваткову концентрацію Gal-3 визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу. Експресію матричної РНК гена LGALS3 у мононуклеарних клітинах периферичної крові кількісно визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі зі зворотною транскрипцією. Дискримінаційну здатність Gal-3 оцінювали за допомогою ROC-аналізу. Незалежний зв'язок Gal-3 з альбумінурією оцінювали за допомогою багатфакторного логістичного регресійного аналізу.

Результати. Концентрація Gal-3 в сироватці крові була достовірно вищою у пацієнтів з ЦД2 та альбумінурією категорії А1 порівняно зі здоровими особами ($21,2 \pm 3,6$ проти $17,6 \pm 3,8$ нг/мл; $p = 0,003$) і поступово зростала від категорії А1 до А3 ($p < 0,001$ за однофакторним дисперсійним аналізом). Паралельно зростала експресія мРНК гена LGALS3. Gal-3 продемонстрував дискримінаційну здатність щодо наявності альбумінурії категорій А2/А3 порівняно з А1: площа під ROC-кривою становила 0,84 (95% ДІ 0,77–0,91). Після багатфакторної поправки вища концентрація Gal-3 залишалась незалежно асоційованою з наявністю альбумінурії категорій А2/А3 (відношення шансів 1,42 на кожне підвищення Gal-3 на 1 нг/мл; 95% ДІ 1,18–1,71; $p < 0,001$).

Висновки. Концентрація Gal-3 в сироватці крові та експресія гена LGALS3 статистично значущо асоціювались з вираженістю альбумінурії у пацієнтів з ЦД2 і може бути додатковими біомаркерами ураження нирок. Для визначення прогностичного значення Gal-3 щодо прогресування ДХН необхідні подальші проспективні дослідження.

Ключові слова: галектин-3, альбумінурія, цукровий діабет 2 типу, діабетична хвороба нирок, експресія генів.

Introduction. More than 537 million adults have type 2 diabetes mellitus (T2DM) worldwide, 30–40% of whom develop diabetic kidney disease (DKD), a leading cause of end-stage kidney disease (ESKD) [1, 2], with Iraq and the wider Middle East and North Africa region among the most affected [4, 5]. Histological confirmation was not performed in this study; therefore, “diabetic kidney disease” was diagnosed according to current Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recommendations for clinically defined renal involvement in T2DM, based on urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) parameters [3].

Despite their central role in diagnosing and staging DKD, UACR and eGFR have well-recognized limitations: albuminuria may be absent despite substantial renal structural damage, eGFR decline typically occurs late, some patients progress to advanced DKD without an albuminuric stage, and albuminuria itself fluctuates with blood pressure, glycemic control, and medication [3, 6–9]. Supplementary biomarkers able to detect early pathophysiological change are therefore needed.

The LGALS3 gene, located at chromosome 14q21–22, encodes galectin-3 (Gal-3), a β -galactoside-binding lectin [10]. It is expressed across several cell types—macrophages, fibroblasts, epithelial cells, and endothelial cells—where it participates in adhesion, proliferation, apoptosis, inflammation, and fibrotic processes [11, 12]. Within the kidney, injury induces Gal-3 upregulation, and the protein contributes to renal fibrosis by activating transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) signaling, recruiting macrophages, and promoting extracellular matrix deposition [13, 14].

Sama Al-Shaheeb
sama@mtu.edu.iq

In diabetic mouse models, both genetic knockout and pharmacological blockade of Gal-3 have been shown to reduce albuminuria, glomerulosclerosis, and tubulointerstitial fibrosis [15, 16].

Human studies link circulating Gal-3 to prevalent chronic kidney disease (CKD), declining eGFR, and progression to ESKD, in people with and without diabetes [17–19]. Most of this work, however, has been carried out in patients who already have established albuminuria or reduced eGFR; the A1 category, where conventional markers still fall within normal limits, has received little attention. It also remains unclear how circulating Gal-3 relates to LGALS3 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in the setting of DKD.

This study set out to examine how serum Gal-3 and PBMC LGALS3 mRNA expression relate to albuminuria status across all categories in Iraqi patients with T2DM. We hypothesized that both serum Gal-3 and LGALS3 expression would be elevated across the albuminuria spectrum, including the A1 category, and that Gal-3 would provide independent discriminative value beyond conventional clinical and biochemical biomarkers.

Materials and methods. *Study design and ethical approval.* This single-center, cross-sectional study was conducted at the Diabetes and Endocrinology Center, Baghdad, Iraq, between July 2025 and December 2025. The Middle Technical University Institutional Review Board approved the study protocol (MEC: 230, dated 08 June 2025), and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent prior to enrolment.

Participant recruitment and flow. Participants were recruited consecutively from the outpatient department of the Diabetes and Endocrinology Center in Baghdad, Iraq. A total of 178 individuals were screened for eligibility, and 58 patients were excluded based on the exclusion criteria, resulting in a final cohort of 120 participants (**Supplementary Figure S1**). Patient recruitment was performed consecutively to minimize selection bias.

Inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria for T2DM patients: age ranged 30–65 years; confirmed diagnosis of T2DM according to American Diabetes Association criteria (duration ≥ 5 years); stable glycaemic control (glycated hemoglobin [HbA1c] 7.0–10.5%) for at least 3 months; willingness to provide informed consent.

Inclusion criteria for healthy controls: Age ranged 30–65 years; fasting blood glucose < 5.6 mmol/L and HbA1c $< 5.7\%$; no history of diabetes, hypertension, or chronic kidney disease; UACR < 30 mg/g; and eGFR > 90 mL/min/1.73 m².

Exclusion criteria (applied to all participants): Type 1 diabetes mellitus or secondary diabetes; acute kidney injury or non-diabetic kidney disease; active urinary tract infection or hematuria; known hepatic disease (cirrhosis, chronic hepatitis, alanine amino-

transferase [ALT] > 3 times the upper limit of normal); active inflammatory or autoimmune disease; active malignancy or history of malignancy within 5 years; established heart failure (New York Heart Association [NYHA] class II–IV); significant cardiovascular disease (prior myocardial infarction, stroke, or revascularization within 12 months); pregnancy or lactation; use of immunosuppressive therapy or systemic corticosteroids within 3 months.

Sample size calculation. Sample size was determined a priori using published data from Chung et al. (2022) [20], who reported a mean difference in serum Gal-3 of approximately 7 ng/mL between T2DM patients with and without albuminuria compared to that in healthy controls (standard deviation [SD] ≈ 6 ng/mL). This translated into a required minimum of 24 participants per group (two-tailed t-test, 80% power, $\alpha = 0.05$). To allow for an anticipated 15–20% attrition and to strengthen subgroup comparisons, 30 patients per group were recruited, giving a total sample of 120 (G*Power version 3.1) [21].

Study groups. Participants were stratified into four groups ($n = 30$ each): (1) healthy controls (no diabetes, UACR < 30 mg/g, eGFR > 90 mL/min/1.73 m²); (2) T2DM with A1 category (UACR < 30 mg/g); (3) T2DM with A2 category (UACR 30–300 mg/g); (4) T2DM with A3 category (UACR > 300 mg/g). UACR classification was based on the mean of two first-morning urine samples collected within a 1-month window, and eGFR was derived using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation [22].

Clinical and biochemical assessment. Standardized clinical assessment (medical history, physical examination, and anthropometric measurement) was performed for all participants. BMI was derived as weight (kg) divided by height squared (m²). Blood pressure was taken in triplicate after a 10-minute rest with an automated sphygmomanometer, and the second and third readings were averaged. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or current antihypertensive treatment.

Participants were categorized by smoking history as never, ex-smoker (> 6 months since quitting), or current smoker. Peripheral neuropathy was assessed clinically using the 10-g monofilament test and vibration perception threshold. Diabetic retinopathy status was determined by funduscopy wherever this was available; the exam was completed for 86 of 90 T2DM participants (96%), with three A1-group patients lacking a funduscopy record. All enrolled participants were confirmed free of cardiovascular disease and established heart failure (NYHA class II–IV), which were pre-specified exclusion criteria. Medication history—angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), angiotensin receptor blockers (ARB), sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), metformin, sulfonylureas, insulin, statins, and antiplatelet agents—was obtained through structured interview and cross-checked against pharmacy records where available.

Venous blood samples were collected after an overnight fast (≥ 8 hours). Fasting blood glucose, serum creatinine, urea, uric acid, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides, and C-reactive protein (CRP) levels were measured using standard automated enzymatic and immunoturbidimetric assays on a Cobas c501 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). HbA1c levels were measured by high-performance liquid chromatography (Bio-Rad Variant II Turbo, Hercules, CA, USA). Fasting insulin was measured by chemiluminescent immunoassay (Siemens Immulite 2000, Erlangen, Germany), and homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated as: $[\text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting glucose (mmol/L)}] / 22.5$ [23].

Serum Gal-3 measurement. Sera were separated from patient samples for Gal-3 measurement within 30 minutes of venipuncture. Sera were aliquoted and stored at -80°C for a maximum of 6 months prior to analysis. No sample underwent more than one freeze-thaw cycle. Visibly hemolyzed or lipemic samples were excluded prior to analysis ($n = 3$). Samples were randomly analyzed with respect to the clinical groups, with laboratory analysts blinded to group allocation throughout the ELISA process.

Serum Gal-3 concentration was measured using a commercially available sandwich ELISA kit (Human Galectin-3 Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; catalogue number DGAL30) according to the manufacturer's instructions, with intra- and inter-assay CVs of 3.2% and 5.8%, respectively. All samples were analyzed in duplicate, and the mean values were used in analyses. Full assay parameters (storage duration, dilution protocol, assay range) are provided in Supplementary Methods.

PBMC isolation and RNA extraction. PBMCs were isolated from ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-anticoagulated whole blood by density gradient centrifugation using Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) within 2 hours of venipuncture. Isolated PBMCs were washed twice in phosphate-buffered saline, counted, and lysed immediately using the TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Total RNA was extracted according to the manufacturer's protocol, treated with DNase I (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) to remove genomic DNA contamination, and quantified using spectrophotometry (NanoDrop 2000, Thermo Fisher Scientific). RNA purity was assessed by A260/A280 ratio (accepted range 1.9–2.1) and RNA integrity by agarose gel electrophoresis. Samples with an RNA integrity number (RIN) < 7.0 , or A260/A280 < 1.9 were excluded ($n = 4$). RNA samples were stored at -80°C until RT-qPCR analysis.

Reverse transcription quantitative PCR. RT-qPCR was performed following key MIQE recommendations [24]. First-strand complementary DNA (cDNA) was synthesized from 1 μg total RNA using the High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Bio-

systems, Foster City, CA, USA) with random hexamer primers according to the manufacturer's protocol. Reverse transcriptase controls were not included to confirm the absence of genomic DNA contamination.

Quantitative PCR was performed on a StepOnePlus Real-Time PCR System (Applied Biosystems) using TaqMan Gene Expression Assays for LGALS3, with GAPDH as the reference gene, following standard cycling conditions. No template controls were included for each plate. Full assay IDs, reaction volumes, and cycling parameters are provided in Supplementary Methods.

Amplification efficiency, quantification cycle (Cq) values, and inter-assay CVs for LGALS3 and GAPDH are listed in **Supplementary Table S1**. Laboratory personnel performing RT-qPCR were blinded to clinical group allocation. Relative LGALS3 expression was calculated using the $2^{-\Delta\Delta\text{Cq}}$ method [25], with healthy controls as the reference group. We acknowledge that a single reference gene (GAPDH) was used, which is a limitation of this study; however, GAPDH expression was stable across groups (CV $< 5\%$), consistent with prior studies in this field [26, 27].

Statistical analysis. R version 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and SPSS version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) were used to analyze the data. The Shapiro-Wilk test and visual examination of Q-Q plots were used to assess the normality of continuous variables. One-way ANOVA with Tukey's honestly significant difference (HSD) post hoc test was used to compare normally distributed variables, which are presented as mean $\pm$ SD. Non-normally distributed variables are presented as median (interquartile range [IQR]) and were compared using the Kruskal-Wallis test with Dunn's post hoc test. Categorical variables are presented as frequency (percentage) and were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate.

Bonferroni correction was applied to the four primary, between-group comparisons for Gal-3 and LGALS3 (adjusted $\alpha = 0.0125$). Spearman correlation analyses were treated as exploratory and not corrected for multiple comparisons.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the cross-sectional discriminative ability of serum Gal-3 levels for albuminuria (A2 or A3 vs A1) within the T2DM cohort. Youden's index (maximum [sensitivity + specificity – 1]) was used to calculate the optimal cutoff. Bootstrap validation with 1,000 iterations was performed to obtain bias-corrected 95% CIs for the area under the curve (AUC). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated at the optimal cutoff.

Multivariate logistic regression was performed to identify independent statistical correlates of albuminuria (A2 or A3 vs A1) within the T2DM cohort. The outcome was either category of albuminuria (60 events) vs A1 (30 non-events). The candidate predictor variables

included serum Gal-3, HbA1c, eGFR, BMI, CRP, systolic blood pressure, and diabetes duration (seven predictors; event-per-variable ratio, approximately 8.6:1). Model fit was assessed using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, and discrimination was quantified using Nagelkerke R^2 . A reduced model, including only the three most clinically relevant predictors (Gal-3, HbA1c, and eGFR), was also fitted for the sensitivity analysis.

The incremental value of adding Gal-3 to the baseline clinical model (HbA1c, eGFR, BMI, and CRP) was assessed by comparing AUCs using the DeLong test [28], with category-free integrated discrimination

improvement (IDI) and net reclassification improvement (NRI) calculated using the R package “PredictABEL” [29] and bootstrap resampling (1,000 iterations) for 95% CIs.

All statistical tests were two-tailed. For primary comparisons, $p < 0.0125$ (Bonferroni-corrected) was considered significant. For secondary and exploratory analyses, statistical significance was set at $p < 0.05$. Exact p -values are reported where $p \geq 0.001$; for $p < 0.001$, this is stated explicitly.

Results. *Baseline characteristics.* Baseline demographic, clinical, and biochemical characteristics of the study population are shown in Table 1.

Table 1

Baseline demographic, clinical, and biochemical characteristics of study participants

Parameter	Healthy Controls (n=30)	T2DM A1 (n=30)	T2DM A2 (n=30)	T2DM A3 (n=30)	p-value
Age (years)	42 ± 9	44 ± 10	46 ± 11	47 ± 12	0.42
Sex (male), n (%)	17 (57)	16 (53)	17 (57)	18 (60)	0.68
Diabetes duration (years)	—	8 ± 3	11 ± 4	14 ± 5	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 2.8	28.6 ± 3.4	30.2 ± 3.8	31.8 ± 4.1	<0.001
Systolic BP (mmHg)	118 ± 9	132 ± 11	142 ± 13	152 ± 14	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	76 ± 6	82 ± 8	88 ± 9	94 ± 10	<0.001
Hypertension, n (%)	0 (0)	13 (43)	19 (63)	26 (87)	<0.001
Smoking (current), n (%)	6 (20)	7 (23)	8 (27)	9 (30)	0.73
Peripheral neuropathy, n (%)	0 (0)	7 (23)	14 (47)	21 (70)	0.002
Diabetic retinopathy, n (%)	0 (0)	4/27 (15)	11/29 (38)	18/30 (60)	<0.001
CVD history, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N/A
Heart failure (NYHA II–IV), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N/A
FBS (mmol/L)	5.1 ± 0.4	8.9 ± 1.6	9.8 ± 1.9	10.6 ± 2.1	<0.001
HbA1c (%)	5.2 ± 0.3	7.8 ± 0.9	8.6 ± 1.1	9.4 ± 1.3	<0.001
HOMA-IR	1.8 ± 0.6	4.2 ± 1.3	5.1 ± 1.6	5.8 ± 1.9	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	4.6 ± 0.8	5.2 ± 1.1	5.4 ± 1.2	5.6 ± 1.3	0.003
LDL-C (mmol/L)	2.7 ± 0.6	3.2 ± 0.9	3.4 ± 1.0	3.6 ± 1.1	0.002
HDL-C (mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2	<0.001
Triglycerides (mmol/L)	1.4 ± 0.5	2.1 ± 0.8	2.4 ± 0.9	2.7 ± 1.0	<0.001
Serum creatinine (μmol/L)	75 ± 12	82 ± 14	96 ± 18	124 ± 26	<0.001

Continuation of Table 1

Parameter	Healthy Controls (n=30)	T2DM A1 (n=30)	T2DM A2 (n=30)	T2DM A3 (n=30)	p-value
Urea (mmol/L)	5.2 ± 1.1	6.1 ± 1.4	7.8 ± 1.9	10.4 ± 2.8	<0.001
Uric acid (μmol/L)	298 ± 52	342 ± 68	378 ± 74	412 ± 86	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	98 ± 8	91 ± 12	76 ± 14	58 ± 16	<0.001
UACR (mg/g) [median, IQR]	12 [8–18]	16 [10–22]	98 [52–148]	586 [312–892]	<0.001
CRP (mg/L)	1.2 ± 0.6	3.8 ± 1.4	5.2 ± 1.9	6.8 ± 2.3	<0.001

Data are presented as mean ± SD or n (%). BMI, body mass index; BP, blood pressure; CVD, cardiovascular disease; FBS, fasting blood sugar; HbA1c, glycated haemoglobin; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction; NYHA, New York Heart Association; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio; CRP, C-reactive protein; revasc., revascularisation; T2DM, type 2 diabetes mellitus; A1, UACR <30 mg/g; A2, UACR 30–300 mg/g; A3, UACR >300 mg/g. p-values from one-way ANOVA (continuous variables) or chi-square test (categorical variables). Post hoc comparisons (Tukey's HSD): p < 0.0125 vs healthy controls; p < 0.0125 vs A1; p < 0.0125 vs A2. †Diabetic retinopathy assessed by funduscopy; denominator reflects participants with available funduscopy data (A1: n=27/30; A2: n=29/30; A3: n=30/30); three A1 participants had no funduscopy record and are excluded from this row only. ‡Significant CVD (prior MI, stroke, or revascularisation within 12 months) and established heart failure (NYHA class II–IV) were pre-specified exclusion criteria; all enrolled participants were confirmed free of these conditions.

The four groups were well matched for age and sex distribution (p = 0.42 and p = 0.68, respectively). As expected, patients with T2DM had significantly higher BMI, fasting blood glucose, HbA1c, HOMA-IR, CRP, and systolic and diastolic blood pressure, and lower eGFR than healthy controls (p < 0.001 for each of the parameters tested). Within the T2DM cohort, BMI, HbA1c, systolic blood pressure, CRP, and serum creatinine increased progressively across the albuminuria categories (A1–A3), whereas eGFR declined (p < 0.001 for each of the parameters tested).

Prevalence of hypertension increased from 43% in the A1 to 87% in the A3 category (p < 0.001). Periph-

eral neuropathy was present in 23% of A1, 47% of A2, and 70% of A3 category (p = 0.002). Diabetic retinopathy was present in 15% of A1 (4/27), 38% of A2 (11/29), and 60% of A3 (18/30) category (p < 0.001), consistent with progressive microvascular involvement across the albuminuria categories. No enrolled participant had established heart failure (NYHA class II–IV) or significant cardiovascular disease, as these were pre-specified exclusion criteria. Medication use was similarly distributed among patients with T2DM (**Supplementary Table S2**).

Serum Gal-3 and LGALS3 mRNA expression.

Serum Gal-3 and LGALS3 mRNA expression levels in PBMCs are shown in Table 2.

Table 2

Serum Gal-3 and LGALS3 mRNA expression across study groups

Parameter	Healthy Controls (n=30)	T2DM A1 (n=30)	T2DM A2 (n=30)	T2DM A3 (n=30)	p-value (ANOVA)
Serum Gal-3 (ng/mL)	17.6 ± 3.8	21.2 ± 3.6 ^a	25.4 ± 4.2 ^{ab}	30.1 ± 4.6 ^{abc}	<0.001
LGALS3 mRNA (fold change)	1.00 [reference]	1.8 ± 0.6 ^a	2.6 ± 0.8 ^{ab}	3.8 ± 1.2 ^{abc}	<0.001

Data are presented as mean ± SD. Gal-3, galectin-3; LGALS3, lectin galactoside-binding soluble 3 gene; T2DM, type 2 diabetes mellitus; A1, UACR <30 mg/g; A2, UACR 30–300 mg/g; A3, UACR >300 mg/g. LGALS3 mRNA expression is presented as fold change relative to healthy controls, calculated by the 2^{−ΔΔCq} method. Post hoc comparisons (Tukey's HSD): ^a p < 0.0125 vs healthy controls; ^b p < 0.0125 vs A1; ^c p < 0.0125 vs A2.

Serum Gal-3 was significantly elevated in normo-albuminuric patients with T2DM (A1 category) compared with healthy controls, and increased progressively across albuminuria categories (one-way ANOVA

p < 0.001). Post hoc comparisons showed statistically significant differences between all groups, pairwise (p < 0.0125, Bonferroni-corrected), as illustrated in Figure 1.

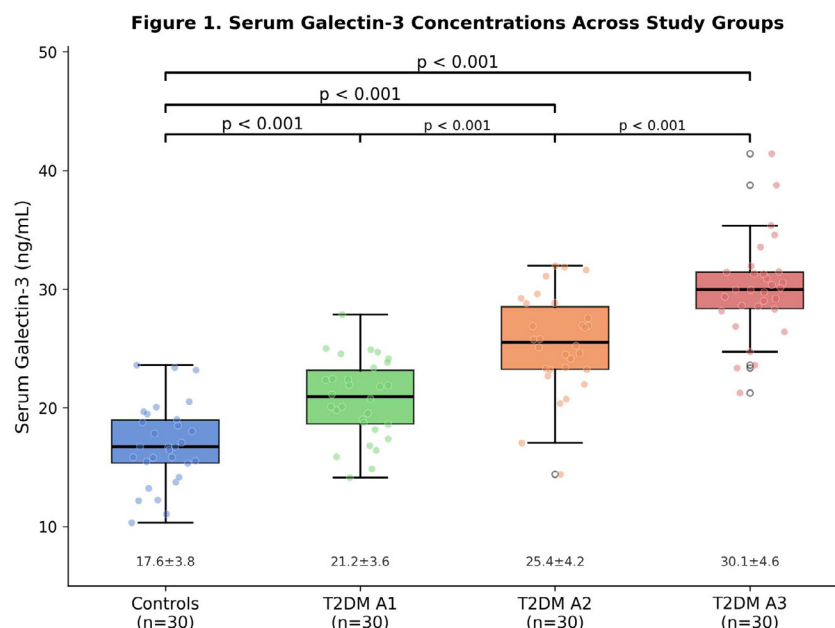


Fig. 1. Serum Gal-3 concentrations across study groups. Box plots showing serum Gal-3 (ng/mL) in healthy controls ($n=30$), T2DM A1 ($n=30$), T2DM A2 ($n=30$), and T2DM A3 ($n=30$). Boxes represent interquartile range (IQR), horizontal lines represent the median, whiskers extend to $1.5 \times$ IQR, and individual points represent outliers. One-way ANOVA $p < 0.001$. Post hoc comparisons (Tukey's HSD): * $p < 0.0125$ vs healthy controls; † $p < 0.0125$ vs A1; ‡ $p < 0.0125$ vs A2. T2DM, type 2 diabetes mellitus; A1, UACR <30 mg/g; A2, UACR $30-300$ mg/g; A3, UACR >300 mg/g; Gal-3, galectin-3.

LGALS3 mRNA expression in PBMCs increased in a similar pattern across albuminuria categories relative to healthy controls (one-way ANOVA, $p < 0.001$;

Fig. 2). All post hoc pairwise comparisons were statistically significant ($p < 0.0125$).

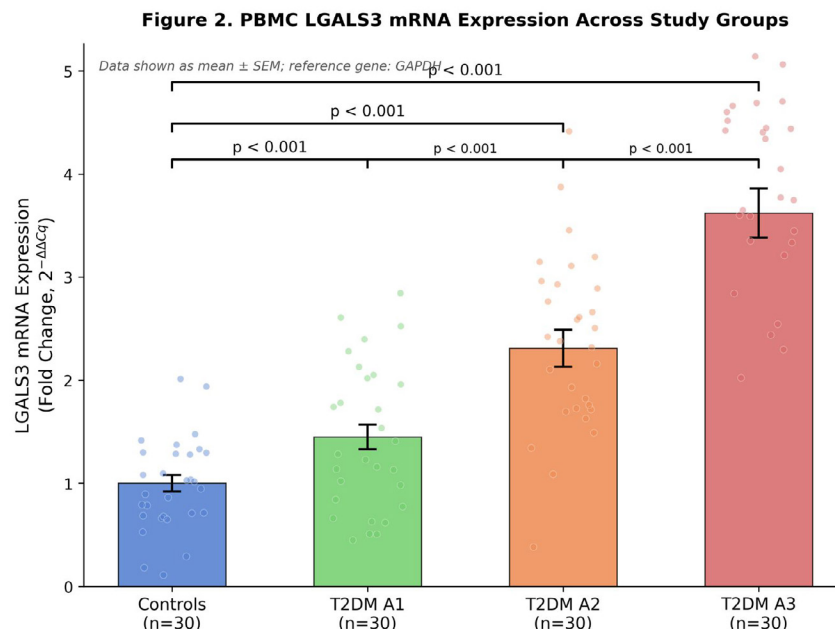


Fig. 2. PBMC LGALS3 mRNA expression across study groups. Bar graph showing LGALS3 mRNA expression (fold change relative to healthy controls) in healthy controls ($n=30$), T2DM A1 ($n=30$), T2DM A2 ($n=30$), and T2DM A3 ($n=30$). Data are presented as mean $\pm$ SD. One-way ANOVA $p < 0.001$. Post hoc comparisons (Tukey's HSD): * $p < 0.0125$ vs healthy controls; † $p < 0.0125$ vs A1; ‡ $p < 0.0125$ vs A2. PBMC, peripheral blood mononuclear cell; LGALS3, lectin galactoside-binding soluble 3 gene; T2DM, type 2 diabetes mellitus; A1, UACR <30 mg/g; A2, UACR $30-300$ mg/g; A3, UACR >300 mg/g.

Correlation analyses. Spearman's correlation analyses between serum Gal-3 levels and clinical and biochemical variables in patients with T2DM ($n=90$) are presented in Table 3. Serum Gal-3 showed the strongest positive correlation with UACR, followed by LGALS3

mRNA, serum creatinine, CRP, HbA1c, and diabetes duration, and a significant negative correlation with eGFR (all $p < 0.001$). These correlation analyses were exploratory and were not corrected for multiple comparisons.

Table 3

Spearman correlation of serum Gal-3 with clinical and biochemical parameters in T2DM patients (n=90)

Parameter	Correlation coefficient (ρ)	p-value
UACR, mg/g	0.76	<0.001
HbA1c, %	0.58	<0.001
Diabetes duration, years	0.52	<0.001
BMI, kg/m ²	0.48	<0.001
Systolic BP, mmHg	0.51	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	-0.68	<0.001
Serum creatinine, mg/dL	0.64	<0.001
CRP, mg/L	0.62	<0.001
LGALS3 mRNA expression, relative units	0.71	<0.001

UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio; HbA1c, glycated haemoglobin; BMI, body mass index; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein; LGALS3, lectin galactoside-binding soluble 3 gene. All correlations are exploratory and not corrected for multiple comparisons.

Discriminative performance of serum Gal-3. ROC curve analysis demonstrated good discriminative performance of serum Gal-3 for distinguishing patients with T2DM and albuminuria (microalbuminuria [A2 or A3]) from those with A1 category (AUC, 0.84; 95% CI, 0.77–0.91). The optimal cutoff of 23.5 ng/mL yield-

ed a sensitivity of 78% and specificity of 83% (PPV, 88%; NPV, 71%). Against healthy controls, the AUC was 0.91 (95% CI, 0.86–0.96), with an optimal cutoff of 20.5 ng/mL (sensitivity 85%, specificity 87%, PPV 89%, and NPV 83%). The ROC curves are shown in Figure 3.

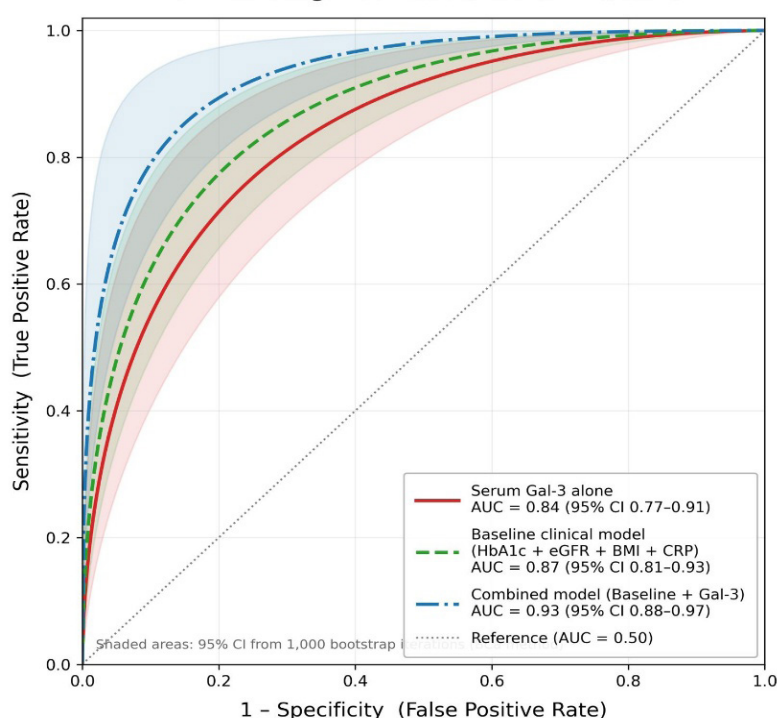
Figure 3. Incremental ROC Analysis of Serum Galectin-3 for Predicting Albuminuria in T2DM Patients

Fig. 3. ROC curves for discriminating albuminuria (A2/A3 vs A1) in T2DM patients. Three ROC curves are shown: (1) Serum Gal-3 alone (AUC 0.84, 95% CI 0.77–0.91); (2) Baseline clinical model (HbA1c, eGFR, BMI, CRP; AUC 0.87, 95% CI 0.81–0.93); (3) Combined model (baseline model + Gal-3; AUC 0.93, 95% CI 0.88–0.97). Addition of Gal-3 to baseline model: Δ AUC = 0.06, DeLong test $p = 0.012$; IDI 0.08 (95% CI 0.03–0.14, $p = 0.002$); NRI 0.31 (95% CI 0.12–0.49, $p = 0.004$). ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; Gal-3, galectin-3; HbA1c, glycated haemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; IDI, integrated discrimination improvement; NRI, net reclassification improvement; T2DM, type 2 diabetes mellitus; A1, UACR <30 mg/g; A2, UACR 30–300 mg/g; A3, UACR >300 mg/g.

Adding Gal-3 to the baseline clinical model (HbA1c, eGFR, BMI, CRP) significantly improved AUC from 0.87 to 0.93 (DeLong test, $p = 0.012$), with significant IDI of 0.08 (95% CI, 0.03–0.14; $p = 0.002$) and NRI of 0.31 (95% CI, 0.12–0.49; $p = 0.004$). These

metrics represent cross-sectional discrimination and do not establish prospective predictive validity.

Multivariate logistic regression. Multivariate logistic regression results are presented in Table 4.

Table 4

Multivariate logistic regression for albuminuria (A2/A3 vs A1) in T2DM patients (n=90).

Model fit: Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 6.82$, $p = 0.56$; Nagelkerke $R^2 = 0.61$.

Predictor	Odds Ratio [95% CI]	p-value
Serum Gal-3 (per ng/mL)	1.42 [1.18–1.71]	<0.001
HbA1c (per %)	1.68 [1.21–2.34]	0.002
eGFR (per mL/min/1.73 m ²)	0.92 [0.88–0.96]	<0.001
BMI (per kg/m ²)	1.08 [0.96–1.22]	0.19
CRP (per mg/L)	1.12 [0.98–1.28]	0.09
Systolic BP (per mmHg)	1.02 [0.98–1.06]	0.31
Diabetes duration (per year)	1.06 [0.96–1.17]	0.24

Gal-3, galectin-3; HbA1c, glycated haemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; BP, blood pressure; CI, confidence interval; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

With all covariates included, serum Gal-3 remained an independent predictor of albuminuria (OR, 1.42 per ng/mL; 95% CI, 1.18–1.71; $p < 0.001$). Other independent predictors were HbA1c (OR 1.68 per %; 95% CI, 1.21–2.34; $p = 0.02$) and eGFR (OR, 0.92 per mL/min/1.73 m²; 95% CI, 0.88–0.96; $p < 0.001$). The model showed adequate calibration (Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 6.82$; $p = 0.56$) and good discrimination ability (Nagelkerke $R^2 = 0.61$). Findings held up in a reduced model restricted to the three most clinically relevant predictors (Gal-3, HbA1c, and eGFR), supporting the robustness of the primary model (**Supplementary Table S3**).

Discussion. This cross-sectional study demonstrated that serum Gal-3 and LGALS3 mRNA levels in PBMC were significantly associated with albuminuria in patients with T2DM in Iraq. Importantly, serum Gal-3 levels were significantly elevated in normoalbuminuric patients with T2DM (A1 category) compared to healthy controls, and increased progressively across all albuminuria categories (A1 to A3). Serum Gal-3 showed good discriminative performance (AUC = 0.84) for distinguishing patients with T2DM and albuminuria (microalbuminuria [A2 or A3]) from those in the A1 category and added an independent statistical association beyond HbA1c and eGFR in the multivariate analysis. These findings suggest that Gal-3 may serve as a complementary biomarker in T2DM; however, longitudinal studies are required to establish its predictive validity for the progression of DKD.

Substantial experimental evidence supports the biological plausibility of Gal-3 as a marker of DKD. In diabetic kidneys, Gal-3 upregulation drives renal fibrosis via TGF- β 1 signaling, macrophage recruitment, and extracellular matrix deposition [13, 14], and both genetic knockout and pharmacological blockade of

Gal-3 have reduced albuminuria, glomerulosclerosis, and tubulointerstitial fibrosis in diabetic mouse models [15, 16]. Gal-3 also interacts with advanced glycation end products (AGEs) that build up in diabetes and drive oxidative stress and inflammatory signaling [30, 31]. Clinically, circulating Gal-3 has been linked to CKD prevalence, eGFR decline, and progression to ESKD in patients with and without diabetes [17–19], and a subcohort analysis from the DECLARE-TIMI 58 trial found that baseline Gal-3 predicted worsening kidney function over a 4.2-year median follow-up in T2DM [32]. However, this body of evidence largely derives from patients who already had albuminuria or reduced eGFR; the A1 category, where conventional markers remain normal, has rarely been studied.

Our central finding is that serum Gal-3 was significantly higher in normoalbuminuric T2DM patients (A1 category) than in healthy controls (21.2 ± 3.6 vs 17.6 ± 3.8 ng/mL; $p = 0.003$), echoing prior reports in T2DM without overt kidney disease [33, 34]. This comparison has an important caveat, though: the two groups differed not only in kidney status but also in glycemia, BMI, blood pressure, and CRP—factors independently known to affect circulating Gal-3. The elevated Gal-3 seen in normoalbuminuric T2DM patients could therefore reflect broader diabetes-related inflammation, metabolic stress, or subclinical cardiovascular remodeling rather than early kidney injury specifically. Gal-3 stayed independently associated with albuminuria after our multivariate model adjusted for several of these factors, but residual confounding cannot be ruled out, and this cross-sectional design does not allow us to assume the findings are renal-specific.

Gal-3 is a pleiotropic protein involved in fibrosis, inflammation, and remodeling across multiple organ systems, and is elevated independent of renal disease in

conditions including heart failure, hepatic fibrosis, obesity, hypertension, and subclinical cardiovascular disease [31, 35, 36]. Although patients with known hepatic, inflammatory, and significant cardiovascular conditions were excluded, several of these extra-renal contributors were present to a degree in our cohort: BMI and systolic blood pressure were both higher in T2DM patients and positively correlated with Gal-3 ($\rho = 0.48$ and $\rho = 0.51$, respectively; both $p < 0.001$), yet Gal-3 remained independently associated with albuminuria after adjustment for these factors. Medications such as RAAS blockade (ACEi/ARB) and SGLT2 inhibitors may also influence Gal-3 levels [36], but medication use was distributed similarly across T2DM subgroups. Residual confounding by subclinical myocardial remodeling and other extra-renal sources cannot be fully excluded, and future studies should incorporate cardiac biomarkers and imaging (e.g., echocardiography) to disentangle renal and cardiac contributions to the observed Gal-3 increase.

PBMC LGALS3 mRNA was significantly higher in every T2DM group than in healthy controls and rose progressively with albuminuria severity, pointing to activation of systemic immune-cell LGALS3 transcription that tracks albuminuria in T2DM. That said, PBMC LGALS3 expression reflects circulating immune-cell activity shaped by the inflammatory environment of T2DM and DKD, and it cannot be treated as equivalent to renal parenchymal LGALS3 expression; tissue-level quantification from renal biopsy would be needed to confirm whether the PBMC signal mirrors intrarenal Gal-3 biology. The strong correlation we observed between serum Gal-3 protein and PBMC LGALS3 mRNA ($\rho = 0.71$, $p < 0.001$) is consistent with circulating immune cells being a major contributor to serum Gal-3 in T2DM, in line with the established link between macrophages and Gal-3-driven fibrosis [13, 14]. Other sources, such as adipose tissue, endothelium, and renal parenchyma, likely contribute as well, though we could not quantify their relative contributions here.

For separating T2DM patients with any degree of albuminuria (A2 or A3) from those in the A1 category, serum Gal-3 discriminated well on cross-sectional data (AUC 0.84, 95% CI 0.77–0.91), with sensitivity and specificity at least matching figures reported for other novel biomarkers such as KIM-1 and NGAL in comparable cohorts [36–45]. Adding Gal-3 to a baseline clinical model (HbA1c, eGFR, BMI, and CRP) raised the AUC from 0.87 to 0.93 ($p = 0.012$), with significant IDI and NRI—evidence of incremental cross-sectional value over conventional markers, though as noted, only longitudinal data can establish whether baseline Gal-3 actually predicts incident albuminuria, eGFR decline, or ESKD. Because it is measured by ELISA, serum Gal-3 is relatively simple and standardized, which could make it useful in settings without access to more complex diagnostics. The RT-qPCR-based LGALS3 mRNA assay described here, by contrast, needs spe-

cialist laboratory infrastructure and is not practical for routine or resource-limited use; we therefore regard the LGALS3 findings as primarily mechanistic rather than a candidate clinical test.

These results are consistent with previous observations that patients with T2DM and albuminuria have higher levels of circulating Gal-3 than healthy controls [20, 26, 27]. Chu et al. (2022) reported serum Gal-3 levels of 18.4 ng/mL in normoalbuminuric T2DM patients and 25.6 ng/mL in microalbuminuric patients, consistent with our findings [20]. Tan et al. reported Spearman correlations between Gal-3 and UACR ($r = 0.68$) and eGFR ($r = -0.54$) in a Chinese T2DM cohort, similar to those observed in the present study [26]. Drechsler et al. demonstrated that Gal-3 was an independent predictor of progression to ESKD over a median follow-up of 3.2 years in T2DM patients with CKD stage 2–4 [18]. This work extends the existing literature in several respects: it compares Gal-3 across all three KDIGO albuminuria categories (A1, A2, A3) against matched healthy controls, quantifies circulating PBMC LGALS3 mRNA alongside serum Gal-3, formally evaluates incremental discriminative value through IDI and NRI, and adjusts for a broader set of potential confounders (BMI, CRP, blood pressure, diabetes duration) than most prior studies.

Several limitations should be borne in mind when interpreting these findings. Because the design is cross-sectional, it cannot establish causality or track longitudinal renal outcomes; whether elevated Gal-3 in normoalbuminuric T2DM patients actually predicts later development of albuminuria or eGFR decline is a question only prospective, longitudinal studies can answer. The single-center recruitment setting, a tertiary center in Baghdad, may also limit how well these findings generalize to other populations, healthcare settings, and ethnic groups. The modest sample size of 30 participants per group and 60 events for logistic regression, yielding an events-per-variable ratio of approximately 8.6:1, is at the lower limit of the conventional recommendation; the reduced model sensitivity analysis (**Supplementary Table S3**) confirmed robustness, but larger studies are needed to confirm these findings.

DKD classification was based on clinical criteria (UACR and eGFR) without histological confirmation, as a renal biopsy was not performed. Some participants may have had nondiabetic kidney disease, and the degree of renal fibrosis could not be directly assessed. The diagnostic performance estimates have not been validated in an independent cohort and may be optimistic because of overfitting. Despite multivariate adjustment, unmeasured confounders including dietary factors, physical activity, genetic variants, and subclinical cardiovascular disease may have influenced the association between Gal-3 and albuminuria. Furthermore, Gal-3 is elevated in multiple conditions (heart failure, hepatic fibrosis, obesity, and systemic inflammation), and the renal specificity of these findings could not be definitively established in this study.

PBMC LGALS3 mRNA reflects systemic immune cell transcription and cannot be equated with renal parenchymal expression. Renal biopsy with tissue-level quantification is required to establish intrarenal Gal-3 biology. Medications including ACEi/ARB, SGLT2i, and statins may influence Gal-3 levels and albuminuria. While medication use was distributed similarly across T2DM subgroups, residual confounding factors cannot be excluded. Only one reference gene (GAPDH) was used for RT-qPCR normalization, which, while stable across groups (CV <5%), is a recognized limitation. The use of multiple reference genes would have been preferable. Finally, this study did not assess hard renal outcomes (eGFR decline $\geq 40\%$, doubling of serum creatinine levels, ESKD, or renal death) or cardiovascular outcomes, which are the ultimate endpoints of clinical interest.

Conclusions. This cross-sectional study demonstrated that serum Gal-3 and PBMC LGALS3 mRNA expression are significantly associated with albuminuria categories in patients with T2DM, including the A1 category, where conventional biomarkers remain within normal limits. Serum Gal-3 demonstrated a good discriminative performance (AUC 0.84) and an independent statistical association with albuminuria beyond HbA1c and eGFR. These findings indicate that Gal-3 may be a complementary marker associated with albuminuria in T2DM; clinical utility has not yet been established. Future studies in larger multi-center cohorts are warranted to assess whether baseline Gal-3 has predictive value for incidence of DKD progression and whether clinically relevant thresholds can be established through longitudinal validation.

Supplementary materials. Supplementary Tables and Figures are available on Figshare: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.33311775>.

Ethics statement. The study protocol was reviewed and approved by the Middle Technical University Institutional Review Board (MEC: 230, dated 08 June 2025).

Conflict of interest statement: The authors declare no conflicts of interest.

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

Availability of data and materials. The datasets generated and analyzed during this study are available from the corresponding author on reasonable request, subject to ethical and institutional data-sharing restrictions.

Author contributions.

Sama Al-Shaheeb: conceived and designed the study, recruited participants, performed all laboratory analyses, conducted all statistical analyses, and wrote the manuscript in its entirety.

Athir Kadhim Mohammed: provided academic supervision and obtained ethical approval, reviewed and approved the final manuscript. Both authors read and approved the submitted version.

Acknowledgment. The authors thank the participants for their time and cooperation, and the staff of the Diabetes and Endocrinology Center for their assistance with participant recruitment.

Artificial intelligence use statement. No artificial intelligence tools were used in the preparation, writing, analysis, or interpretation of this manuscript. All content was generated by the authors.

References:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; [Internet]. 2021. Available from: <https://idf.org/news-and-resources/resources/idf-diabetes-atlas-2021/>.
2. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):2032-45. doi: 10.2215/CJN.11491116.
3. de Boer IH, Caramori ML, Chan JC, Heerspink HJ, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney international. 2020;98(4):S1-115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
4. Bodhini D, Mohan V. Diabetes burden in the IDF-MENA region. J Diabetol. 2022;13(3):175-82. doi: 10.4103/jod.jod_125_22.
5. Khunti K, de Boer IH, Rossing P, Tuttle KR. Chronic kidney disease in diabetes: guidelines from KDIGO. Am Fam Physician. [Internet]. 2021;103 (11):698-700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34060786/>.
6. Gnudi L, Coward RJM, Long DA. Diabetic nephropathy: perspective on novel molecular mechanisms. Trends Endocrinol Metab. 2016;27(11):820-30. doi: 10.1016/j.tem.2016.07.002.
7. Klessens CQF, Woutman TD, Veraar KAM, Zandbergen M, Valk EJ, Rotmans JJ, et al. An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed. Kidney Int. 2016;90(1):149-56. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.023.
8. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019;29(11):1127-50. doi: 10.1016/j.numecd.2019.07.017.

9. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int.* 2010;77(1):57-64. doi: 10.1038/ki.2009.399.
10. Dumić J, Dabelić S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760(4):616-35. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.12.020.
11. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(1):29-41. doi: 10.1038/nrc1527.
12. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10:e17. doi: 10.1017/S1462399408000719.
13. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(13):5060-5. doi: 10.1073/pnas.0511167103.
14. Mackinnon AC, Farnworth SL, Hodgkinson PS, Henderson NC, Atkinson KM, Leffler H, et al. Regulation of alternative macrophage activation by galectin-3. *J Immunol.* 2008;180(4):2650-8. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2650.
15. Kolatsi-Joannou M, Price KL, Winyard PJ, Long DA. Modified citrus pectin reduces galectin-3 expression and disease severity in experimental acute kidney injury. *PLoS One.* 2011;6(4):e18683. doi: 10.1371/journal.pone.0018683.
16. Dang Z, MacKinnon A, Marson LP, Sethi T. Tubular atrophy and interstitial fibrosis after renal transplantation is dependent on galectin-3. *Transplantation.* 2012;93(5):477-84. doi: 10.1097/TP.0b013e318242f40a.
17. O'Seaghdha CM, Hwang SJ, Ho JE, Vasan RS, Levy D, Fox CS. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(9):1470-7. doi: 10.1681/ASN.2012090909.
18. Drechsler C, Delgado G, Wanner C, Blouin K, Pilz S, Tomaschitz A, et al. Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: results from the LURIC and 4D studies. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2213-21. doi: 10.1681/ASN.2014010093.
19. Rebholz CM, Selvin E, Liang M, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Aguilar D, et al. Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(1):252-9. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.028.
20. Chung JO, Park SY, Lee SB, et al. Plasma galectin-3 concentration and estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes with and without albuminuria. *Sci Rep.* 2022;12:16328. doi: 10.1038/s41598-022-20860-x).
21. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-91. doi: 10.3758/BF03193146.
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9. doi: 10.1007/BF00280883.
24. Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellemans J, Huggett J, Kubista M, et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem.* 2009;55(4):611-22. doi: 10.1373/clinchem.2008.112797.
25. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔCT} method. *Methods.* 2001;25(4):402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
26. Tan KC, Cheung CL, Lee AC, Lam JK, Wong Y, Shiu SW. Galectin-3 is independently associated with progression of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2018;61(5):1212-9. doi:10.1007/s00125-018-4552-z.
27. Pugliese G, Iacobini C, Blasetti Fantauzzi C, Menini S. The dark and bright side of atherosclerotic calcification. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):220-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.011.
28. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* [Internet]. 1988;44(3):837-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3203132/>.
29. Kundu S, Aulchenko YS, van Duijn CM, Janssens AC. PredictABEL: an R package for the assessment of risk prediction models. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(4):261-4. doi: 10.1007/s10654-011-9567-4.
30. Daroux M, Prevost G, Maillard-Lefebvre H, Gaxatte C, D'Agati VD, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end-products: implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabetes Metab.* 2010;36(1):1-10. doi: 10.1016/j.diabet.2009.06.005.
31. Iacobini C, Menini S, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Scipioni A, Salvi L, et al. Galectin-3 ablation protects mice from diet-induced NASH: a major scavenging role for galectin-3 in liver. *J Hepatol.* 2011;54(5):975-83. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.020.

32. Haller PM, Wiviott SD, Berg DD, Jarolim P, Goodrich EL, Bhatt DL, et al. Galectin-3 and Kidney Function in Type 2 Diabetes Treated with Dapagliflozin: Analysis from DECLARE-TIMI 58. *ESC Heart Failure*. 2025;12(6):3981–86. doi: 10.1002/ehf2.15415.
33. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? *J Endocrinol Invest*. 2015;38(5):527–33. doi: 10.1007/s40618-014-0222-2.
34. Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, Fantauzzi C, Menini S. Galectin-3 in diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1413–23. doi: 10.1515/cclm-2014-0187.
35. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):811–7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp097.
36. Zaborska B, Sikora-Frąc M, Smarż K, Pilichowska-Paszkiet E, Budaj A, Sitkiewicz D, Sygitowicz G. The role of galectin-3 in heart failure - the diagnostic, prognostic and therapeutic potential - where do we stand? *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13111. doi: 10.3390/ijms241713111.
37. Pang J, Rhodes DH, Pini M, Akasheh RT, Castellanos KJ, Cabay RJ, et al. Increased adiposity, dysregulated glucose metabolism and systemic inflammation in Galectin-3 KO mice. *PLoS One*. 2013;8(2):e57915. doi: 10.1371/journal.pone.0057915.
38. Weigert J, Neumeier M, Schäffler A, Fleck M, Schölmerich J, Schütz C, et al. The adiponectin paralog CORS-26 has anti-inflammatory properties and is produced by human monocytic cells. *FEBS Lett*. 2005;579(25):5565–70. doi: 10.1016/j.febslet.2005.09.022.
39. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(1):67–75. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300569.
40. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(5):323–8. doi: 10.1007/s00392-010-0125-y.
41. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, Cachofeiro V, Rousseau E, Sádaba JR, et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):59–67. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.002.
42. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, Leierer J, Hansen MK, Heinzel A, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019;62(7):1154–66. doi: 10.1007/s00125-019-4859-4.
43. Almkvist J, Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. *Glycoconj J*. 2004;19(7-9):575–81. doi: 10.1023/B:GLYC.0000014088.21242.e0.
44. Nielsen SE, Sugaya T, Hovind P, Baba T, Parving HH, Rossing P. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1320–4. doi: 10.2337/dc09-2242.
45. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok JY, Song SH, Kim SS, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):258–63. doi: 10.3346/jkms.2011.26.2.258.



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

V. Driianska, S. Vozianov, O. Shulyak, V. Grygorenko, M. Kosiukhno, A. Romanenko, S. Bazalitska, A. Bardin

doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.08

Malignant neoplasms of the kidney in Ukraine: Epidemiological indicators in different regions during 2018-2024

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

Citation:

Driianska V, Vozianov S, Shulyak O, Grygorenko V, Kosiukhno M, Romanenko A, et al. Malignant neoplasms of the kidney in Ukraine: Epidemiological indicators in different regions during 2018-2024. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):67-78. doi: 10.31450/ukrjnd.2(91).2026.08.

Abstract. *The increase in cancer incidence in recent decades is a major problem today, and the need for further improvement in the diagnosis and treatment of patients prompts us to study the dynamics of epidemiological indicators in recent years.*

The purpose of the study is to determine the dynamics of malignant neoplasms of the kidney (MNK) incidence and mortality, the number of all persons registered at the end of each year and newly diagnosed, including through medical examinations, with an analysis of the stages of pathology and the index of accumulation of contingents, in different regions of Ukraine in the period 2018-2024 years (ys).

Methods. The source of data was statistical collections for the analysis of absolute and relative epidemiological indicators of the prevalence and incidence of MNK, patient mortality and others in order to determine trends in the formation of pathology, forecasting and improving the development of onco-urological care. The data obtained was considered both for Ukraine as a whole, including the provinces, and for each of the five regions - Western (West.), Central (Centr.), North-Eastern (North-East.), South-Eastern (South-East.), Southern (South.) - and by their constituent regions, as well as in Kyiv. For statistical processing using the software package «SPSS for Windows. Version 11» and «MedStat» software, the chi-square test was used; the proportion of two groups was compared using Fisher's angular transformation (with Yates correction); a difference of $p < 0.05$ was considered significant.

Results. The highest incidence of MNK in 2018–2021 was recorded in the South-East region, while the lowest rates were observed in the North-East and South. In 2022–2024, the West and Central regions had the highest incidence, whereas Kyiv and, during the last three years, the Southern region had the lowest rates. Despite a significant decrease in MNK incidence per 100,000 population from 2018 to 2019, the number of patients registered at the end of each year increased steadily from 2018 to 2024 ($p < 0.001$), including those registered for more than 5 years. This increase was most pronounced in the Western and Central regions, particularly in Kyiv, Mykolaiv, Chernivtsi, and Odesa regions.

The accumulation index increased significantly in 2020 and remained high through 2024. The highest values were observed in the South-East and South regions and in Kyiv in 2022, when the national index also reached its maximum.

The proportion of newly diagnosed patients with stage I–II disease decreased significantly in all regions in 2020 and in Kyiv in 2021–2022, followed by recovery to 2018 levels in 2023–2024. This improvement coincided with an increase in cases detected during medical examinations to 14%, although this indicator had declined almost twofold between 2018 and 2022 ($p < 0.001$). In Kyiv, it decreased from 60% to 52% ($p = 0.002$).

The annual number of deaths from MNK, mortality per 100,000 population, and the proportion of patients who died within 1 year of diagnosis decreased gradually from

2018 to 2021, with a marked decline in 2022 ($p < 0.001$), and remained stable thereafter. **Conclusions.** The decline in MNK incidence and in the proportion of newly diagnosed stage I–II cases in 2020–2022 may reflect reduced opportunities for timely screening and preventive care during the COVID-19 pandemic and the beginning of hostilities. The significant decrease in the proportion of MNK cases detected during professional examinations in 2022 compared with 2018 represents an important negative socio-medical trend.

Article history:

Received April 21, 2026

Received in revised form
June 18, 2026

Accepted June 20, 2026

At the same time, the gradual decline in mortality, stabilization in 2023–2024, increasing numbers of patients remaining under follow-up, and the rise in the accumulation index since 2020 may indicate improved survival and continuity of care for patients with MNK in Ukraine.

Key words: epidemiology, malignant neoplasms, kidney cancer, regional features.

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

© V. Driyanska, S. Vozianov, O. Shulyak, V. Grygorenko, M. Kosiukhno,
A. Romanenko, S. Bazalitska, A. Bardin, 2026

Correspondence should be addressed to Victoria Driyanskaya: victoriadriyanskaya@gmail.com



© Дріянська В.Є., Возіанов С.О., Шуляк О.В., Григоренко В.М., Косюхно М.О., Романенко А.М.,
Базалицька С.В., Бардін А.В., 2026

УДК: 616.61-006.6-036.2:314.14»2018/2024»](477)

В.Є. Дріянська, С.О. Возіанов, О.В. Шуляк, В.М. Григоренко, М.О. Косюхно,
А.М. Романенко, С.В. Базалицька, А.В. Бардін

Злоякісні новоутворення нирки в Україні: епідеміологічні показники в різних регіонах протягом 2018–2024 років

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

Резюме. Зростання онкологічної захворюваності в останні десятиліття є важливою проблемою сучасності, і необхідність подальшого вдосконалення діагностики та лікування пацієнтів спонукає на вивчення динаміки епідеміологічних показників протягом останніх років, особливо злоякісних новоутворень нирки (ЗНН).

Мета дослідження – визначення динаміки захворюваності на ЗНН та смертності, кількості всіх осіб, що перебували на обліку на кінець кожного року та вперше виявлених, в тому числі завдяки профоглядам, з аналізом стадій патології і індексу накопичення контингентів, в різних регіонах України в період 2018–2024 рр.

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

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

Результати. Найвищу захворюваність на злоякісні новоутворення нирки (ЗНН) у 2018–2021 рр. зареєстровано у Південно-Східному регіоні, найнижчу – у Північно-Східному та Південному. У 2022–2024 рр. найвищі показники відзначали у Західному та Центральному регіонах, тоді як у Києві та, протягом останніх трьох років, у Південному регіоні вони були найнижчими. Незважаючи на достовірне зниження захворюваності на ЗНН на 100 000 населення з 2018 до 2019 р., кількість пацієнтів, які перебували на обліку наприкінці кожного року, поступово зростала у 2018–2024 рр. ($p < 0,001$), у тому числі тих, хто перебував на обліку понад 5 років. Найбільш виражене зростання спостерігали у Західному та Центральному регіонах, зокрема у Києві, Миколаївській, Чернівецькій та Одеській областях.

Вікторія Дріянська
victoriadriyanskaya@gmail.com

Індекс накопичення достовірно зріс у 2020 р. і залишався високим до 2024 р. Найвищі його значення відзначено у Південно-Східному та Південному регіонах і в Києві у 2022 р., коли максимального рівня досяг і загальноукраїнський показник.

Частка пацієнтів з вперше діагностованими ЗНН I–II стадій достовірно зменшилася в усіх регіонах у 2020 р., а в Києві — у 2021–2022 рр., із подальшим відновленням до рівня 2018 р. у 2023–2024 рр. Це покращення збіглося зі збільшенням частки випадків, виявлених під час профілактичних оглядів, до 14%, хоча у 2018–2022 рр. цей показник зменшився майже вдвічі ($p < 0,001$). У Києві він знизився з 60% до 52% ($p = 0,002$).

Щорічна кількість померлих від ЗНН, смертність на 100 000 населення та частка пацієнтів, які померли протягом першого року після встановлення діагнозу, поступово знижувалися у 2018–2021 рр., із вираженим зменшенням у 2022 р. ($p < 0,001$), після чого залишалися стабільними.

Висновки. Зниження захворюваності на ЗНН та частки вперше діагностованих випадків I–II стадій у 2020–2022 рр. може відображати погіршення можливостей своєчасного скринінгу та профілактичної допомоги під час пандемії COVID-19 і на початку воєнних дій. Достовірне зменшення у 2022 р. порівняно з 2018 р. частки випадків ЗНН, виявлених під час профілактичних оглядів, є важливою негативною медико-соціальною тенденцією.

Водночас поступове зниження смертності з її стабілізацією у 2023–2024 рр., збільшення кількості пацієнтів, які залишаються під диспансерним наглядом, та зростання індексу накопичення з 2020 р. можуть свідчити про покращення виживаності та безперервності медичної допомоги пацієнтам із ЗНН в Україні.

Ключові слова: епідеміологія захворювання, злоякісні новоутворення, рак нирки, регіональні особливості.

Вступ. Зростання онкологічної захворюваності в останні десятиліття є важливою проблемою сучасності, пухлини нирки становлять близько 2–3% серед злоякісних новоутворень (ЗН) людини та 5–6% серед урологічних захворювань, при цьому особливою додатковою загрозою в Україні для сечової системи останні 40 років залишаються наслідки аварії на ЧАЕС [1–4]. Найпоширенішим типом раку нирки (РН) є нирковоклітинна карцинома (НKK), яка становить понад 9 з 10 випадків РН. Сучасні дослідження вказують на участь гена VHL у розвитку як спорадичного, так і сімейного типу прозороклітинної НKK (CCRCC); мутація в гені MET є характерною рисою сімейного типу папілярної НKK (PRCC) [1–2].

Необхідність подальшого вдосконалення діагностики та лікування пацієнтів з урологічною онкопатологією, в т.ч. РН [5–7] спонукає на вивчення динаміки епідеміологічних показників протягом останніх років. Відомо, що за кількістю хворих в Україні на першому місці рак або злоякісне новоутворення передміхурової залози (РПЗ або ЗНПЗ) – 45,6 на 100 тисяч (тис.) чоловічого населення та 336,3 хворих на обліку на кінець 2024 р., на другому рак або злоякісне новоутворення нирки (ЗНН) – відповідно. 9,6 та 120,4, на третьому – рак сечового міхура (PCM) – 8,6 та 94,3.

Відомо, що поширеність ЗНН серед населення України за 5 попередніх років (2014–2018 рр.) за темпами зростання (19,1%) випереджала інші їх локалізації і в 2018 р. досягла 92,1 проти 77,3 у 2014 році [8].

Тому важливо мати інформацію про особливості показників, що характеризують стан цієї ланки онко-урологічної допомоги населенню для вдосконалення її ефективності, підвищення якості та тривалості життя пацієнтів.

Мета дослідження: визначення динаміки захворюваності на ЗНН та смертності, кількості всіх

осіб, що перебували на обліку на кінець кожного року та вперше виявлених, в тому числі завдяки профоглядам, з аналізом стадій патології і індексу накопичення контингентів, в різних регіонах України в період 2018–2024 рр.

Матеріали та методи. Джерелом даних були статистичні збірники для аналізу абсолютних та відносних епідеміологічних показників поширеності і захворюваності на ЗНН, смертності пацієнтів та інших даних з метою визначення тенденцій формування патології, прогнозування та вдосконалення розвитку онко-урологічної допомоги [9–12]. Отримані дані розглядалися як в цілому по Україні, так і в кожному з 5 регіонів – Західний (Захід.), Центральний (Центр.), Північно-Східний (Півн-Схід.), Південно-Східний (Півд-Схід.), Південний (Півден.) – і за областями, що входять до їх складу, а також в м. Києві.

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

Результати. Аналіз показав найбільшу захворюваність на ЗНН протягом 2018–2021 рр. в Півд-Схід. регіоні, найменшу – в Півн-Схід. та Півд.; в 2022–2024 рр., першість за Захід. та Центр. регіонами з найбільш низькими показниками в Півден. в цей період, а в м. Києві – протягом всіх 6 років (рис. 1). Різниця показників між 2018 та 2019 рр. не було ($p \geq 0,05$), надалі звертає увагу їх зниження в 2020 в порівнянні з 2019 (а тому і 2018 р.) по регіонам ($p < 0,001$) та м. Київ ($p = 0,003$), так само як і по Україні в цілому ($p < 0,001$).

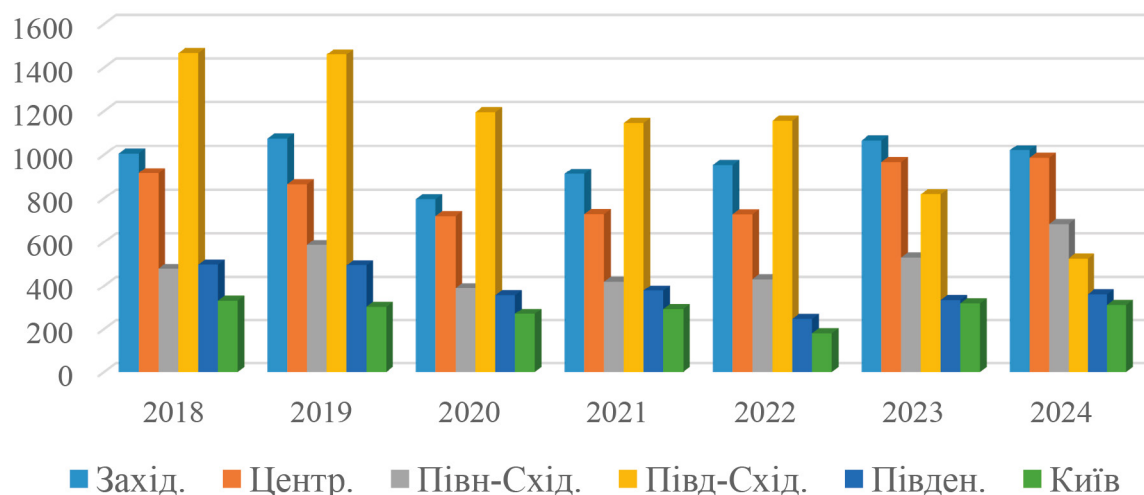


Рис. 1. Захворюваність на ЗНН в різних регіонах України по роках (2018-2024 рр.).

Протягом 2018-2021 рр. питома вага хворих на ЗНН (% від усіх по Україні) в кожному з регіонів України достовірно не змінювалась ($p \geq 0,05$). З 2022 р. спостерігаємо достовірне підвищення показників, порівняно з попередніми 4 роками, які зберігались надалі без суттєвих змін до 2024 р., відносної кількості хворих в Захід., Центр., Півн-Схід. регіонах за рахунок зниження в Півд-Схід. і Півден.

($p < 0,001$), а також в м. Києві ($p = 0,013$), в якому в 2023 та 2024 рр. % знову підвищувався до рівня 2018 р. ($p = 0,130$). Динаміка показників від даних 2018-2021 рр., коли частки Захід.+Центр.+Півн-Схід. регіонів та інших трьох були майже рівними (51% та 49%), до 2022-2024 рр., коли перші три регіони склали вже 65% від усіх, продемонстрована на рис. 2.

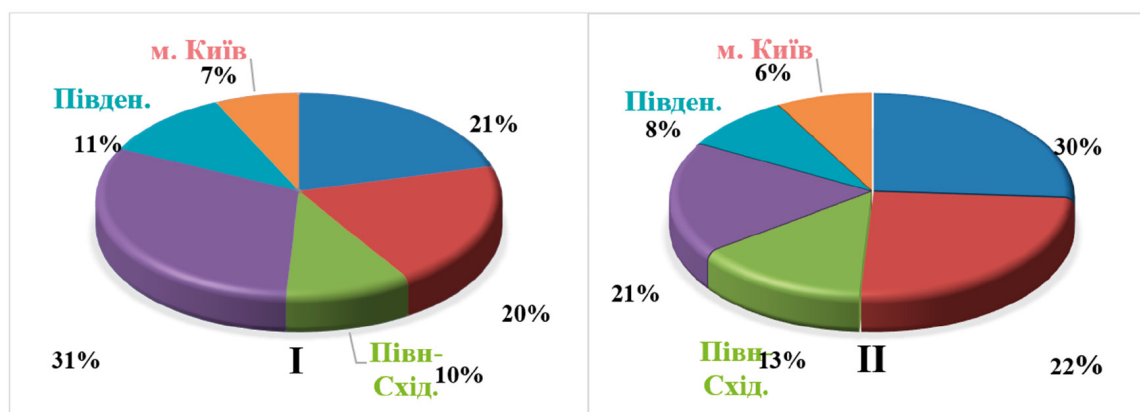


Рис. 2. Питома вага захворюваності на ЗНН (%) кожного регіону України в 2018-2021(I) та 2022-2024 (II) роках.

Захворюваність на РН на 100 тис. населення в Україні була більш високою в 2018-2019 рр. (зі зниженням в 2020 та 2022 рр.), так само як і в усіх регіонах, особливо в 2019 р. в Захід., Центр. та Півн-Схід.; найбільш низька – в 2022 р. ($p < 0,001$),

за винятком Києва (рис. 3), тобто відбувається зниження відносних показників протягом 5 років. Найбільш високий рівень захворюваності на ЗНН/100 тис. в Півн-Схід., а низький – в Півден. регіонах протягом 2018-2022 рр.

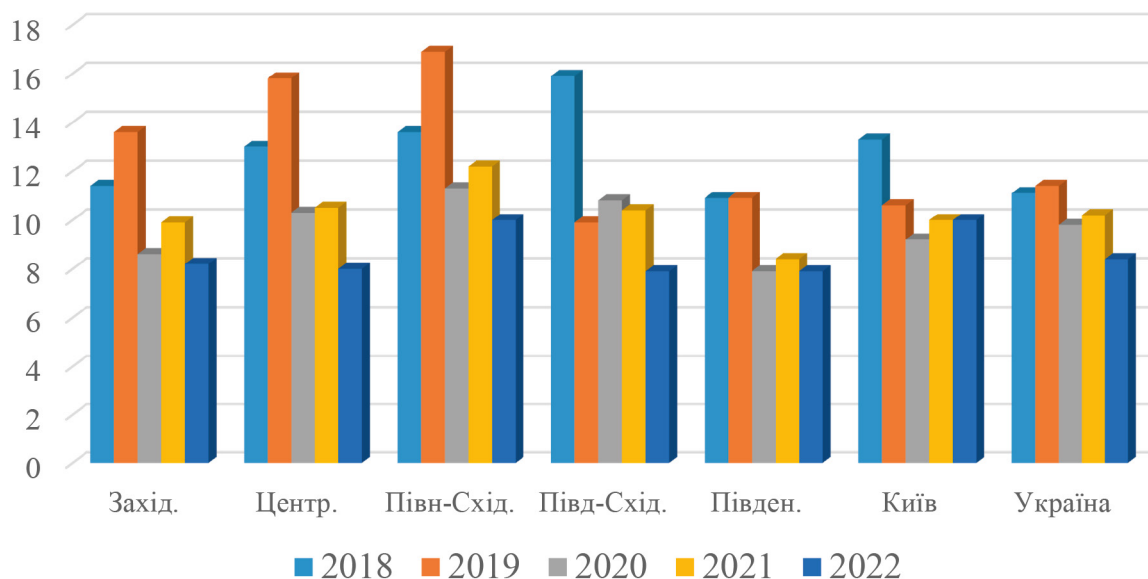


Рис. 3. Захворюваність на ЗНН/100 тис. населення в різних регіонах України по роках (за 2023-2024рр. немає даних щодо кількості населення по регіонах).

Відповідно змінювалося в країні і число вперше в житті зареєстрованих випадків раку нирки/100 тис. залежно від статі з достовірно

меншою кількістю патології серед жінок протягом останніх 7 років ($p < 0,001$) (рис. 4).

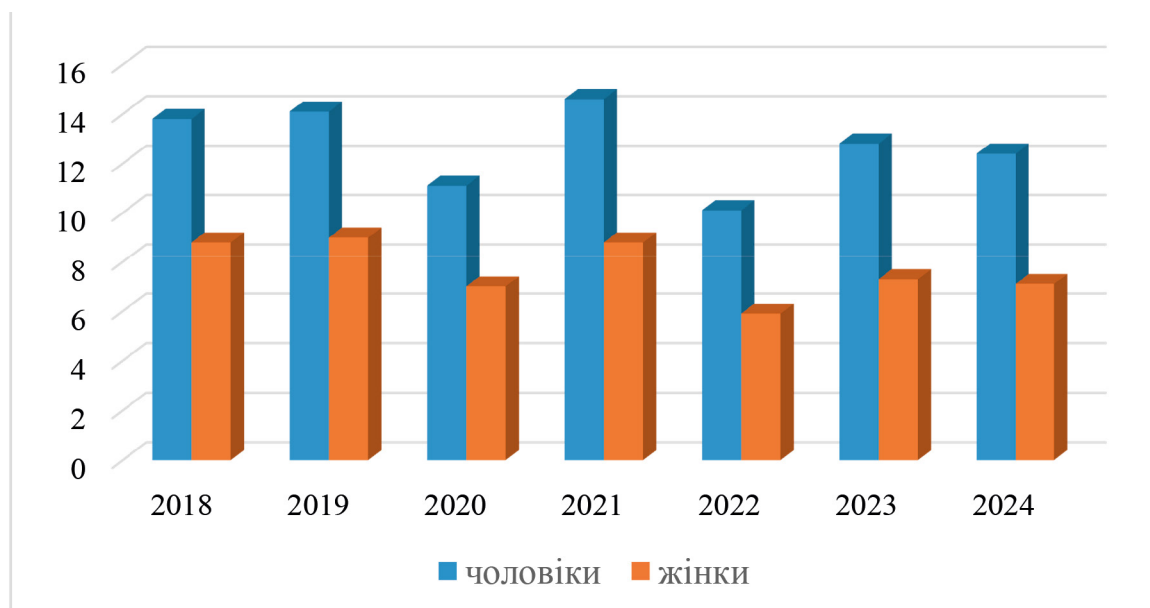


Рис. 4. Захворюваність на ЗНН/100 тис. чоловіків та жінок в Україні протягом 2018-2024 рр.

Аналіз областей виявив найбільшу захворюваність на ЗНН/100 тис. в Сумській (14,9-17,7-11,7-11,6-10,3-15,5) протягом всіх років цього аналізу, а також Кіровоградській в 2018-2021 рр. (15,8-16,3-12,0-12,5), Волинській (10,5-15,3) та Вінницькій (10,7-15,2) в 2022-2023 рр. Найменші її рівні протягом цих 6 років в Закарпатській (9,2-7,0-5,9-6,6-8,0-8,3) та Чернівецькій (6,0-5,8-4,6-3,9-4,5-5,4), а також в Харківській в 2022-2023 рр. (2,6-5,7).

Незважаючи на достовірне зниження з 2018-2019 рр. захворюваності на ЗНН/100 тис. населення, число таких хворих на обліку на кінець кожного року в період 2018-2024 рр. в країні поступово зростає в кожному регіоні, особливо в Захід. та Центр. регіонах, з достовірною різницею між 2018 та 2024 рр. ($p < 0,001$) (рис. 5), так само тих, що перебували на обліку на кінець кожного року більше 5.

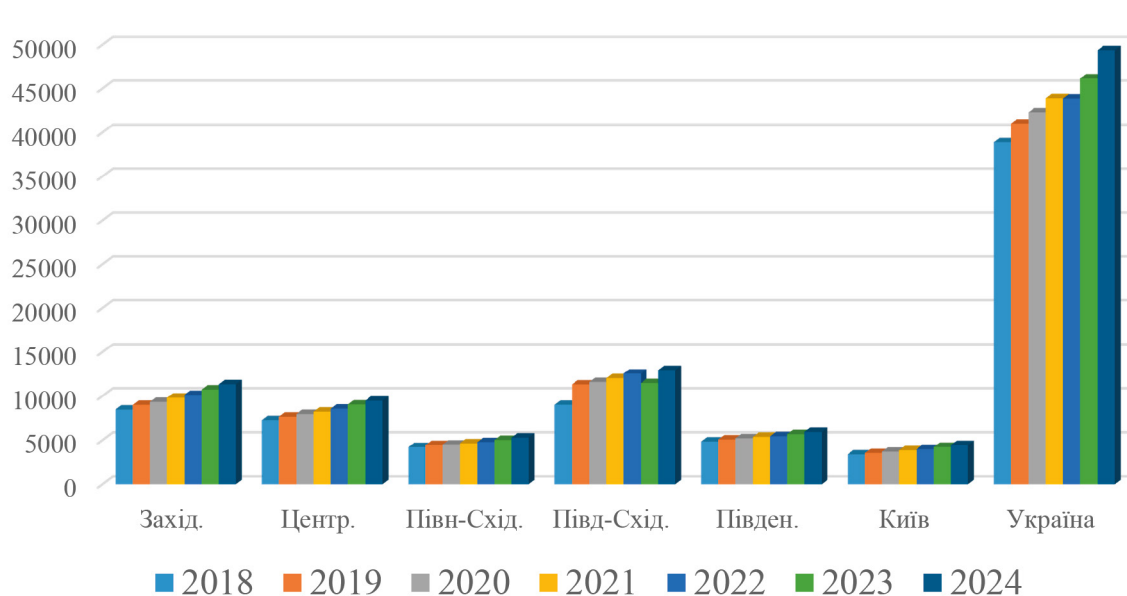


Рис. 5. Кількість хворих на ЗНН, які перебували на обліку на кінець кожного року в період 2018-2024 рр. в різних регіонах України.

Індекс накопичення, майже однаковий в регіонах та країні в 2018-2019 рр., достовірно зростає в 2020 р. і залишається високим до 2024 р.; звертають увагу найбільш високі показники в 2-х регіонах півдня (Півд-Схід. та Півден.) та м. Києві в 2022 р., що обумовлює і найбільший індекс в цей рік в Україні (рис. 6). Найбільш високий цей показник в 2018 – 2021 рр. в Одеській (11,8-13,6-18,7-18,7), Чернівецькій (12,5-13,9-17,6-20,1) областях та м.

Києві (12,2-14,9-17,1-16,0). В 2022-2024 рр. це Запорізька (21,9-20,5-25,1) Харківська (55,5-26,9-38,0) Херсонська (27,4-34,6-33,1) області.

Найбільш низькі індекси накопичення протягом 2018-2024 рр. в Кіровоградській (7,2-7,6-10,4-10,5-11,7-9,0-10,2) та Закарпатській (6,9-9,8-12,0-10,8-12,0-10,1-10,3) областях, а в період 2021-2024 рр. це ще Волинська і Тернопільська (3 з 4-х – Західний регіон).

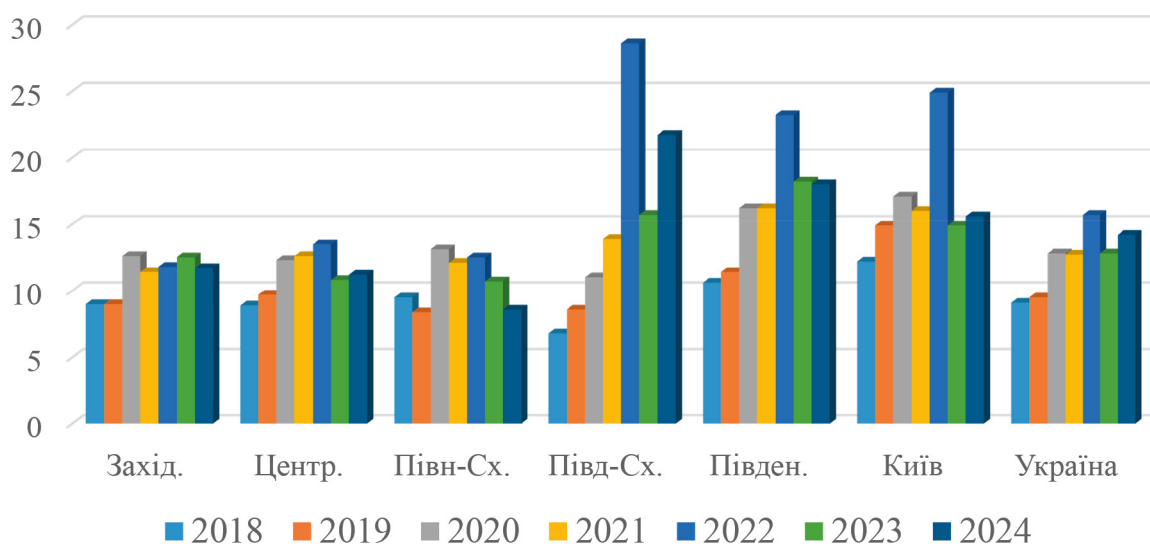


Рис. 6. Індекс накопичення контингентів хворих на ЗНН з 2018 р. по 2024 р. в різних регіонах України.

Відсоток хворих на ЗНН, вперше взятих на облік з виявленим діагнозом, не відрізнявся в 2018 та 2019 рр. в Захід. (11%), Півден. регіонах (9%) та

Україні в цілому (11%). З 2020 р. цей показник достовірно знижується в усіх регіонах ($p < 0,001$) і залишається таким три роки поспіль (рис. 7).

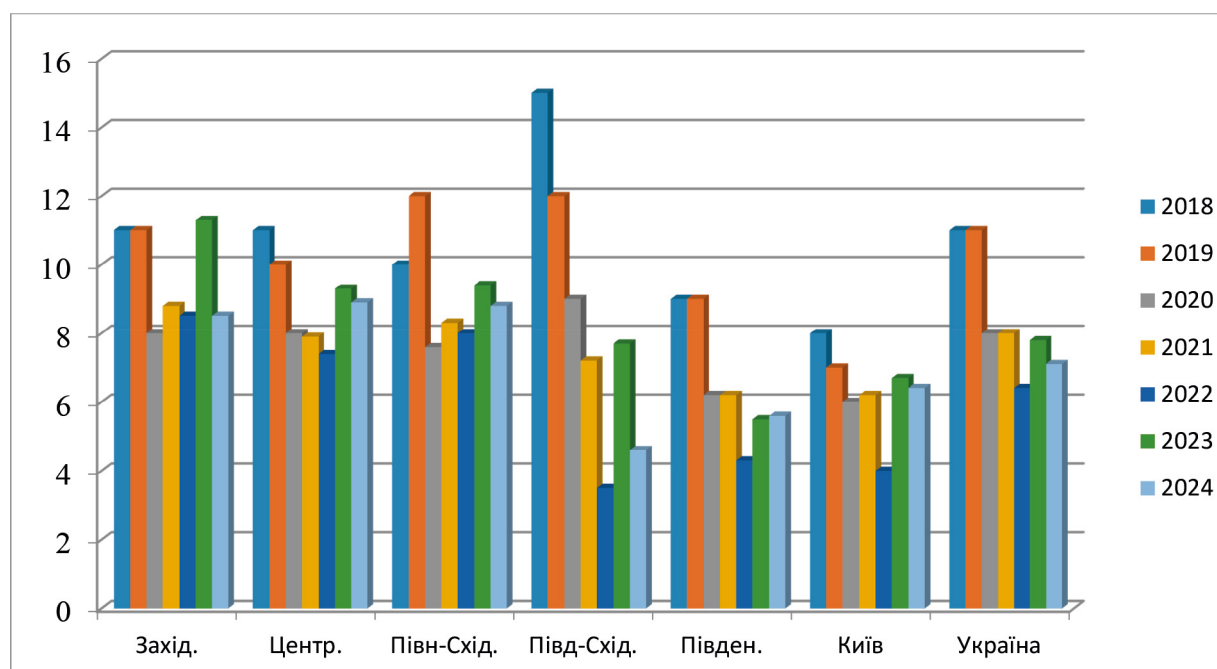


Рис. 7. Частка хворих (%) на ЗНН з вперше встановленим діагнозом та взятих на облік відносно всіх, що перебували на обліку на кінець кожного року в період 2018-2024 рр. в різних регіонах України.

Питома вага (%) тих, хто перебував на обліку з часу встановлення діагнозу 5 та більше років в 2018-2024 найбільша в Києві (66,5-68,4-69,3-71,0-73,4-74,1-74,7), Чернівецькій (69,8-71,5-72,2-74,3-72,0-74,6-75,5) та Одеській (62,2-63,1-67,7-70,7-71,8-73,2-73,2) областях, інші майже не відрізняються (63-64%); найбільш низька в Волинській, Кіровоградській, Запорізькій.

Аналіз відносної кількості пацієнтів з вперше виявленим діагнозом на ранніх стадіях (I-II ст.) демонструє достовірне зниження в усіх регіонах в 2020 р., а в м. Києві в 2021-2022 рр., з подальшим підвищенням в 2023-2024 рр. (за винятком двох південних регіонів) до рівнів початку аналізу (рис. 8).

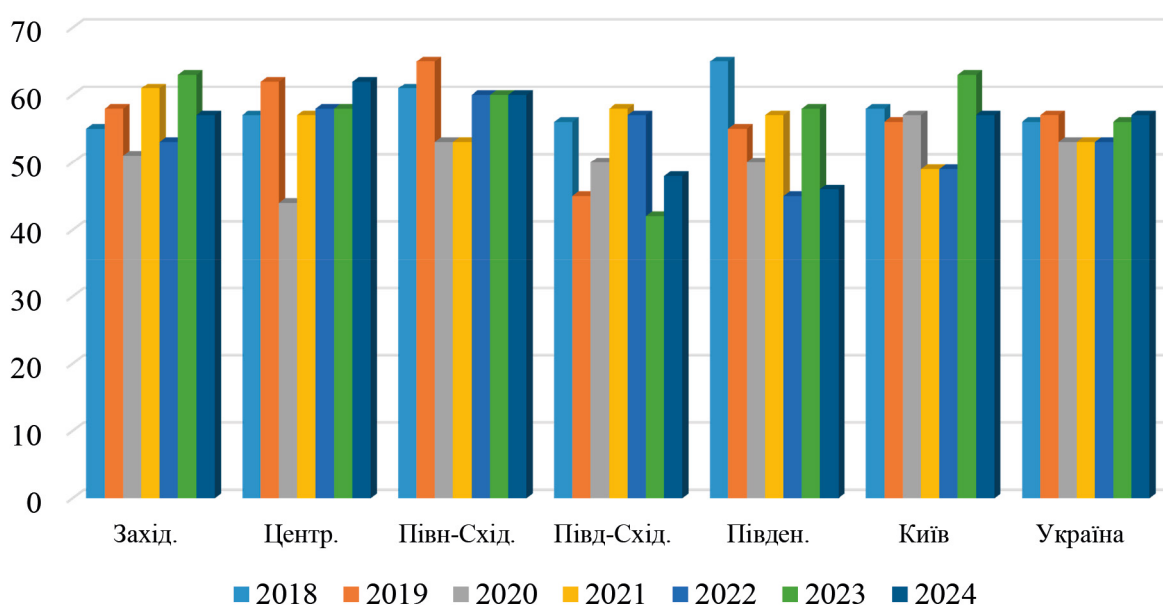


Рис. 8. Частка хворих (%) на ЗНН із числа вперше виявлених, які мали I-II стадії захворювання, в період 2018-2024 рр. в різних регіонах України.

Відповідно, змінюється % хворих з вперше виявленою хворобою на інших її стадіях, розподіл в різні роки надано на рис. 9, який демонструє до-

стовірне погіршення виявлення ЗНН на перших 2-х стадіях в період 2020-2022 рр. (2) ($p < 0,001$).

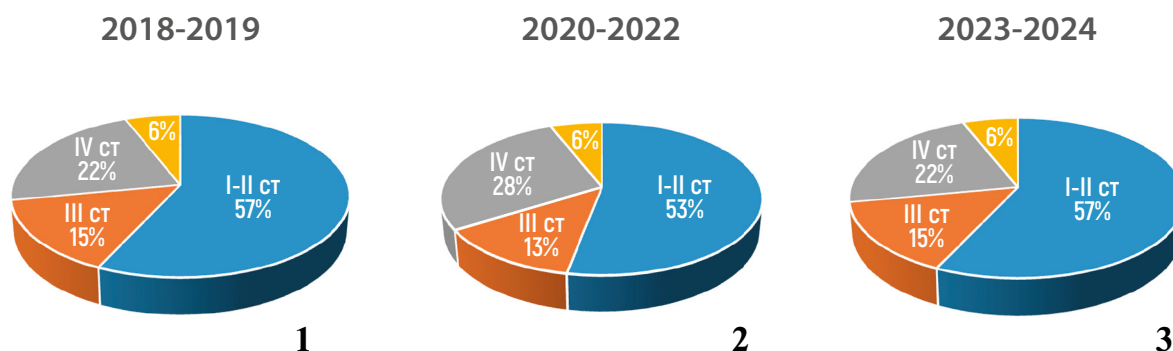


Рис. 9. Питома вага різних стадій ЗНН (%) в Україні в 2018-2024 роках.

Найбільша частка хворих (%) на ЗНН з вперше встановленим діагнозом, виявленим на профогляді, — в м. Києві — (60% в 2018-2020 рр. і $\geq 50\%$ в 2022-2024 рр.) та Захід. регіоні протягом всіх 7 років аналізу (рис. 10). Ці показники в регіонах та країні знижуються з 2020-2021 рр.; в м. Києві % найбільш низький в 2021 р. (48%). Звертають увагу коливання % хворих на ЗНН, виявлених на профогляді, в

різних областях Захід. регіону від 2,0% (Чернівецька) до 62,3% (Рівненська) в 2018 р. та від 2,5% (Закарпатська) до 36,5% (Рівненська) в 2019 р. Найбільш низька відносна кількість виявлених хворих на профогляді протягом всіх досліджених років в Півден. регіоні, але з 2022 р. — в Півд-Схід. (3,4-2,2-1,8) (рис. 10) через низькі показники Донецької, Луганської, Харківської та областей.

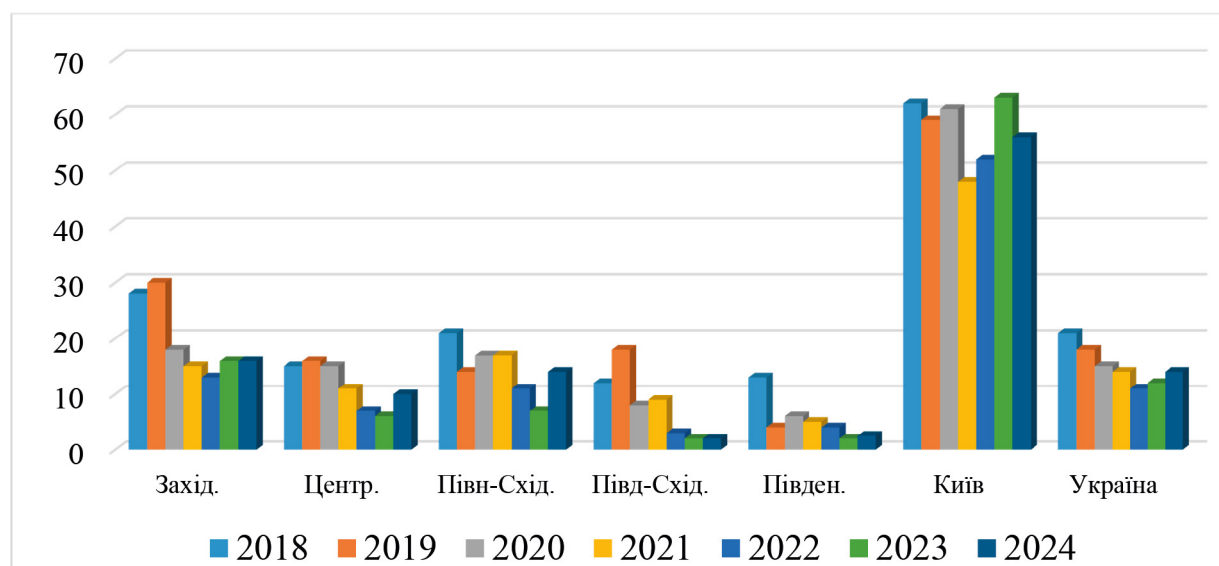


Рис. 10. Частка хворих (%) на ЗНН з вперше встановленим діагнозом, виявленим на профогляді, взятих на облік в кожному році в період 2018-2024 рр. в різних регіонах України.

Кількість померлих хворих з ЗНН за рік в країні поступово знижувалась з 2018 р. (1964) протягом перших 4 років з різким зниженням в 2022 р. (1166) (рис. 11), що підтверджується перерахунком на 100

тис. населення, після чого залишалась майже такою самою в 2023-2024 рр. (1208-1230). В м. Києві число померлих на рік є найменшим і в останні 3 роки залишається сталим (71, 66, 65).

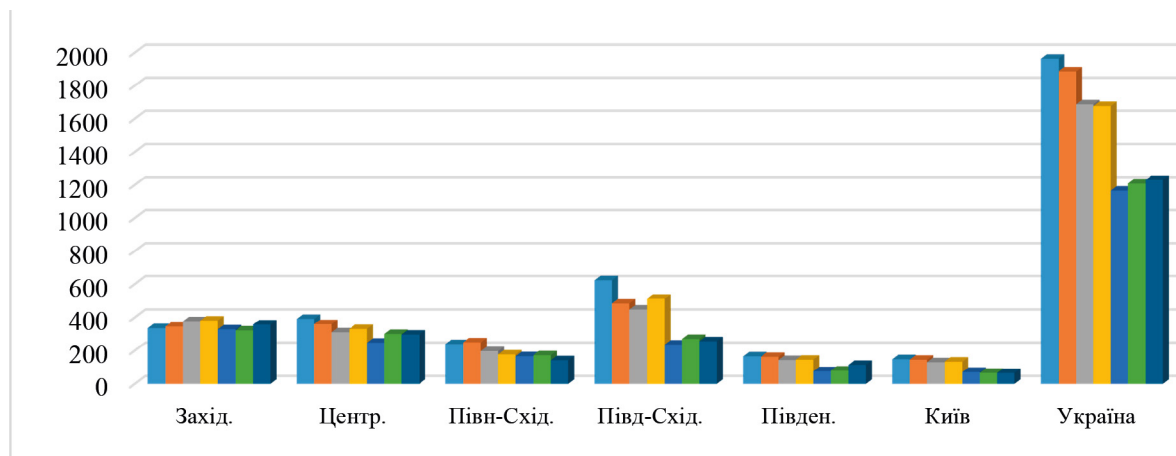


Рис. 11. Число померлих хворих на ЗНН у 2018-2024 рр. в різних регіонах України.

В 2021-2022 рр. відбувалось зниження відносної кількості померлих до 1 року з часу встановлення діагнозу ЗНН в усіх регіонах, за винятком Захід. (зниження в 2023-2024 рр.) та м. Києва, коли є достовірне зниження показника в 2019-2020 рр. та

2024 р. В цілому по країні % померлих до року поступово знижується з підвищенням лише в 2021 р. (за рахунок Півд-Схід. регіону та м. Києва); звертає увагу сплеск цього показника в східних та південних регіонах в 2023 р. (рис. 12).

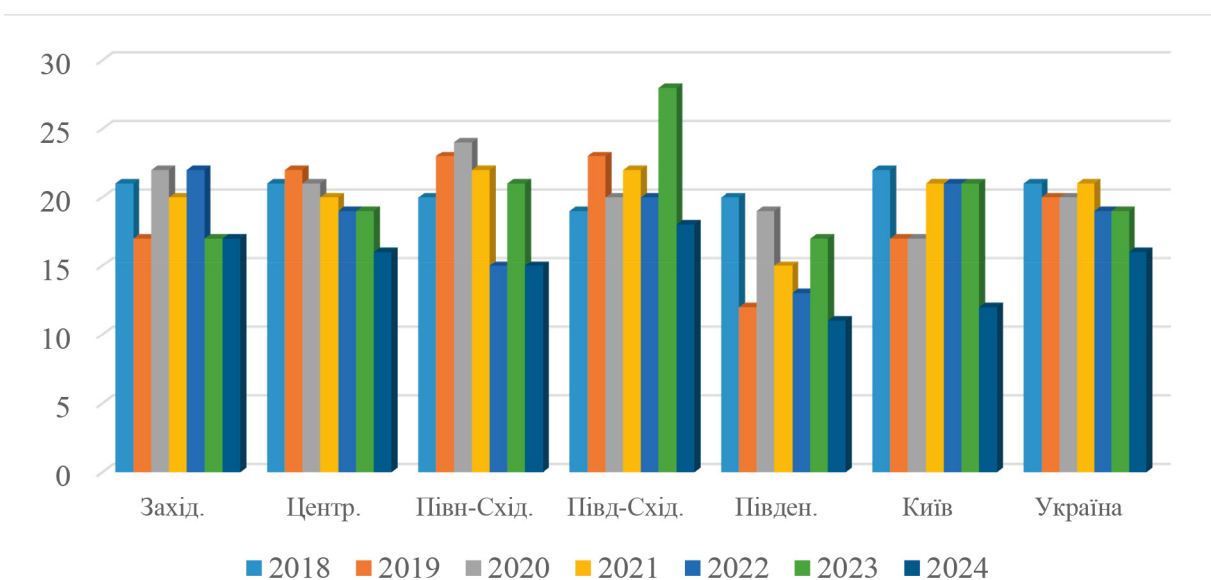


Рис. 12. Відносна кількість (%) пацієнтів з ЗНН, померлих до 1 року з часу встановлення діагнозу із числа вперше взятих на облік у попередньому році.

Найбільша відносна кількість (%) померлих до 1 року з часу встановлення діагнозу із числа вперше взятих на облік у попередньому році в Кіровоградській, Запорізькій областях, а також в Харківській і Чернівецькій (в 2018-2020 рр.), Хмельницькій 2020-2024 рр. і Дніпропетровській в 2023-2024 рр. Поступове зниження показників смертності хворих на ЗНН вважаємо позитивним результатом надання медичної допомоги урологічним хворим в Україні.

Обговорення. Медичне, економічне та суспільне значення мають дослідження епідеміологічних показників злоякісних новоутворень взагалі, і особливу увагу привертають проблеми урологічної онкопатології в наш час, коли відбувається ско-

рочення чоловічої популяції в Україні, продовжують зростати захворюваність і поширеність ЗНН, яка загалом вища серед чоловіків в 1,5-2 рази за цим нашим аналізом та попередніх років [8], який узгоджується з іншими даними [13]; за висновками американських дослідників найбільша поширеність спостерігається серед чорношкірих чоловіків [14]. До того ж, реєструється значна перевага смертності серед чоловічого населення з ЗНН, яка вдвічі вища, ніж серед жінок, і не залежить від регіону проживання [15].

Важливим аспектом вважаємо порівняння отриманих даних щодо ЗНН в країні та регіонах з нашим попереднім аналізом показників у хворих на ЗНПЗ [15-17]. Питома вага захворюваності на

злюкисні новоутворення нирки (%) була незмінної в двох різних періодах - 2018-2021 (I) та 2022-2024 (II), і другий характеризувався підвищенням складової 3-х регіонів Захід.+Центр.+Півн-Схід. від 51% до 65%, ця динаміка схожа з такою для ЗНПЗ - 48% проти 60% [18].

Показано достовірне підвищення у пацієнтів з ЗНН індексу накопичення, майже однакового в регіонах та країні в 2018-2019 рр., починаючи з 2020 р. і найбільш високі показники в 2-х регіонах півдня (Півд-Схід. та Півден.) та м. Києві в 2022 р. Стрибок показників в 2022 р. відмічений нами раніше і для хворих на ЗНПЗ з найбільш високими рівнями, так само, в Одеській області та м. Києві. Звертає увагу, що найбільш високим цей індекс був в 2022-2024 рр. в Запорізькій, Харківській і Херсонській областях, що корелює з найбільшим його рівнем в 2022 р. для хворих на ЗНПЗ [18].

Індекс накопичення у хворих на ЗНН залишається високим до 2024 р.; три області Західного регіону (Волинська, Закарпатська та Тернопільська) протягом останніх 4-х років демонструють найбільш низькі його рівні, так само як в попередньому аналізі ЗНПЗ - Рівненська та Івано-Франківська області цього ж регіону [18].

Динаміка % хворих на ЗНН з вперше встановленим діагнозом та взятих на облік відносно всіх, що перебували на обліку на кінець кожного року в період 2018-2024 рр., корелює з отриманим нами раніше достовірним зниженням з 2020 р. показників у разі ЗНПЗ з найменшими рівнями в 2022 р. (особливо в Півден. та Півд-Схід. регіонах) майже в 2 рази [18], що пояснюємо проблемами медичної допомоги та статистичного обліку в умовах воєнного стану.

Суттєве зменшення відсотку вперше виявлених пацієнтів з ЗНН на перших стадіях в 2020-2022 рр. в Україні через зміни у вказаних регіонах свідчать про погіршення своєчасного обстеження для виявлення патології та профілактичних заходів через найбільш складний період епідемії COVID-19 та початком воєнних дій. Тенденція зниження цих показників в 2020 р. в усіх регіонах та м. Києві в 2022 р., а в цілому в Україні в 2020-2022 рр., виявлена раніше для хворих на ЗНПЗ, що обумовлено, на наш погляд, тими самими причинами. Зростання в 2023 р. показників виявлення на ранніх стадіях раку простати лише в Центр. та Півн.-Схід регіонах, на відміну від повернення їх в усіх регіонах для онкопатології нирок до рівнів 2018-2019 рр., також пояснюємо складною воєнною ситуацією.

Частка хворих з виявленим ЗНН завдяки профоглядам (%) достовірно знижується в 2022 р. в порівнянні з 2018 р. в 2 рази (11% та 21%), так само як і у разі ЗНПЗ (9% та 21%), і в 2024 р. не досягає початкових рівнів; в м. Києві з найвищим рівнем протягом останніх 7 років дослідження динаміка показників така сама - 52% і 60% (ЗНН) ($p=0,002$) та

40% і 55% (ЗНПЗ) ($p<0,001$) [18]. Найбільш низька відносна кількість виявлених на профогляді хворих з обома онкопатологіями протягом останніх 3-х років в двох південних регіонах. Вважаємо це серйозною соціально-медичною проблемою країни на тлі зростання рівнів діагностичних можливостей.

Одним із показників потреб вдосконалення ефективної діагностики та лікування є смертність, що підтверджується важливою роллю цих даних із 145 реєстрів раку в Європі у плануванні та оцінці національних планів боротьби з раком на континенті [19]. Після значного зростання показників смертності в Україні в попередні роки вони стабілізувалися протягом 2014–2018 рр. з невеликими коливаннями протягом цих 5 років в межах 2–3 %; у 2018 р. їх значення склало 5 390 серед дорослого населення (на 100 000) [8]. Отримані нами дані щодо поступового зниження рівнів смертності хворих на ЗНН з 2018 р. по 2023-2024 рр. більш ніж в 1,5 рази свідчать про підвищення рівнів медичної допомоги пацієнтам такого профілю, а найбільш виражена різниця в 2022 р. (в 1,7 рази), як і дуже низькі рівні виявлення цієї патології на профосмотрах в Півд-Схід регіоні (особливо в Донецькій, Луганській, Харківській областях), може пояснюватися додатковими проблемами воєнного стану, в тому числі погіршенням статистичного аналізу в окремих районах.

Про покращення якості лікування також може свідчити виявлене нами зниження числа проведених нефректомій, особливо в період 2020-2022 рр. (на 19%), в тому числі з причин злюкисних новоутворень нирки в 2021 р. ($p<0,001$) на тлі незмінного рівня протягом останніх 5 років до цього.

Виразене підвищення відносної кількості (%) померлих до 1 року з часу встановлення діагнозу пацієнтів із числа вперше взятих на облік у попередньому році в Півн-Схід. та Півден-Схід., а також Півд. регіонах в 2023 р., можливо, пояснюється більш складними умовами на цих територіях в умовах війни.

Доцільно звернути увагу МОЗ, областних відділів охорони здоров'я, особливо в окремих регіонах, для посилення заходів з ранньої діагностики, інформованості населення та ін. В даному аспекті сучасною є проблема своєчасного скринінгу раку нирки, так само як і ЗНПЗ, можливо з одночасним обстеженням для виявлення обох патологій, спираючись на більшу поширеність ЗНН у чоловіків. Це ще раз підкреслює доцільність співпраці ДУ «ІУ НАМНУ» з міжнародними колегами з червня 2024 року в колективному проєкті «Спільні дії щодо впровадження нової схеми скринінгу раку в ЄС» (EUCanScreen), який фінансується Європейським Союзом (РК Проєкту №5776), мета якого - програми скринінгу раку. Узгодження протоколів і рекомендації щодо діагностики та лікування між Україною та іншими державами-членами ЄС за-

безпечити обмін знаннями та досвідом для зниження онко-захворюваності та смертності.

Висновки. Отримані результати аналізу епідеміологічних особливостей ЗНН є важливими для вдосконалення організації онко-урологічної допомоги та планування подальших стратегій профілактики та лікування для боротьби з раком нирки з особливою увагою до окремих областей України.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках НДР «Вивчити особливості канцерогенезу світлоклітинного нирковоклітинного раку після аварії на ЧАЕС в Україні», № 0119U001014 з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Етичне схвалення. Дослідження ґрунтувалося на знеособлених агрегованих статистичних даних і не передбачало безпосередньої участі пацієнтів або

будь-якого втручання. У зв'язку з цим індивідуальна інформована згода не вимагалась.

Доступність даних. Дані, що підтверджують результати цього дослідження, доступні у відповідного автора за обґрунтованим запитом.

Інформація про внесок кожного учасника.

Viktoriia Driianska: formal analysis, writing – original draft, writing – review & editing;

Serhii Vozianov: conceptualization, methodology, supervision, validation; **Oleksandr Shuliak:** investigation, formal analysis, writing – original draft; **Viacheslav Hryhorenko:** formal analysis, data curation, investigation;

Maryna Kosiukhno: investigation, data curation;

Alina Romanenko: investigation, visualization;

Svitlana Bazalytska: investigation, validation;

Andrii Bardin: data curation, investigation.

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

Література (References):

1. *Alaghebandan R, Perez Montiel D, Luis AS, Hes O.* Molecular Genetics of Renal Cell Tumors: A Practical Diagnostic Approach. *Cancers*. 2020;12(1):85:2-24. doi: 10.3390/cancers12010085.
2. *Pandey J, Syed W.* Renal Cancer. [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558975>.
3. *Siegel RL, Miller KD, Jemal A.* Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:7-30. doi: 10.3322/caac.21590.
4. *Vozianov SO, Saidakova NO, Pavlova LP, Nepomnyaschiy VM.* Epidemiological Analysis of Kidney Cancer Incidence in Radiation-Contaminated Regions of Ukraine. *Urology*. 2000;4:3-10. [In Ukrainian].
5. *Vozianov SO, Banira OB, Shulyak OV, Stroy OO, Shamraev SM. et al.* Rak nyrky [Nirka Cancer]. Lviv: Kvart; 2011. 381 p. [In Ukrainian].
6. *Kolesnyk M.* Onkonefrolohiia: rak nyrky. *Ukr J Nephr Dial*. 2023;2(78):100-106. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.11. [In Ukrainian].
7. *Fiori C, Porpiglia F.* Renal cancer: From current evidence to future perspectives. *Asian J Urol*. 2022;30;9(3):199-200. doi: 10.1016/j.ajur.2022.05.001.
8. *Saidakova NO, Shulyak OV, Startseva LM, Pereta LV, Grodzinsky MI, Kononova GYe.* Features of mortality of patients with malignant neoplasms of the kidney. *Urologiya*. 2020;4:317-320. doi: 10.26641/2307-5279.24.4.2020.224407.
9. *Saidakova NO, Startseva LM, Kononova GE, Kravchuk NG.* The main indicators of urological care in Ukraine for 2018-2019 years: departmental publication; Ministry of Health of Ukraine; State University "Institute of Urology of the National Academy of Sciences of Ukraine"; DZ Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv: Polium; 2019. 121 p. [In Ukrainian].
10. *Saidakova NO, Startseva LM, Kononova GE, Kravchuk NG.* The main indicators of urological care in Ukraine for 2020-2021 years: departmental publication; Ministry of Health of Ukraine; State University "Institute of Urology of the National Academy of Sciences of Ukraine"; DZ Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv: Polium; 2022. 121 p. [In Ukrainian].
11. *Polyanska LO, Nedospasova OP, Steshenko IE, Komisarenko VM, Segin LV, et al.* The main indicators of urological care in Ukraine for 2022-2023 years: departmental publication; SI «Acad. O. F. Vozianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; State University «Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine». Kyiv, 2024: 180 p. [In Ukrainian].
12. *Polyanska LO, Nedospasova OP, Steshenko IE, Komisarenko VM, Segin LV, et al.* The main indicators of urological care in Ukraine for 2023-2024 years: departmental publication;; SI «Acad. O. F. Vozianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; State University «Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine». Kyiv, 2025:172 p. [In Ukrainian].
13. *Fedorenko ZP, Goulak LO, Gorokh EL, Ryzhov AY, Soumkina OV.* Cancer in Ukraine, 2022–2023: incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics: bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. Vol. 25. Kyiv: National Cancer Institute of

- Ukraine; 2024 [cited 2026 Apr 28]. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index_e.htm
14. Gray R E, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. [Internet]. 2019;99(3):179-184. Available from: <https://www.aafp.org/aafp/2019/0201/p179#aafp20190201p179-c1>.
 15. Saidakova NO, Grygorenko VM, Onischuk AP, Kononova GE, Grodzinsky VI, Shylo VM. Kidney cancer: features of distribution and main indicators of specialized care effectiveness. *Urologiya*. 2020;24(2): 131-140. doi: 10.26641/2307-5279.24.2.2020.208787. [In Ukrainian].
 16. Saidakova NO, Startseva LM, Kononova GE, Onischuk AP. Особливості поширення раку рирки та основні показники допомоги хворим у Західному регіоні України. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014;13(1): 9–12. [In Ukrainian].
 17. Stroi OO, Lytvynets YeA, Banyra OB, Shuliak OV. Prohnostychni faktory vyzhyvanosti pislia nefrektomii z pryvodu lokalizovanoho raku nyrky. *Halyskyi likarskyi visnyk*. [Internet]. 2012;19(3):53–55. Available from: [https://irbisn-buv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILE=&2_S21STR=glv_2012_19_3\(1\)___19](https://irbisn-buv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILE=&2_S21STR=glv_2012_19_3(1)___19). [in Ukrainian].
 18. Vozianov S, Shulyak O, Driianska V, Grygorenko V, Romaschenko O, Kononova G, et al. Epidemiological trends in prostate cancer across regions of Ukraine, 2018-2023. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2025;3(87):71-84. doi: 10.31450/ukrjnd.3(87).2025.08. [in Ukrainian].
 19. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005



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****Iryna Shifris, Natalia Stepanova, Lesya Korol, Oleksii Voroniak, Mykola Kolesnyk**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.09

**Kidney graft and recipient survival according to donor type:
A retrospective single-centre cohort study**

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

Citation:

Shifris I, Stepanova N, Korol L, Voroniak O, Kolesnyk M. Kidney graft and recipient survival according to donor type: A retrospective single-centre cohort study. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):79-89. doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.09.

Abstract. Over the past decade, kidney transplant recipient survival has improved due to advances in immunosuppressive therapy protocols, surgical techniques, and post-transplant monitoring. However, chronic kidney transplant dysfunction (graft rejection) and death of recipients with functioning grafts remain among the major clinical challenges in modern transplant nephrology worldwide. The latter is particularly important for Ukraine, where kidney transplantation continues despite the war and its associated challenges.

The aim of this study was to assess kidney graft and recipient survival according to donor type and to assess the main causes of patient death and graft loss.

Methods. This retrospective cohort study included 168 patients with stage 5 chronic kidney disease who underwent kidney transplantation between January 1, 2021, and September 1, 2024. After applying the inclusion criteria, data from 91 patients who underwent primary kidney transplantation were included in the final analysis. Fifty-three (58,24%) patients were male, and the mean age was 38.69 ± 10.77 years.

During follow-up, all deaths and their causes, as well as all cases of graft loss and their causes, were analyzed. The analysis was performed for the entire cohort and according to donor type: living related donor - Group 1 ($n=45/49,5\%$) or deceased - Group 2 ($n=46/50,5\%$).

For the survival analysis, the date of kidney transplantation was used as the starting point. Follow-up continued until death, loss to follow-up, or the end of the study (September 30, 2025), with a minimum follow-up period of 12 months.

Results. Cumulative recipient survival during the first year after transplantation was 84,2% in Group 1 vs 79,7% in Group 2 ($P=0,5789$), and 3-year survival was 81,4% vs 70,0% (log-rank: $\chi^2=1,4607$; $p=0,2268$). During the follow-up period, 20 deaths were recorded. Regardless of donation type, the main causes of recipient death were infections (45,0%) and cardiovascular diseases (30,0%).

The overall 1-year graft survival was $80,3 \pm 0,04\%$, and the 3-year - was $68,6 \pm 0,06\%$. Cumulative 1- and 3-year graft survival were 86,2% vs 74,4% ($P=0.1599$) and 74,6% vs 61,8% ($P=0.1926$), respectively of kidneys from living and deceased donors (log-rank: $\chi^2=1,0891$, $df=1$, $p=0,2967$).

Conclusions. No statistically significant differences in recipient or kidney graft survival were found according to donor type.

Key words: kidney transplantation, graft survival, transplant recipients, living donors, survival analysis.

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

© I. Shifris, N. Stepanova, L. Korol, O. Voroniak, M. Kolesnyk, 2026.

Correspondence should be addressed to Iryna Shifris: shifris777@gmail.com

Article history:

Received May 03, 2026

Received in revised form

July 14, 2026

Accepted July 16, 2026



© Шіфріс І, Степанова Н, Король Л, Вороняк О, Колесник М, 2026

УДК: 616.61-089.843-036.8-071

І. Шіфріс, Н. Степанова, Л. Король, О. Вороняк, М. Колесник

Виживаність графта та реципієнтів трансплантованої нирки залежно від типу донора: одноцентрове ретроспективне когортне дослідження

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

Резюме. Протягом останнього десятиліття спостерігається збільшення виживаності реципієнтів ТН завдяки вдосконаленню протоколів імуносупресивної терапії, хірургічних методів та подальшого післятрансплантаційного моніторингу. Проте серед головних клінічних проблем сучасної трансплантаційної нефрології в усьому світі залишаються хронічна дисфункція ТН (відторгнення трансплантата) та смерть реципієнта з функціонуючим трансплантатом. Останнє є надзвичайно важливим для України, де незважаючи на війну та пов'язані з нею проблеми, продовжується проведення трансплантації нирки.

Мета роботи: дослідити виживаність графта і реципієнтів трансплантованої нирки залежно від типу донора та проаналізувати структуру причин втрати трансплантата і смерті реципієнтів.

Методи. До ретроспективного когортного дослідження було включено 168 хворих на ХХН 5 ст, яким було проведено трансплантацію нирки (ТН) з 01.01.2021р по 01.09.2024р. Після оцінки критеріїв включення, до остаточного аналізу залучили дані 91 хворого після первинної ТН; середній вік реципієнтів становив $38,69 \pm 10,77$, чоловіків було 53 (58,24%),.

Протягом періоду спостереження аналізу піддавалися всі випадки смерті та їх причини, всі випадки втрати ТН та їх причини. Аналіз проведено як для когорти в цілому, так і залежно від типу донорського органу (живого родинного – Група 1 або посмертного донору – Група 2). До групи 1 увійшло 45/49,5% реципієнтів ТН, до групи 2 – 46/50,5%. При проведенні аналізу виживаності за вихідну точку спостереження взято дату проведення трансплантації нирки. Спостереження здійснювалось до моменту смерті, втрати зв'язку з пацієнтом, закінчення дослідження (30.09.2025), але не менш ніж 12 місяців.

Результати. Кумулятивна виживаність реципієнтів протягом першого року після трансплантації в групах порівняння становила, відповідно, 84,2% проти 79,7% ($P=0,5789$), протягом 3-х років – 81,4% проти 70,0% ($P=0,2078$). Виживаність реципієнтів протягом першого року після трансплантації складала 84,2% проти 79,7% ($P=0,5789$), протягом 3-х років – 81,4% проти 70,0% ($P=0,2078$) при проведенні трансплантації від родинного та посмертного донорів, відповідно ($\chi^2=1,4607$, $df=1$, $p=0,2268$).

Протягом терміну спостереження констатовано 20 випадків смерті. Незалежно від типу донорської, основними причинами смерті реципієнтів ТН були інфекції (45% випадків) та серцево-судинні захворювання (30% випадків).

Однорічна виживаність ТН складала $80,3 \pm 0,04\%$, трирічна – $68,6 \pm 0,06\%$. Кумулятивна одно- та трирічна виживаність трансплантата складала 86,2% проти 74,4% ($P=0,1599$) та 74,6% проти 61,8% ($P=0,1926$) у разі трансплантації від родинного та посмертного донорів, відповідно ($\chi^2=1,0891$, $df=1$, $p=0,2967$).

Висновки. Не встановлено достовірних відмінностей виживаності реципієнтів та трансплантата нирки залежно від типу донорського органу.

Ключові слова: трансплантація нирки, виживання трансплантата, реципієнти трансплантатів, живі донори, аналіз виживаності.

Вступ. Трансплантація нирки є «золотим стандартом» лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) 5 ст., оскільки забезпечує кращу довгострокову виживаність пацієнтів з функціонуючим трансплантатом, якість їх життя та є економічно ефективнішою порівняно з іншими модальностями ниркової замісної терапії (НЗТ). Тому три-

валість функціонування трансплантованої нирки (ТН), виживаність хворих з функціонуючим трансплантатом є головними критеріями оцінки ефективності трансплантаційних програм [1-3].

Впровадження сучасних методик індукційної та підтримувальної імуносупресії, удосконалення методів гістосумісності, HLA-типівання, оптимізація донорського менеджменту, розвиток технологій консервації органів та стандартизація післяопераційного спостереження дозволили значно покращити короткострокові результати трансплантації. Відповідно до рекомендацій KDIGO, ведення реципієнтів базується на індивідуалізованому підході до імуносупресивної терапії, моніторингу функції трансплантата, профілактиці інфек-

Iryna Shifris
shifris777@gmail.com

ційних ускладнень та модифікації серцево-судинних факторів ризику, що безпосередньо впливає на функціонування трансплантованої нирки та виживаність пацієнтів [3–5].

Водночас, незважаючи на істотне зменшення частоти гострого клітинного відторгнення, темпи подовження тривалості виживаності трансплантатів є значно повільнішими. Це пояснюється тим, що втрата функції ТН має мультифакторний характер і зумовлена поєднанням імунологічних та неімунологічних механізмів (хронічне антитіло-опосередковане відторгнення, нефротоксичність інгібіторів кальциневрину, ішемічно-реперфузійне ушкодження, відстрочена функція трансплантата, рецидив первинного захворювання нирок, інфекційні ускладнення, серцево-судинні захворювання та злоякісні новоутворення), які призводять до втрати ТН [4].

У фундаментальному дослідженні Hariharan S. et al. показано, що однорічна виживаність ТН у більшості центрів перевищує 90–95%, основними причинами втрати графта після першого року є хронічне антитіло-опосередковане відторгнення, смерть реципієнта з функціонуючим трансплантатом та прогресуюча хронічна дисфункція алотрансплантата [3].

За даними Scientific Registry of Transplant Recipients, аналіз 331 216 трансплантацій нирки продемонстрував поступове покращення довгострокових результатів. У найпізніших проаналізованих когортах однорічна виживаність трансплантатів від живих і померлих донорів становила 97,8% та 94,3%, а п'ятирічна – 86,5% та 76,3% відповідно [6].

Важливим фактором, що визначає результати трансплантації нирки, є тип донорського органа. Численні дослідження свідчать, що трансплантація нирки від живого донора асоціюється з кращою виживаністю як трансплантата, так і реципієнта порівняно з трансплантацією від померлого донора. Це пояснюється коротшим часом холодової ішемії, можливістю проведення ретельного передопераційного обстеження донора та реципієнта, кращою якістю донорського органа, меншою частотою відстроченої функції трансплантата та нижчим ризиком ішемічно-реперфузійного пошкодження. Переваги трансплантації від живого донора порівняно з трансплантацією від померлого демонструють і дані найбільших міжнародних трансплантаційних реєстрів [3, 7–12].

Рівень трансплантації нирки у 2022 році в країнах Європи складав 40,0 на 1 мільйон населення, переважна більшість – це трансплантації від померлого донора (66%). При цьому 5-річна глобальна виживаність реципієнтів ТН складала 95% та 92%, виживаність графта – 87% та 81% при проведенні трансплантації від живих та померлих донорів, відповідно [10, 13, 14].

Структура та частота смерті реципієнтів із функціонуючим трансплантатом, за даними наукових досліджень та реєстрів (ERA, USRDS і т.д.), мають чітку хронологічну залежність від часу, що минув після операції [15–17]. Найвищим ризик смерті є у перший рік після проведення трансплантації, провідною причиною смерті є гострі інфекційні ускладнення та сепсис, на які припадає до 30% усіх випадків смерті [15, 17]. Одночасно у перші 12 місяців фіксується і критичний пік фатальних кардіоваскулярних подій: ризик розвитку гострого інфаркту міокарда та інсульту в цей період у 2–5 разів перевищує показники загальної популяції, зумовлюючи значну частку ранніх втрат [15, 18].

У пізньому післяопераційному періоді (понад 3 роки) вектор причин смерті реципієнтів ТН кардинально змінюється. Провідне місце у структурі смертності належить серцево-судинним захворюванням, які є причиною смерті 25–38% пацієнтів. У середньо- та довгостроковій перспективі (після 3–5 років) стрімко зростає частота онкологічних захворювань, досягаючи 15–20% у структурі причин смерті. Через кумулятивний ефект тривалого пригнічення протипухлинного імунітету у пацієнтів без супутнього цукрового діабету злоякісні новоутворення за рівнем пізньої смертності починають повністю конкурувати з кардіоваскулярною патологією. Наявність таких факторів, як вік понад 65 років та тривале дотрансплантаційне лікування діалізами методами НЗТ, збільшують ризик смерті пацієнта у 2,1–3,4 раза, причому цей вплив спостерігається саме у віддаленому післятрансплантаційному періоді [5, 18–22].

Відомо про суттєвий вплив на результати ТН категорії країни за рівнем доходу відповідно до класифікації Світового банку. У країнах із низьким та середнім рівнем доходу тривалість виживання хворих з функціонуючим ТН нижча порівняно з країнами з високим рівнем доходу, що пов'язано з обмеженим доступом до сучасної імуносупресивної терапії, лабораторного моніторингу, спеціалізованого післятрансплантаційного спостереження, лікування ускладнень, що загалом визначає усі складові ТН у конкретній країні [23, 24].

Дані щодо результатів ТН в Україні є вкрай обмеженими. У зв'язку з цим аналіз власних результатів окремих трансплантаційних центрів є надзвичайно важливим для оцінки ефективності лікування та порівняння отриманих результатів із міжнародними даними.

Окремого наголосу потребує той факт, що медичні програми, в тому числі і трансплантація нирки, в Україні вже 5-й рік поспіль реалізуються під час повномасштабних воєнних дій, що збільшує ризики втрати ТН і смерті пацієнта [25].

Мета роботи: дослідити виживаність графта і реципієнтів трансплантованої нирки залежно від типу донора та проаналізувати структуру причин втрати трансплантата і смерті реципієнтів.

Матеріали та методи: До когортного ретроспективного дослідження було включено 168 хворих на ХХН 5, яким було проведено трансплантацію нирки з 01.01.2021р по 01.09.2024 р. у ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України». Дослідження виконано як фрагмент науково-дослідної роботи «Визначити імунологічні, запальні та метаболічні детермінанти тривалості функціонування ниркового трансплантата та запропонувати способи його подовження» (№ державної реєстрації 0124U003704). Дизайн дослідження схвалено Комісією з етики та академічної доброчесності ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», протокол № 26/07/2024 від 26 липня 2024 року. Ретроспективний та неінтервенційний тип дослідження

дозволяв не отримувати інформовану згоду пацієнтів. У роботі використані узагальнені дані з додержанням 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>).

Критеріями включення у дослідження були: вік реципієнта ≥ 18 років, первинна трансплантація, АВО-сумісний донор, передуюче лікування діалізами методами НЗТ (ДНЗТ), наявність даних щодо передтрансплантаційної оцінки реципієнта та донора. Після оцінки критеріїв включення до остаточного аналізу залучили дані 91 хворого після первинної ТН. Схему формування досліджуваної когорти та розподілу реципієнтів за типом донора наведено на рисунку 1.

Схема формування досліджуваної когорти

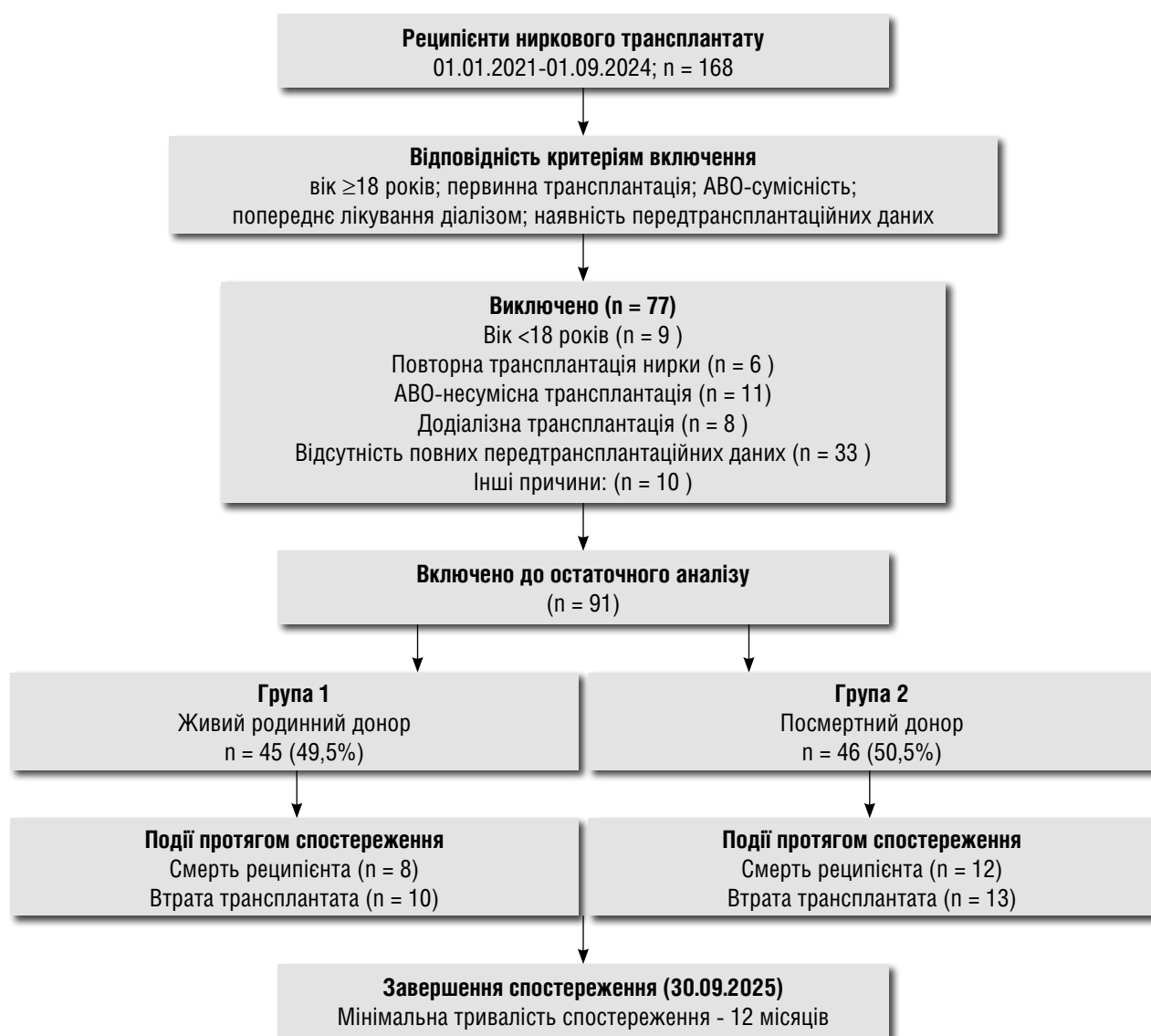


Рис. 1. Схема формування досліджуваної когорти та розподілу реципієнтів залежно від типу донора.

Загальна характеристика досліджуваної когорти надана в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна передтрансплантаційна характеристика реципієнтів ТН (n=91)

Показник	n [%]	M ± SD
Вік (роки)		38,69±10,77
Чоловіки (n,%)	53 [58,24 %]	
Тривалість лікування методами ДНЗТ (місяці)		29,36 ± 9,13
ІМТ (кг/м ²)		23,16 ± 4,72
Об'єм діурезу(мл)		651,79 ± 103,4
Альбумін (г/л)		37,10 ± 6,22
Гемоглобін (ммоль/л)		98,93 ± 12,15

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла, ДНЗТ – діалізні методи ниркової замісної терапії

Дослідження проведено на підставі аналізу наявної медичної документації (за даними історій хвороб та карт амбулаторних хворих).

Кінцевими точками дослідження були втрата функції графта та потреба в лікуванні методами ДНЗТ, смерть реципієнта ТН. Вживаність реципієнта визначали як час від трансплантації до смерті від будь-якої причини. Пацієнтів, які залишались живими на дату завершення дослідження або були втрачені для спостереження, цензурували на дату останнього доступного контакту. Втрату трансплантата визначали як необхідність повернення до діалітичної терапії.

Протягом терміну дослідження, аналізували всі причини смерті хворих з функціонуючим трансплантатом та всі причини втрати функції ТН. Аналіз проведено як для когорти в цілому, так і залежно від типу донатії: від живого родинного донора або посмертного донора. З метою оцінки впливу типу донорського органу на результати ТН пацієнтів розподілили на дві групи: група 1 (n=45/49,5%) – трансплантація від родинних донорів, група 2 (n=46/50,5%) – від посмертних донорів.

Аналіз виживаності здійснювали протягом періоду від дати ТН до смерті хворого, втрати зв'язку з ним або у зв'язку із закінченням дослідження (30.09.2025), але не менше ніж 12 місяців з моменту виконання трансплантації.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми «MedCalc», Ostend, Belgium (версія 19.3 індивідуальна ліцензія

з постійним оновленням) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл [26].

За умов нормального розподілу дані надані як середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD) або медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q25; Q75] - у разі розподілу, що відрізняється від нормального.

Показники якісних ознак наведено у вигляді абсолютних і відносних частот. Достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U- критерієм Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального), критерій χ^2 . Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію χ^2 МакНемара. Усі тести були двосторонніми, для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими у разі $P < 0,05$ [27].

Криві виживаності будували за методом Каплан-Мейєра, для порівняння кривих виживаності застосовували лог-ранговий критерій.

Результати. Аналіз демографічних та лабораторних показників продемонстрував, що реципієнти трансплантатів від посмертних донорів були старшими, ніж реципієнти трансплантатів від живих родинних донорів ($42,73 \pm 11,09$ проти $36,34 \pm 10,46$ року; $p = 0,0058$). За іншими наведеними передтрансплантаційними характеристиками статистично значущих міжгрупових відмінностей не виявлено (табл. 2).

Таблиця 2

Передтрансплантаційна характеристика реципієнтів ТН в групах порівняння на момент включення в дослідження

Показник	Група 1 (n=45)	Група 2 (n=46)	P
Демографічні та антропометричні параметри			
Вік, роки	36,34 ± 10,46	42,73 ± 11,09	0,0058
Чоловіча стать, n [%]	28/62,22	25/54,35	0,4491
ІМТ, кг/м ²	25,22 ± 3,42	23,64 ± 5,06	0,0851

Продовження таблиці 2

Показник	Група 1 (n=45)	Група 2 (n=46)	P
Лабораторні показники			
Альбумін, г/л	37,84 ± 6,26	35,42 ± 6,12	0,0655
Гемоглобін, ммоль/л	96,80 ± 11,40	101,12 ± 12,65	0,0907
Причина ХХН			
Гломерулонефрит, n (%)	23/51,11	21/45,65	0,6043
Цукровий діабет, n (%)	8/17,78	5/10,87	0,3490
ВВРСС, n (%)	8/17,78	10/21,74	0,6373
Інші/Причина не відома, n (%)	6/13,33	10/21,74	0,2947
Інші показники			
Тривалість лікування ДНЗТ, місяці	27,62 ± 8,34	31,26 ± 9,78	0,0583
Об'єм діурезу, мл	589,00 [485,60;692,40]	746,00 [642,0; 849,4]	0,0830

Примітки. ІМТ – індекс маси тіла, ДНЗТ – діалізні методи ниркової замісної терапії, ВВРСС – вроджені вади розвитку сечової системи

Протягом часу, що підлягав аналізу, 3-м пацієнтам було проведено повторну трансплантацію (ретрансплантацію) нирки, з 2-ма пацієнтами втрачено зв'язок, 20 хворих померли. У структурі причин смерті провідними були інфекції та ССЗ

(75% усіх фатальних наслідків). Переважна більшість фатальних інфекцій (6/66,67%) сталися протягом 1-го року після трансплантації. Результати аналізу причин смертності в групах порівняння подані в таблиці 3.

Таблиця 3

Структура випадків смерті хворих на ХХН Т залежно від типу донорії

Причина смерті	Всього пацієнтів n/%	Випадки					
		Всього n/%	Група 1 (n = 8)		Група 2 (n = 12)		P
			n	%	n	%	
ССЗ	6 / 6,59	6 / 30,00	1	12,50	5	41,67	0,1741
Інфекції	9 / 9,89	9 / 45,00	3	37,50	6	50,00	0,5916
Онкологічні захворювання	1 / 1,10	1 / 5,00	0	0	1	8,33	0,4143
Інші	4 / 4,40	4 / 20,00	4	50,00	0	0	0,0076

Як демонструють дані табл. 3, питома вага померлих хворих у групі посмертних донорів (Група 2), протягом терміну спостереження, була майже в 1,5 рази вищою, ніж в групі живого родинного донору, та становила 26,09% (12 випадків) проти 17,78% (8 випадків; P = 0,1458). Загалом слід зазначити, що достовірні відмінності в групах порівняння констатовані лише для інших причин смерті, якими зумовлено 50% фатальних подій в групі 1. Серед інших причин – відсутність доступу до медичної допомоги під час активних бойових дій.

Аналіз тривалості життя пацієнтів із ТН дозволив встановити, що одно- та трирічна кумулятивна виживаність становила 81,9 ± 0,04% та 76,5 ± 0,05% відповідно (рис. 2).

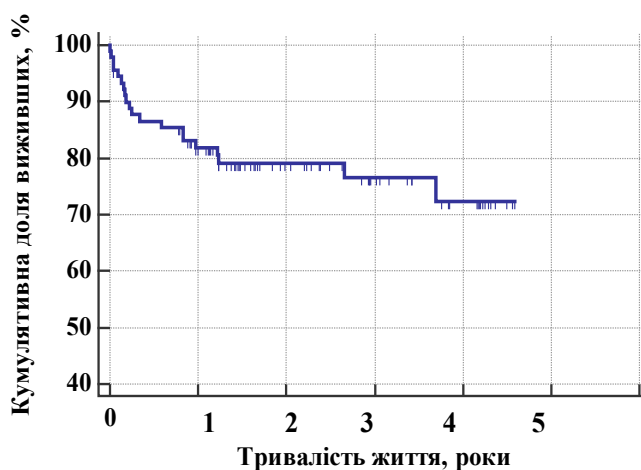


Рис. 2. Тривалість життя реципієнтів ТН.

Аналіз виживаності пацієнтів залежно від типу донорського органу (живого родинного – група 1 або посмертного донора – група 2) не встановив достовірної відмінності (рис. 3).

Кумулятивна виживаність реципієнтів протягом першого року після трансплантації в групах порівняння склала 84,2% проти 79,7% ($P = 0,5789$) при родинній та трансплантації від посмертних донорів, відповідно; протягом 3-х років – 81,4% проти 70,0% ($P = 0,2078$).

Аналіз тривалості функціонування ТН демонструє аналогічну спрямованість. Загалом, однорічна виживаність ТН становила $80,3 \pm 0,04\%$, трирічна – $68,6 \pm 0,06\%$ (рис. 4).

Подальший аналіз дозволив встановити, що виживаність графта протягом першого року становила 86,2% та 74,4% ($P = 0,1599$) у разі родинної та трансплантації від посмертних донорів, відповідно (рис. 5).

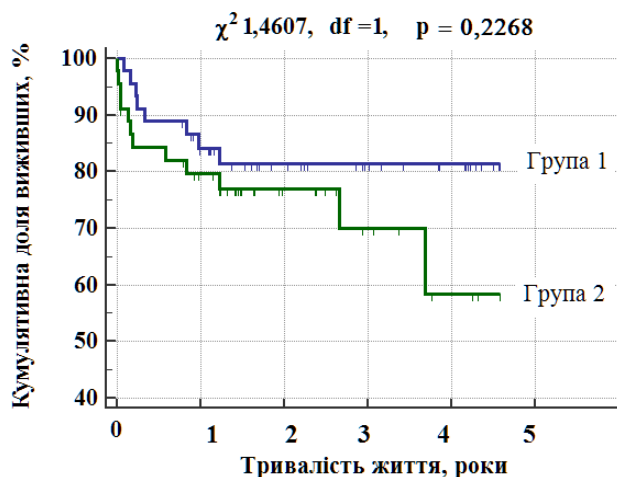


Рис. 3. Виживаність реципієнтів ТН залежно від типу донорського органу.

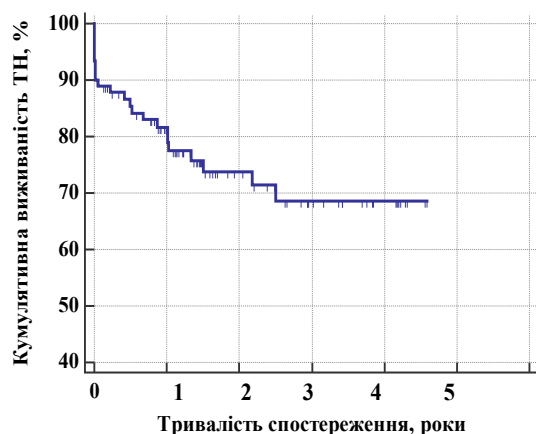


Рис. 4. Кумулятивна виживаність ТН в досліджуваній когорті.

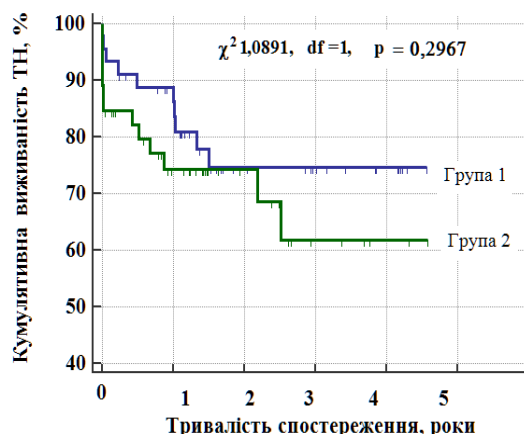


Рис. 5. Кумулятивна виживаність ТН залежно від типу донорського органу

Зазначений показник протягом 3-х років у групах становив 74,6% та 61,8% ($P = 0,1926$).

Протягом терміну спостереження, констатовано 23 (25,28%) випадки втрати трансплантата (група 1 – 10 випадків, група 2 – 13). Загалом не встановлено достовірних відмінностей частоти

втрати ТН залежно від типу донора. Майже 75,0% випадків втрати трансплантата ($n=17$) мали місце протягом першого року після ТН. В структурі причин надгостре / гостре відторгнення посідало перше місце та зумовило 39,13% випадків (табл. 4).

Таблиця 4

Структура причин втрати трансплантата залежно від типу донора

Причина втрати графта	Всього n/%	Група 1 (n=10)		Група 2 (n=13)		P
		n	%	n	%	
Надгостре/гостре відторгнення	9 / 39,13	2	20,0	7	53,86	0,1067
Інфекційні стани	6 / 26,09	2	20,0	4	30,77	0,5885
ХХН 5 ст. ТН	8 / 34,78	6	60,0	2	15,39	0,0294

Примітка: ХХН 5 ст. ТН – хронічна дисфункція трансплантата.

Гнійно-септичні ускладнення зумовили 26,1% випадків втрати трансплантата. Формування ХХН 5 ст ТН та, відповідно, потреба в лікуванні ДНЗТ, в структурі причин втрати ТН становила майже 35,0%. Переважна більшість випадків втрати трансплантата ($n = 5$) через хронічне відторгнення відбулися не в перший рік після трансплантації нирки.

Обговорення. За результатами проведеного дослідження одно- та трирічна виживаність ниркових трансплантатів становила 80,3% і 68,6%, а виживаність реципієнтів – 81,9% та 76,5%, відповідно. Вищі показники виживаності трансплантатів спостерігались після трансплантації від живого родинного донора порівняно з посмертним: 86,2% проти 74,4% через один рік та 74,6% проти 61,8% через три роки. Аналогічну спрямованість встановлено для виживаності реципієнтів: 84,2% проти 79,7% через один рік та 81,4% проти 70,0% через три роки. Проте статистично значущих відмінностей між групами не виявлено. Більшість випадків втрати трансплантата відбулась протягом першого року, а провідними причинами смерті реципієнтів були інфекції та серцево-судинні захворювання.

Отримані нами результати доповнюють наявні дані одночасною оцінкою двох основних результатів трансплантації: виживаності ниркового трансплантата та реципієнта з урахуванням типу донора і структури причин несприятливих наслідків. Наскільки нам відомо, це перше українське когортне дослідження з цієї проблеми, період спостереження в якому охопив повномасштабну війну. Його відмінністю є не лише характеристика роботи окремого трансплантаційного центру за надзвичайних умов, а й визначення часу та структури втрати трансплантатів і смерті реципієнтів.

Встановлені нами показники виживаності трансплантатів були нижчими, ніж у більшості міжнародних досліджень і трансплантаційних реєстрів [6, 10–14, 28]. За даними систематичного огляду, середня одно- та трирічна виживаність ниркових трансплантатів становила 92,5% і 85,1% відповідно [6]. Аналіз європейських даних за 1986–2015 рр. також продемонстрував істотне покращення ранньої виживаності трансплантатів, хоча подальше покращення довгострокових результатів відбувалося значно повільніше [28]. Тим не менш, безпосереднє зіставлення наших результатів з міжнародними даними є обмеженим через умови роботи під час війни, відмінності у характеристиках донорів і реципієнтів, тривалості спостереження та визначенні втрати трансплантата.

Вища виживаність трансплантатів від живих донорів, встановлена в абсолютних значеннях у нашому дослідженні, відповідає загальній спрямованості результатів попередніх робіт. За даними метааналізу F. Foroutan зі співавторами, використання нирки від посмертного донора асоціювалось з підвищенням ризику втрати трансплантата протягом першого року (HR 1,54; 95% ДІ 1,32–1,82)

[29]. У британському національному когортному дослідженні, що охопило 10915 трансплантацій, трансплантація від живого донора асоціювалась зі зниженням п'ятирічного ризику втрати трансплантата на 6,03%, незалежно від інших факторів [30].

Відсутність статистично значущих відмінностей у нашому дослідженні не свідчить про еквівалентність результатів трансплантації від живих і посмертних донорів. Невелика чисельність груп та обмежена кількість зареєстрованих подій можуть впливати на статистичний результат аналізу. Крім того, реципієнти нирок від посмертних донорів були старшими, що могло впливати як на виживаність трансплантата, так і на виживаність пацієнтів.

Протягом періоду спостереження зареєстровано 23 випадки втрати трансплантата, 17 з яких діагностовано протягом першого року. Найбільшу частку становили випадки надгострого або гострого відторгнення (39,13%). Інфекційні ускладнення спричинили 26,09% втрат; ще 34,78% випадків були асоційовані з хронічною дисфункцією трансплантата та поверненням до діалізоної терапії. Отримані дані узгоджуються з результатами M.G.H. Betjes зі співавторами, які визначили відторгнення однією з провідних причин втрати ниркового трансплантата [31]. До того ж, автори продемонстрували, що структура причин змінюється залежно від віку реципієнта і часу після трансплантації, а остаточна втрата трансплантата нерідко є наслідком поєднання кількох послідовних несприятливих подій.

Значна частка втрати трансплантата протягом першого року свідчить про необхідність ретельного спостереження саме в ранньому посттрансплантаційному періоді. Однак ретроспективний дизайн не дозволяє визначити, якою мірою ранні втрати були асоційовані з імунологічним ризиком, характеристиками донорського органа, тривалістю холодової ішемії, відстроченою функцією трансплантата, режимом імуносупресії або доступністю своєчасної діагностики та лікування. Тому отримані результати слід розглядати як підставу для подальшого детального аналізу ранніх несприятливих наслідків.

Протягом спостереження померли 20 реципієнтів. Інфекції становили 45,0% усіх причин смерті, тоді як серцево-судинні захворювання – 30,0%. Така структура загалом відповідає результатам попередніх досліджень. У дослідженні за участі понад 10000 реципієнтів ниркових трансплантатів інфекційні ускладнення спричинили 34% усіх смертей, причому більшість з них відбулась протягом першого року [17]. За даними F. Villanego зі співавторами, основними причинами смерті реципієнтів з функціонуючим трансплантатом були серцево-судинні захворювання, інфекції та злоякісні новоутворення [15]. Відмінності у співвідношенні причин смерті між дослідженнями можуть залежати від тривалості спостереження, віку і коморбідності реципієнтів, інтенсивності імуносупресії та організації післятрансплантаційної допомоги [15, 17, 18].

Окремого значення набуває проведення дослідження в період повномасштабної війни. Порушення транспортної та медичної логістики, обмежений доступ до лабораторного моніторингу, спеціалізованої допомоги й імуносупресивних лікарських засобів ускладнюють посттрансплантаційне спостереження [25, 32]. Водночас дослідження не включало довоєнної групи порівняння та індивідуальної оцінки пов'язаних з війною чинників, що характеризує результати трансплантаційної програми, яка продовжувала функціонувати за цих умов в одному центрі.

Наше дослідження має кілька обмежень. Ретроспективний одноцентровий дизайн, невелика чисельність вибірки, обмежена кількість подій та різна тривалість спостереження обмежують статистичну потужність дослідження та можливість узагальнення отриманих даних. Крім того, реципієнти нирок від посмертних донорів були старшими, однак скоригований аналіз з урахуванням віку та інших чинників, які могли впливати на виживаність, не проводився.

Висновки:

1. Одно- та трирічна виживаність трансплантованої нирки у досліджуваній когорті становила 80,3% і 68,6%, а виживаність реципієнтів – 81,9% і 76,5%, відповідно.
2. Показники виживаності трансплантатів і реципієнтів були чисельно вищими після трансплантації від живого родинного донора порівняно з посмертним донором, однак статистично значущих відмінностей між групами не встановлено.
3. Більшість випадків втрати трансплантата (75%) відбулись протягом першого року після трансплантації. Основними причинами були надгостре або гостре відторгнення (39,13%), хронічна дисфункція трансплантата з поверненням до діалітичної терапії (34,78%) та інфекційні ускладнення (26,09%).
4. Незалежно від типу донора в структурі смертності реципієнтів ТН основними причинами були інфекції (45%) та ССЗ (30%).

Література

1. Mohsin B, Alsayegh L, Alqurashi B, Mirajullah W, Zabani NA, Hefni L, et al. Graft and patient-associated outcomes for deceased donor kidney transplant as a re-transplant: a ten-year experience from a tertiary care center. *Open J Nephrol.* 2025;15(4):574-587. doi: 10.4236/ojneph.2025.154053.
2. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2093-2109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x.
3. Hariharan S, Israni AK, Danovitch GM. Long-term survival after kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2021;385(8):729-743. doi: 10.1056/NEJMra2014530.
4. Kolesnyk MO, et al. Fundamentals of transplant nephrology. Kyiv: Poligraf Plus; 2025. 250 p. ISBN 978-617-7903-27-6. [In Ukrainian].
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 3):S1-S157. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.

5. Окремого вивчення потребує зв'язок обмежень доступу до медичної допомоги під час війни з виживаністю трансплантатів і реципієнтів.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження виконано в межах планової науково-дослідної роботи «Визначити імунологічні, запальні та метаболічні детермінанти тривалості функціонування ниркового трансплантата та запропонувати способи його подовження» (номер державної реєстрації 0124U003704). Окремого фінансування для проведення цього дослідження та підготовки рукопису автори не отримували.

Етичне схвалення. Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Комісією з етики та академічної доброчесності ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України» (протокол № 26/07/2024 від 26.07.2024 року).

Доступність даних. Знеособлені дані, що підтверджують результати цього дослідження, можуть бути надані відповідальним автором на обґрунтований запит.

Інформація про внесок кожного учасника.

Ірина Шіфріс: концептуалізація, методологія, проведення дослідження, курація даних, формальний аналіз, узагальнення результатів, візуалізація, написання первинного варіанта рукопису;

Наталія Степанова: формальний аналіз, візуалізація, рецензування та редагування рукопису;

Леся Король: методологія, валідація результатів, рецензування та редагування рукопису;

Олексій Вороняк: проведення клінічної частини дослідження, курація клінічних даних, редагування рукопису;

Микола Колесник: концептуалізація, наукове керівництво, адміністрування проєкту, рецензування та редагування рукопису.

6. Poggio ED, Augustine JJ, Arrigain S, Brennan DC, Schold JD. Long-term kidney transplant graft survival: making progress when most needed. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2824-2832. doi: 10.1111/ajt.16463.
7. Zhang H, Wei Y, Liu L, Li J, Deng R, Xiong Y, et al. Different risk factors for graft survival between living-related and deceased donor kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2018;50(8):2416-2420. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.047.
8. Milwid TG, Fabian J, Adam A. The impact of deceased versus living donor graft status on kidney transplant outcomes: a Johannesburg single-center 48 years experience of 1685 patients. *Curr Urol*. 2024;18(4):336-341. doi: 10.1097/CU9.0000000000000041.
9. Bellini MI, Nozdrin M, Pengel LHH, Knight S, Papalois V. How good is a living donor? Systematic review and meta-analysis of the effect of donor demographics on post kidney transplant outcomes. *J Nephrol*. 2022;35(3):807-820. doi: 10.1007/s40620-021-01231-7.
10. Boenink R, Bonthuis M, Boerstra BA, Astley ME, Montez de Sousa IR, Helve J, et al. The ERA Registry Annual Report 2022: epidemiology of kidney replacement therapy in Europe, with a focus on sex comparisons. *Clin Kidney J*. 2025;18(2):sfae405. doi: 10.1093/ckj/sfae405.
11. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Ishani A, Israni A, Ku E, et al. US Renal Data System 2022 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(3 Suppl 1):A8-A11. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.12.001.
12. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. ANZDATA 46th Annual Report 2023: data to 2022 [Internet]. Adelaide: ANZDATA Registry; 2023. Available from: <https://anzorrg.org.au/reports/anzdata-46th-annual-report-2023-data-to-2022>.
13. Organización Nacional de Trasplantes. Donation and transplantation activity in Spain, 2021 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022 [cited 2024 Jun 20]. Available from: ONT activity reports.
14. Beviá-Romero Á, Quereda-Flores F, Díaz-Carnicero J, Gómez-Palomo F, Ramos-Cebrián M, Espinosa-Vañó J, et al. Kidney transplant: survival analysis and prognostic factors after 10 years of follow-up. *Mathematics*. 2023;11(7):1640. doi: 10.3390/math11071640.
15. Villanego F, Vigara LA, López V, de Gracia MC, Rodríguez-Benot A, Bernal G, et al. Changes over time in the causes of death with a functioning graft in kidney transplantation recipients. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2023;43(1):91-101. doi: 10.1016/j.nefro.2023.05.013.
16. United States Renal Data System. 2024 USRDS Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. Chapter 7: Kidney transplantation [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2024. Available from: 2024 USRDS Kidney Transplant chapter.
17. Ferreira FCR, Cristelli MP, Paula MI, Proença H, Felipe CR, Tedesco-Silva H, et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center. *J Nephrol*. 2017;30(4):601-606. doi: 10.1007/s40620-017-0379-9.
18. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after kidney transplantation: an analysis by era and time post-transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(12):2887-2899. doi: 10.1681/ASN.2020050566.
19. Riella LV. Understanding the causes of mortality post-transplantation: there is more than meets the eye. *J Bras Nefrol*. 2018;40(2):102-104. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0002-0003.
20. Andersson C, Hansen D, Sørensen SS, McGrath M, McCausland FR, Torp-Pedersen C, et al. Long-term cardiovascular events, graft failure, and mortality in kidney transplant recipients. *Eur J Intern Med*. 2024;121:109-113. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.026.
21. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayer WC, et al. Trends in the causes of death among kidney transplant recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol*. 2018;48(6):472-481. doi: 10.1159/000495081.
22. Babich T, Daitch V, Leibovici L, Green H, Turjeman A. Life expectancy after kidney transplantation in a population-based retrospective cohort. *Sci Rep*. 2026;16(1):6310. doi: 10.1038/s41598-026-37536-5.
23. García-García G, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Nefrologia*. 2012;32(1):1-6. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.11333.
24. Adjepong-Tandoh EK. Advancing kidney transplantation in developing countries. In: *Advances in kidney transplantation* [Internet]. London: IntechOpen; 2025. doi: 10.5772/intechopen.1006699.
25. Kolesnyk M, Dudar I, Stepanova N, Novakivskyy V, Honchar Y, Krasyuk E, et al. Recommendations of the Ukrainian Renal Disaster Relief Committee of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists regarding medical care to kidney disease patients during the war. *Ukr J Nephrol Dial*. 2022;3(75):3-12. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.01.

26. MedCalc Software Ltd. MedCalc Statistical Software, version 19.3 [computer software]. Ostend: MedCalc Software Ltd; 2020. Available from: <https://www.medcalc.org>.
27. Antomonov MYu. Mathematical processing and analysis of biomedical data. 2nd ed. Kyiv: Medinform; 2018. 579 p. [In Russian].
28. Murray J, Luke A, Wallace D, Callaghan C, Sharples LD. Comparison of outcomes after living and deceased donor kidney transplantation: UK national cohort study. *Br J Surg*. 2025;112(8):znaf162. doi: 10.1093/bjs/znaf162.
29. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Death within the first year after kidney transplantation: an observational cohort study. *Transpl Int*. 2014;27(3):262-270. doi: 10.1111/tri.12218.
30. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388-399. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
31. Betjes MGH, Roelen DL, van Agteren M, Kal-van Gestel J. Causes of kidney graft failure in a cohort of recipients with a very long-time follow-up after transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:842419. doi: 10.3389/fmed.2022.842419.
32. Kolesnyk M, Dudar I, Stepanova N, Loboda O, Shifris I, Honchar Y, et al. One year of the full-scale war in Ukraine and kidney replacement therapy: where do we stand now? A brief report of the Ukrainian Renal Disaster Relief Committee of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists. *Ukr J Nephrol Dial*. 2023;1(77):3-8. doi:10.31450/ukrjnd.1(77).2023.01.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research article

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

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

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

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

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

³Private Medical Practice, Warsaw, Poland

Citation:

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

Article history:

Received June 01, 2026

Received in revised form

July 13, 2026

Accepted July 14, 2026

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

³Приватна медична практика, Варшава, Польща

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

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

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

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

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

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

Oleksandr Susla
oleksandrsusla@ukr.net

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

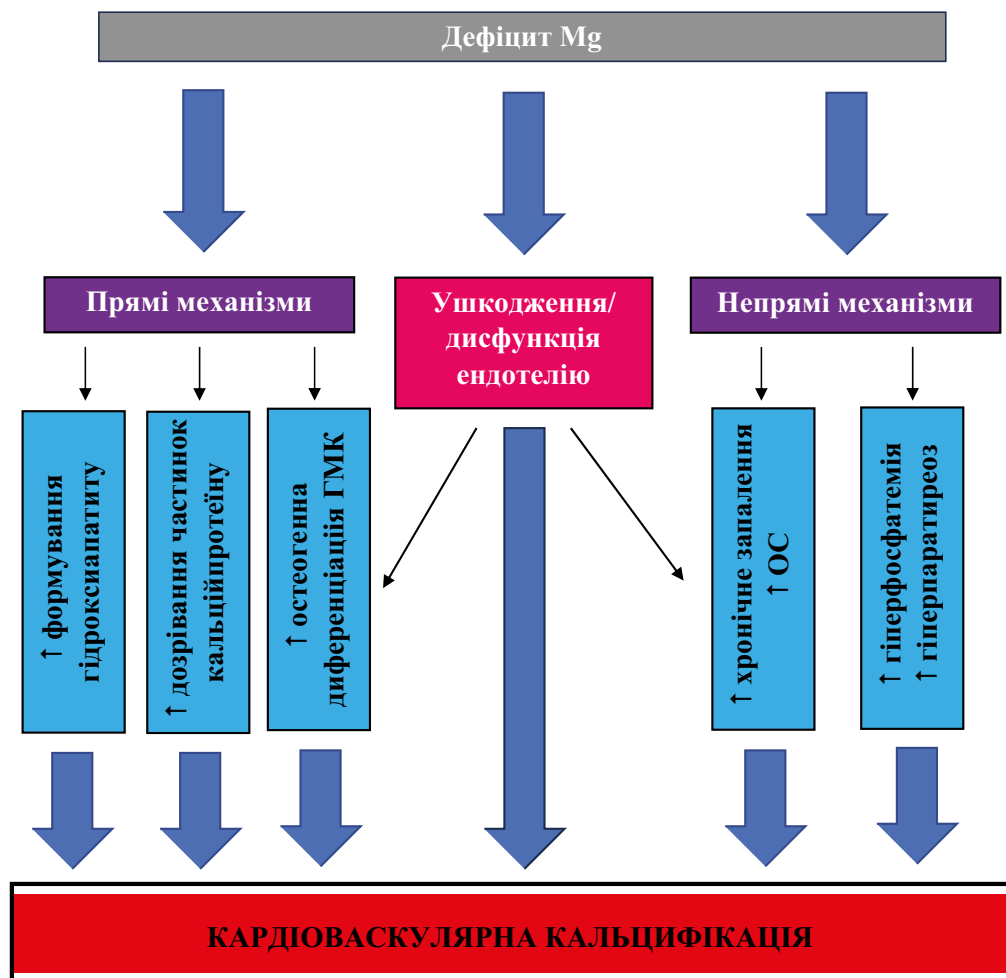


Рис. 1. Потенційна роль дефіциту Mg у механізмах кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблиця 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

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

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

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

Інформація про внесок кожного учасника:

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

М. Швед: редагування рукопису, рецензування рукопису;

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

І. Якубишина: пошук літератури, аналіз даних;

О. Сидоренко: пошук літератури, підготовка рукопису;

О. Первозванська: пошук літератури, аналіз даних;

О. Зінько: літературне редагування рукопису;

Л. Логойда: коригування тексту, рецензування рукопису.

Усі автори погодили фінальну версію рукопису.

Література (References):

1. *Zaslow SZ, Oliveira-Paula GH, Chen W.* Magnesium and Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Current Insights. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1155. doi: 10.3390/ijms25021155.
2. *Vermeulen EA, Vervloet MG.* Magnesium Administration in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2023;15(3):547. doi: 10.3390/nut15030547.
3. *Sakaguchi Y.* The emerging role of magnesium in CKD. *Clin Exp Nephrol.* 2022;26(5):379-384. doi: 10.1007/s10157-022-02182-4.
4. *Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Kragelund C, Svensson M, Hashemi B, et al.* The Effect of Magnesium Supplementation on Vascular Calcification in CKD: A Randomized Clinical Trial (MAGiCAL-CKD). *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(5):886-894. doi: 10.1681/ASN.0000000000000092.
5. *Liu H, Wang R.* Associations between the serum magnesium and all-cause or cardiovascular mortality in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(45):e27486. doi: 10.1097/MD.00000000000027486.
6. *Sadeghpour M, Bejani A, Kupaei MH, Majd SJA, Najafi A, Fakhari S, et al.* Unraveling the Mechanisms of Magnesium Supplementation in Alleviating Chronic Kidney Disease Complications and Progression: Balancing Risks and Benefits. *Biol Trace Elem Res.* 2025;203(5):2539-2549. doi: 10.1007/s12011-024-04368-1.
7. *Nielsen FH.* The Role of Dietary Magnesium in Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2024;16(23):4223. doi: 10.3390/nut16234223.
8. *Ter Braake AD, Eelderink C, Zeper LW, Pasch A, Bakker S, de Borst M, et al.* Calciprotein particle inhibition explains magnesium-mediated protection against vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(5):765-773. doi: 10.1093/ndt/gfz190.
9. *Neyra JA, Katz R, Kritchevsky S, Ix JH, Shlipak MG, Newman AB, et al.* Relationship between magnesium intake and decline in kidney function, incident chronic kidney disease and incident cardiovascular disease. *Clin Kidney J.* 2025;18(6):sfaf144. doi: 10.1093/ckj/sfaf144.
10. *Huang C-Y, Yang C-C, Hung K-C, Jiang M-Y, Huang Y-T, Hwang J-C, et al.* Association between hypomagnesemia and mortality among dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2022;10:e14203. doi: 10.7717/peerj.14203.
11. *Floege J.* Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? *J Nephrol.* 2015;28:269-277. doi: 10.1007/s40620-014-0140-6.
12. *Tsai S, Li Y, Wu X.* Serum magnesium level and cardiac valve calcification in hemodialysis patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):610. doi: 10.1186/s12872-023-03662-5.
13. *Xiong Y, Yu Y, Su B.* Regulatory effects of nutritional and metabolic disorders on vascular calcification in chronic kidney disease: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023;11(11):384. doi: 10.21037/atm-22-5358.
14. *Xu C, Smith ER, Tjong MK, Ruderman I, Toussaint ND.* Interventions To Attenuate Vascular Calcification Progression in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(5):1011-1032. doi: 10.1681/ASN.2021101327.

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

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

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



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research article

M. Kolesnyk¹, L. Korol¹, I. Shuba²

doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.11

Models for screening and prediction of chronic kidney disease progression

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

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

Citation:

Kolesnyk M, Korol L, Shuba I. Models for screening and prediction of chronic kidney disease progression. Ukr J Nephrol Dialys. 2026;3(91):104-122. doi: 10.31450/ukrjnd.3(91).2026.11.

Article history:

Received June 17, 2026

Received in revised form
July 30, 2026

Accepted August 01, 2026

Abstract. *The course of chronic kidney disease (CKD) in its early stages is typically asymptomatic; therefore, in a significant proportion of patients, the disease is diagnosed incidentally or when clinical manifestations (hypertension, edema, etc.) appear. The current approach to risk stratification, diagnosis, and progression in CKD is based on analyzing the relationship between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria (primarily the albumin-to-creatinine ratio, ACR) using validated calculators. This study evaluated calculators for determining the probability of developing CKD (SCORED, QKidney, CKD-PC Incident CKD Risk) and its progression (Kidney Failure Risk Equation, KFRE). It was demonstrated that the most clinically useful sequence is as follows: risk-based selection of patients for testing, confirmation of CKD presence based on eGFR and ACR, and assessment of the rate of progression in patients with G3–G5 CKD using KFRE. A practical algorithm for the use of these tools by family physicians and nephrologists is proposed.*

Keywords: renal insufficiency, chronic, glomerular filtration rate, albuminuria, clinical decision rules.

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

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

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



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

УДК: 616.61-036.12-07/-08

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

Моделі скринінгу та прогнозу прогресування хронічної хвороби нирок

¹Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна²Навчально-науковий інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Резюме. *Перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН) на ранніх стадіях, як правило, безсимптомний, тому у значної частки пацієнтів хвороба діагностується інцидентально або у разі появи клінічних проявів (гіпертензія, набряки і т.п.). Сучасний підхід до стратифікації ризиків, діагностики, оцінки прогресування ХХН базується на аналізі співвідношення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) та альбумінурії (передусім співвідношення альбумін-креатинін, ACR) з використанням валідованих калькуляторів. У роботі оцінені калькулятори для встановлення імовірності формування ХХН (SCORED, QKidney, CKD-PC Incident CKD Risk) та її прогресування (Kidney Failure Risk Equation, KFRE).*

Продemonстровано, що найбільш клінічно корисною є послідовність: ризик-орієнтований відбір пацієнтів для тестування, підтвердження наявності ХХН за eGFR та ACR, оцінка темпу прогресування у хворих на ХХН G3-G5 за KFRE. Запропоновано практичний алгоритм застосування цих інструментів для сімейних лікарів та лікарів-нефрологів.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок; скринінг; швидкість клубочкової фільтрації; альбумінурія; клінічні алгоритми.*

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) має швидкий темп зростання розповсюдженості з високим ризиком серцево-судинних ускладнень та передчасної смертності. ХХН є глобальною медико-соціальною проблемою [1-3]. Для покращення ситуації необхідне запровадження валідованих методик ризику виникнення, діагностики та оцінки швидкості прогресування ХХН. Очевидно, що вирішення цих завдань можливе через застосування прогностичних моделей із залученням цифрових технологій, у тому числі штучного інтелекту (ШІ) з використання даних електронних медичних карток (ЕМК).

Мета статті. Проаналізувати сучасні дані щодо використання цифрових технологій скринінгу пацієнтів на ХХН та моделей оцінки прогресування і запропонувати практичний алгоритм валідованих інструментів для сімейних лікарів та лікарів-нефрологів.

Методологія пошуку та відбору джерел

Дизайн дослідження. Це дослідження включало аналіз наукової інформації, публікацій, наукових джерел щодо використання прогностичних моделей, калькуляторів, індексів, шкал, коефіцієнтів скринінгу, ризиків, виникнення та оцінки прогресування ХХН. Методологія базується на

принципах PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Пошук здійснювався у міжнародних наукових базах: PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science Core Collection, Cochrane Library та Google Scholar. Використані типи джерел і платформи: офіційні настанови та сторінки рекомендацій: KDIGO (CKD Guideline 2024) [4], NICE NG203 [5]; матеріали первинних досліджень, що включали розробку та валідацію моделей; систематичні огляди, дані клінічних випробувань та дослідження з зовнішніх валідацій [6, 7].

Додатково виконували ручний пошук ключових статей та настанов. Для пошуку були використані такі ключові слова «chronic kidney disease, calculator, model, index, ratio, scale, coefficient, screening, prediction, risk of onset, progression, predictor, kidney failure, kidney damage». Пошук виконано в інтервалі 1995–2026. До пошуку попередньо було включено 4271 джерел, для проміжного аналізу використано 2455 джерел, для остаточного аналізу включено 60 джерел.

Критерії включення моделей до аналізу: чітко визначена мета (ризик виникнення, діагностика та прогноз прогресування ХХН). Визначені вхідні змінні, вихідні результати та горизонти прогнозу. Наявні показники дискримінації чи калібрування, прогностична цінність, зовнішня валідація в іншій когорті чи країні.

Критерії виключення: педіатричні рівняння швидкості клубочкової фільтрації (eGFR), специфічні «донорські» калькулятори, моделі з відсутніми даними щодо валідації або без описаного виходу/формули у доступному першоджерелі.

Mykola Kolesnyk
director@inephrology.kiev.ua

У межах «аналізу даних» виділяли декілька завдань:

- прогноз виникнення ХХН у майбутньому (incident CKD)
- скринінг/діагностика ХХН (prevalent CKD)
- прогноз прогресування до ХХН 5 стадії.

Результати дослідження. На сьогодні скринінг ХХН у клінічній практиці охоплює щонайменше три групи моделей. Перша — це моделі (з калькуляторами) функції нирок, що перетворюють лабораторні дані на показники діагностики та стадіювання ХХН. Друга — ризик-калькулятори, шкали, нормограми або опитувальники, що допомагають виділити осіб, яких доцільно протестувати першочергово. Третя — моделі з калькуляторами прогресування, котрі оцінюють ймовірність формування ХХН 5 стадії впродовж найближчих 2–5 років і впливають на тактику направлення, частоту моніторингу та час початку підготовки до нирково-замісної терапії (НЗТ). Отже, скринінгові моделі та калькулятори дозволяють визначити, кого слід тестувати, як часто повторювати обстеження і які діяти після первинного негативного або сумнівно-го результату. Вони особливо корисні в первинній

ланці медичної допомоги, де реальні можливості масового лабораторного скринінгу обмежені часом, бюджетом та складнощами маршрутизації пацієнтів [7, 8].

На сьогодні моделі виявлення ХХН поєднують оцінку функції нирок (eGFR) та наявність ознак пошкодження нирок. У 2024 році KDIGO оновила клінічні рекомендації з оцінки та ведення ХХН і ще раз підкреслила, що для людей із ризиком ХХН базовим підходом є одночасне визначення альбумінурії та оцінка eGFR. Цей підхід є ядром сучасних міжнародних настанов і основою скринінгу/моніторингу пацієнтів з ХХН [3, 4]. Найпопулярнішим і найважливішим «калькулятором скринінгу» ХХН є eGFR-калькулятор [9]. Калькулятори eGFR (Рис.1) ґрунтуються на рівнянні CKD-EPI 2021 [10, 11]. Їхнє клінічне значення не обмежується «числом eGFR»: при введенні показника співвідношення альбумін/креатинін в сечі (uACR) вони дозволяють одразу інтерпретувати категорію ризику, а також підкреслюють, що eGFR <60 мл/хв/1,73 м² або uACR ≥30 мг/г мають зберігатися щонайменше 3 місяці для встановлення діагнозу ХХН. eGFR є основою для класифікації G-категорій ХХН та багатьох прогностичних моделей [12, 13, 14].



Рівняння креатиніну СКД-EPI (2021)

Виражається одним рівнянням:

$$\text{pШКФ}_{\text{cr}} = 142 \times \min(S_{\text{cr}}/k, 1)^a \times \max(S_{\text{cr}}/k, 1)^{-1.200} \times 0.9938^{\text{Вік}} \times 1,012^{\text{[якщо жінка]}}$$

Де:

S_{cr} = стандартизований рівень креатиніну сироватки крові в мг/дл

$k = 0,7$ (самки) або $0,9$ (самці)

$a = -0,241$ (жінка) або $-0,302$ (чоловіча)

$\min(S_{\text{cr}}/k, 1)$ - це мінімум S_{cr}/k або 1,0

$\max(S_{\text{cr}}/k, 1)$ - це максимум S_{cr}/k або 1,0

Вік (роки)

Рівняння креатинін-цистатин при СКД-EPI

$$\text{pШКФ}_{\text{cr-cys}} = 135 \times \text{хв}(S_{\text{cr}}/k, 1)^a \times \max(S_{\text{cr}}/k, 1)^{-0.544} \times \text{хв}(S_{\text{cys}}/0,8, 1)^{-0.323} \times \max(S_{\text{cys}}/0,8, 1)^{-0.778} \times 0.9961^{\text{Вік}} \times 0,963^{\text{[якщо жінка]}}$$

Де:

S_{cr} = стандартизований рівень креатиніну сироватки крові в мг/дл

$k = 0,7$ (самки) або $0,9$ (самці)

$a = -0,241$ (жінка) або $-0,302$ (чоловіча)

$\min(S_{\text{cr}}/k, 1)$ - це мінімум S_{cr}/k або 1,0

$\max(S_{\text{cr}}/k, 1)$ - це максимум S_{cr}/k або 1,0

S_{cys} = стандартизований рівень цистатин С у сироватці крові в мг/л

Вік (роки)

Рис 1. Типи калькуляторів eGFR на сайтах. <https://www.binasss.sa.cr/novi/31.pdf>, https://www.kidney.org/professionals/gfr_calculator [9, 12]

Вхідні дані калькуляторів: креатинін сироватки (і за потреби — цистатин С), вік, стать (деякі рівняння також включають «расу»; сучасні підходи переходять на race-free варіанти). Діагностичні обмеження даних калькуляторів: чутливі до похибок креатиніну (м'язова маса, харчування, лабораторна стандартизація), тому важливі повторні виміри та уніфікована лабораторна методика [7].

Співвідношення альбумін/креатинін сечі (uACR) використовується для кількісної оцінки альбумінурії — іншого предиктору прогресування ХХН і серцево-судинного ризику, а також ключового компонента G×A стратифікації [3] та інших прогностичних моделей [11]. Показник uACR слід визначати в межах одного «актуального» часового періоду з eGFR.

KDIGO G×A (категорії GFR × категорії альбумінурії) «базова» стратифікація ризику прогресування, ускладнень та частоти спостереження пацієнтів з ХХН [4]. Вхідні дані: eGFR (категорії G1–G5) + uACR (A1–A3). Вихідний результат калькулятора дозволяє визначити категорію ризику (від низького до дуже високого) та практичну «рамку» для рішень (інтенсивність моніторингу, потреба в додатковій оцінці).

Таким чином, перевага використання цих моделей та калькуляторів полягає в тому, що вони опираються на рутинні, відносно дешеві та добре стандартизовані дослідження. Їх слабкі сторони — залежність від якості преаналітичного і аналітичного етапів. Якщо в практиці вимірюють лише креатинін без uACR, частина пацієнтів з раннім пошкодженням нирок може залишатися недооціненою. Для дорослих пацієнтів перевага надається рівнянням CKD-EPI 2021 без расового коефіцієнта. Якщо доступний цистатин С, то рекомендується оцінювати категорію eGFR на основі комбінації креатиніну та цистатину С, оскільки це підвищує точність у клінічно важливих ситуаціях.

Моделі прогнозу виникнення ХХН (incident CKD)

Проблема інцидентної ХХН полягає в тому, що значна частина пацієнтів не має симптомів на ранніх етапах розвитку хвороби. Через це вона часто діагностується вже на стадії помірного або значного зниження eGFR. Саме тому в останні роки зростає роль прогностичних моделей, що дозволяють не лише встановити факт ХХН, а й оцінити ризик її виникнення в майбутньому, швидкість прогресування та потребу в НЗТ. У міжнародних настановах скринінг ХХН орієнтований насамперед на групи ризику: пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), артеріальною гіпертензією (АГ), серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), ожирінням, сімейним анамнезом хвороб нирок, аутоімунними захворю-

ваннями, тривалим прийомом нефротоксичних препаратів, а також осіб старшого віку [4, 13, 14].

Для прогнозування ризику виникнення інцидентної ХХН у загальній популяції описано кілька підходів: скринінгову анкету SCORED, популяційний калькулятор QKidney®, а також міжнародні рівняння ризику CKD Prognosis Consortium. Ці інструменти спрямовані на ранню ідентифікацію осіб із підвищеним ризиком розвитку ХХН до появи клінічно значущого зниження функції нирок [3, 6, 8].

SCORED (SCreening for Occult RENal Disease) — опитувальник/балова шкала, що використовує демографічні дані й анамнез для визначення ймовірності наявної, але досі не діагностованої ХХН у пацієнта. Це валідований інструмент скринінгу з 12 запитань. Ця модель дозволяє ідентифікувати пацієнтів (переважно eGFR <60) на основі демографічних та медичних даних, без застосування лабораторних даних. В своєму дослідженні Bang H. з колегами розробили дану модель на основі даних NHANES, в якості складових до неї увійшли: вік, стать, анемія, АГ, ЦД, ССЗ, первинне судинне ураження та протеїнурія. Ця проста система оцінювання, розроблена на основі загальних репрезентативних вибірок США та незалежно перевірена. Дана модель продемонструвала високу внутрішню дискримінацію (AUC 0,88) та зовнішню валідацію (AUC 0,71), при порозі 4: чутливість 92%, специфічність 68%. Дослідження вказують на високу чутливість (92–95% або 94–97% у певних популяціях), що робить цю модель ефективним інструментом для скринінгу [6, 15]. На основі даної моделі був створений онлайн-калькулятор «**Calculator 1: Risk of Chronic Kidney Disease (CKD) in adults**» (рис.2) доступний на офіційному ресурсі Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC). www.cdc.gov/kdss/Calculators.aspx [15].

Характеристика	Ця особа	Середній показник по США	Чинник ризику	Бали
Вік та стать:			Вік	
Вік	Вибір віку		50-59 років	2
Стать *	☐ Жінка		60-69 років	3
	☐ Чоловік		70 років і старше	4
Вибір факторів з наступних характеристик, які мають найбільшу ймовірність ХХН:			Підлога	
Анемія	☐ Так ☒ Ні	41%	Жіночий	1
Гіпертензія	☐ Так ☒ Ні	10%	Анамнез та захворювання	
Діабет *	☐ Так ☒ Ні	9%	Наявність анемії	1
Серцево-судинні захворювання (ССЗ)	☐ Так ☒ Ні		Наявність гіпертонії (високого тиску)	1
Застійна серцева недостатність (ЗСН)	☐ Так ☒ Ні		Наявність цукрового діабету	1
Периферичне судинне захворювання (ПСЗ)	☐ Так ☒ Ні		Історія інфаркту чи інсульту	1
Протеїнурія ²	☐ Так ☒ Ні	10%	Серцева недостатність	1
* Цифри вказують на ризик			Захворювання судин нижніх кінцівок	1
			Наявність білка в сечі (протеїнурія)	1

Рис. 2. Калькулятор SCORED «Calculator 1: Risk of Chronic Kidney Disease (CKD) in adults» на сайті www.cdc.gov/kdss/Calculators.aspx [15].

Обмеження SCORED-моделі: це не «прогноз прогресування» захворювання до ХХН V, а «оцінка ймовірності його наявності». Цю модель доцільно розглядати як інструмент пріоритизації: допомагає вирішити, кого скеровувати на визначення креатиніну/eGFR і uACR. Модель SCORED не встановлює діагноз і не замінює лабораторне підтвердження. Через це її найкраще застосовувати у популяційних програмах або первинному прийомі, а не як діагностичний тест [16].

Іншим калькулятором, що також не використовує лабораторні дані, є **CRONICAS-CKD risk score** (laboratory-free) для скринінгу ХХН в умовах обмежених ресурсів. Шкала ризику CRONICAS-CKD (Рис. 3) — це інструмент скринінгу, призначений для виявлення дорослих із високим ризиком недиагностованого хронічного захворювання нирок. Ця шкала ґрунтується виключно на легкодоступній клінічній інформації [17].

QKidney — це інший тип скринінгової моделі. На відміну від SCORED або CRONICAS-CKD, вона оцінює не ймовірність уже наявної ХХН, а майбутній ризик її розвитку впродовж 1–5 років. Алгоритм був створений у Великій Британії на базі QResearch і валидований у незалежних вибірках. До моделі включе-

САМОСТІЙНИЙ РОЗРАХУНОК (LABORATORY-FREE)

Просто додайте бали за двома параметрами:

Вік: до 50 років — 0 балів
50–69 років — 1 бал
70 років і старше — 2 бали

Гіпертонія (наявність)

Ні- 0 балів
Так (тиск $\geq 140/90$ або
приймає ліки від тиску) — 1 бал

Результат: якщо 2–3 бали — Ви перебуваєте в групі ризику і Вам потрібно звернутися до лікаря.

Рис. 3. Схема розрахунку балів для самостійного застосування калькулятора CRONICAS-CKD risk score.

но демографічні чинники, куріння, індекс маси тіла (ІМТ), систолічний артеріальний тиск (САТ), ЦД, ССЗ, лікування гіпертензії, периферичну судинну хворобу, сімейний анамнез захворювання нирок та низку інших змінних [18, 19]. Калькулятор (Рис.4) доступний за посиланням <http://qkidney.org> [20]

QKidney-2010: формула ризику ХХН без лабораторії (1–5 років)

Загальна формула (для чоловіків і жінок)

Ризик за t років (у %): $\text{Risk}(t) = 100 \cdot (1 - S_0(t) \exp(a))$

a — лінійний предиктор (сума «вага $\times$ ознака»),

$S_0(t)$ — базова виживаність на горизонті $t \in \{1, 2, 3, 4, 5\}$ років.

Рис. 4. Калькулятор QKidney®-2018 risk calculator на сайті <https://qkidney.org/> [20]

Валідація: модель побудована на 34 когортах і дуже великій кількості учасників. Модель не потребує креатиніну/uACR, але використовує вік, ІМТ, САТ, куріння, коморбідності, сімейний анамнез та індекс депривації Townsend (UK-специфічний). Валидовані 2 алгоритми: (а) 5-річний ризик «moderate-severe CKD» та (b) 5-річний ризик розвитку «End Stage Kidney Failure» у популяції первинної допомоги [19]. Продуктивність і калібрування: у THIN-валідації для моделі «moderate-severe CKD» наведено високі показники дискримінації: ROC ≈ 0.875 –0.876 (жінки/чоловіки), високі

D-statistics та пояснена варіація ~ 56 –57%. Обмеження: для перенесення в інші країни потрібна перевірка калібрування, бо дана модель була створена для британської популяції та системи кодування, тому без локальної перевірки його не слід механічно переносити на інші країни. Сильна сторона моделі QKidney — придатність для інтеграції з ЕМК і планування ризик-орієнтованого спостереження пацієнтів.

Прогностична модель CKD-PC/JAMA 2019: 5-річні рівняння ризику incident CKD (окремо для людей з ЦД та без ЦД)

Дослідження Nelson R. та співавторів у межах CKD Prognosis Consortium показали, що ризик розвитку ХХН можна досить точно передбачати на основі рутинних клінічних даних. Проаналізувавши клінічні та лабораторні дані 5,2 млн осіб із 34 когорти із 28 країн авторами були побудовані 5-річні рівняння ризику зниження eGFR <60 мл/хв/1,73 м². Рівняння для 5-річного ризику зниження eGFR включали вік, стать, расу/етнічну приналежність, eGFR, наявність ССЗ в анамнезі, куріння в минулому, гіпертонію, ІМТ та концентрацію альбуміну в сечі. Для учасників з ЦД моделі також включали ліки від ЦД, гемоглобін А1с та взаємодію між ними (Рис.5). Рівняння ризику мали медіанну С-статистику для 5-річної прогнозованої ймовірності 0,845 (міжквартильний діапазон [IQR], 0,789-0,890) у когортах без діабету та 0,801 (IQR, 0,750-0,819) у когортах з діабетом [21].

Обмеження даних: різні країни мають різну частоту вимірювань креатиніну/uACR та різні базові ризики → можливе «плаваюче» калібрування; для практичного використання часто потрібна локальна оцінка калібрування. CKD-PC публікує веб-інструменти «Risk of eGFR <60» та інші (в т.ч. 40% decline), що спрощує впровадження калькулятора [10]. Цінність цього підходу полягає в можливості перейти до ризик-орієнтованого повторного скринінгу. Пацієнт з низьким 5-річним ризиком і нормальними базовими показниками може потребувати менш інтенсивного повторного тестування, тоді як для пацієнта з високим ризиком навіть нормальна початкова eGFR не повинна створювати хибне відчуття безпеки.

Подібну до CKD-PC/JAMA шкалу розробили Kawasoe S. зі співавторами [23] використовуючи дані ретроспективного аналізу 58 423 японських пацієнтів віком 30–69 років для оцінки 5-річного прогнозування ризику ХХН. Предикторами були антропометричні показники, спосіб життя та дані аналізу крові. Шкала ризику коливалася від 0 до 16 і включала вік, стать, АГ, дисліпідемію, ЦД, гіперурикемію та eGFR. Захворюваність на ХХН поступово та постійно зростала зі збільшенням балу від ≤ 6 до ≥ 14. В уніваріантній моделі старший вік, чоловіча стать, вищий ІМТ, нечасте вживання алкоголю, АГ, ЦД, дисліпідемія, гіперурикемія та нижча eGFR були пов'язані з підвищеним ризиком ХХН. У багатоваріантній моделі старший вік, чоловіча стать, нечасте вживання алкоголю, АГ, ЦД, дисліпідемія, гіперурикемія та нижча eGFR були значно пов'язані з підвищеним ризиком ХХН. При оцінці від 0 до 6 спостережуваний ризик ХХН протягом 5 років був <1%. Зі збільшенням оцінки ризик поступово зростав (P < 0,001). При оцінці від 14 до 16 понад 25% учасників розвинули ХХН після 5 років. Рівняння складалося з семи індексів, з AUC 0,88 для виведеної когорти та 0,89 для валідаційної когорти.

Рис. 5. Калькулятор CKD-PC доступний на сайті CKD-PC. <https://ckdpcrisk.org/ckdrisk> [22]

Ймовірність 5-річної захворюваності на ХХН

$$\text{Ймовірність} = 1 / (1 + \exp[-\{9,4876 + 0,0311 \times \text{вік} + 0,2400 \times \text{стать} + 0,3470 \times \text{гіпертензія} + 0,0893 \times \text{дисліпідемія} + 0,3444 \times \text{діабет} + 0,0832 \times \text{гіперурикемія} + -0,1980 \times \text{рШКФ}\}])$$

Останнім часом активно розробляються «EMR|HER-based» моделі, що використовують дані з ЕМК [24]. Це моделі, що використовують алгоритми ШІ та машинного навчання для аналізу даних пацієнтів з ЕМК з метою раннього виявлення ХХН. Такі моделі здатні автоматично аналізувати дані пацієнтів, клінічні та лабораторні показники, результати інструментальних та візуальних обстежень, діагнози, рецепти, госпіталізації та супутні захворювання. Алгоритми аналізують приховані закономірності з історії хвороби, щоб виявити ризик формування ХХН до появи явних симптомів. Вони здатні вчасно ідентифікувати пацієнта з ризиком розвитку ХХН, запропонувати у разі необхідності визначення uACR або eGFR в динаміці, попередити про нефротоксичні препарати чи виявити пацієнтів з прогресуючим захворюванням нирок. Перевагою таких моделей є можливість автоматичного попередження про ризик для пацієнта в електронній системі або ЕМК [25]. Крім того, ці моделі та дані з ЕМК можуть бути використані для відбору пацієнтів у клінічних (фармако)епідеміологічних дослідженнях [26].

Таким чином, на сьогодні активно розробляються та досліджуються різні прогностичні моделі для скринінгу ХХН у різних когортах із залученням даних ЕМК, ШІ та машинного навчання. Використання цих моделей дозволяє виявити пацієнтів з ХХН ще до появи видимих симптомів або спрогнозувати розвиток ХХН через певний час у пацієнтів з груп ризику або з численими коморбідностями.

Моделі оцінки прогресування до необхідності застосування НЗТ.

Після того як ХХН вже підтверджена, потрібно не лише констатувати факт хвороби, а й кількісно оцінити, наскільки швидко пацієнт може набли-

житися до необхідності лікування методами НЗТ. На цьому етапі корисною є модель Kidney Failure Risk Equation (KFRE) з відповідним калькулятором (Рис. 6) [8, 27].

Рис. 6. Калькулятори Kidney Failure Risk Equation (KFRE): 4-змінна модель та 8-змінна модель на сайтах <https://kidneyfailurerisk.com> [28], <https://www.mdcalc.com/calc/10045/kidney-failure-risk-calculator> [29]

Модель KFRE була створена Tangri зі співавторами [8, 28] для хворих на ХХН та валідована в різних країнах. Існує 4-змінна версія (вік, стать, eGFR, uACR) і 8-змінна версія, яка додатково використовує сироватковий альбумін, фосфор, бікарбонат і кальцій (Рис.6).

Kidney Failure Risk Equation (KFRE) — 4-змінна модель (основна для впровадження) дозволяє оцінити 2-річний і 5-річний ризик необхідності застосування НЗТ у хворих на ХХН (eGFR <60). Формула (оригінальна та регіонально калібрована; з центруванням змінних):

Для 2 років (4-variable, original):

$$\text{Risk}_{2y} = 1 - 0.9750^{\exp(-0.2201 \cdot (\text{age}/10 - 7.036) + 0.2467 \cdot (\text{male} - 0.5642) - 0.5567 \cdot (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.4510 \cdot (\log \text{ACR} - 5.137))}$$

Для 5 років (4-variable, original):

$$\text{Risk}_{5y} = 1 - 0.9240^{\exp(-0.2201 \cdot (\text{age}/10 - 7.036) + 0.2467 \cdot (\text{male} - 0.5642) - 0.5567 \cdot (\text{eGFR}/5 - 7.222) + 0.4510 \cdot (\log \text{ACR} - 5.137))}$$

У формулі застосовуються два варіанти для North America / non-North America з іншими базовими коефіцієнтами виживання (наприклад, 0,9832 для 2 років та 0,9365 для 5 років у non-North America). Модель прогнозує 2 та 5-річний індивідуальний ризик у % [30].

Порогові значення для клінічних дій:

- для направлення до нефролога: 5-річний ризик 3–5%;
- у рекомендаціях NICE (NG203) — направлення дорослих із ХХН при 5-річному ризику НЗТ >5% (KFRE-4), з урахуванням коморбідностей [5],

- для планування мультидисциплінарного ведення/підготовки до НЗТ часто використовують 2-річні пороги >10% та >40% (як «таймінг»-орієнтири) у практичних інтерпретаціях [28].

Ця модель продемонструвала високу продуктивність: загальний C-statistic ~0.90 (2 роки) і ~0.88 (5 років) для 4-змінної моделі; у більшості когорт C-statistic ≥0.80. Обмеження моделі: різна «базова» частота НЗТ між країнами/системами лікування, тому може знадобитися регіональна калібровка, обмежена специфічна валідація для окремих первинних ниркових патологій (напр., гломеруло-

нефрити, кістозні хвороби, васкуліти) — потрібна обережність інтерпретації, не моделює конкуренцію ризиків смерті в базовій формулі; різниця між Сох та competing-risk оцінками клінічно може бути важливою для літніх/мультиморбідних пацієнтів. Саме 4-змінна модель стала найпоширенішою в рутинній практиці, тому що спирається на показники, які реально доступні у більшості пацієнтів. Мета-аналіз CKD Prognosis Consortium підтвердив, що 4- і 8-змінні рівняння точно прогнозують 2- та 5-річний ризик ниркової недостатності (НН) у великій кількості міжнародних когорт. Надалі KFRE була впроваджена в електронні системи та онлайн-калькулятори, а також почала використовуватися для маршрутизації пацієнтів. Клінічна привабливість даної моделі полягає у простоті: лише вік, стать, eGFR та uACR вже дають кількісну оцінку ризику [8, 28, 30, 31, 32].

KFRE — 8-змінна модель (Рис.6) прогнозує 2- та 5-річний ризик НЗТ та використовує для підвищення точності додаткові дані: альбумін, фосфор, бікарбонат, кальцій (сироватка). Формула: наведена в eAppendix 2 (supplement) з базовими коефіцієнтами виживання (наприклад, 0,9780 на 2 роки та 0,9301 на 5 років із регіональною калібровкою).

Дана модель продемонструвала продуктивність у міжнародній валідації: трохи кращі C-statistics порівняно з 4-змінною, але вимагає більше лабораторних даних [8].

Подібною до 4-змінної KFRE є модель Z6 score (Z6). Ця модель дозволяє ідентифікувати пацієнтів із ХХН (G1–G5) з підвищеним ризиком прогресії до НЗТ, використовуючи рутинні лабораторні тести [33]. Вхідні змінні для формули: креатинін, альбумін, цистатин С, сечовина, гемоглобін, uACR. Вихідний результат — ймовірність НЗТ в найближчі 1-5 років. Порогові категорії ризику: 0–<3%, 3–<10%, 10–100%. Обмеження: потрібен цистатин С, тому практична застосовність залежить від доступності цього тесту; потребує додаткових зовнішніх перевірок у різних системах лікування НЗТ.

Прогностична модель KPNW (Kaiser Permanente Northwest) оцінює 5-річний ризик НЗТ у пацієнтів з ХХН G3–G4 [34]. Вхідні дані даної формули: вік, стать, eGFR, гемоглобін, протеїнурія/альбумінурія (індикатор), САТ, прийом антигіпертензивних, діабет і «індекс ускладнень діабету» (Diabetes Complications Severity Index) [35].

Для зручності створено балову шкалу для ручного підрахунку

Таблиця 1

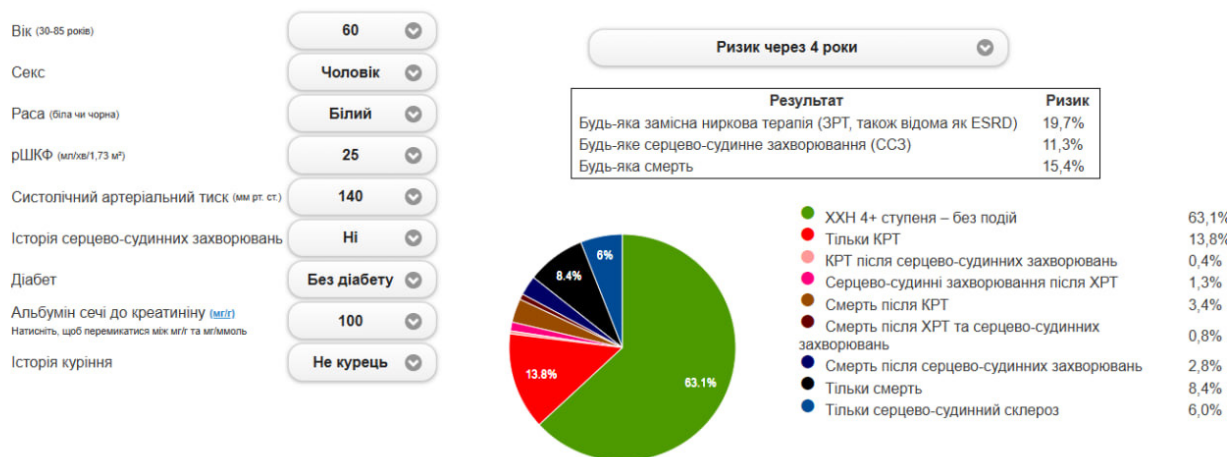
Балова шкала KPNW

Змінні	Бали
Чоловіча стать	10 балів
eGFR категоріями 59–55 19–15	0 балів 86 балів
Протеїнурія/альбумінурія (наявність)	7 балів
Антигіпертензивні	6 балів
Систолічний артеріальний тиск за категоріями до ≥160	12 балів
Гемоглобін категоріями	0...19 балів
Діабет з ускладненнями	до 10 балів
Сума балів	

Продуктивність моделі: у когорті розробки C-statistic 0,96, у зовнішній валідації 0,95; при використанні верхнього квінтиля ризику як порога чутливість становила 92,2%. Обмеження: модель націлена саме на ХХН G3–G4 і на НЗТ; потребує доволі повного набору даних ЕМК.

У 2018 році Grams M.E. зі співавторами [36] розробили інструмент (www.ckdpcrisk.org/lowgfrevents/) [37] спеціально для популяції пацієнтів із ХХН стадії G4+ (eGFR < 30 мл/хв/1,73 м²) для прогнозування як ймовірності НЗТ,

ССЗ та смерті через 2 та 4 роки (Рис. 7). Цей інструмент включає 9 клінічних та демографічних характеристик, які раніше були визнані важливими предикторами результатів при ХХН стадії G4+. Моделі Grams оцінюють 2-х та 4-річні ризики прогресування ХХН (G4+ eGFR < 30ml/min/1,73m²) до НН та смерті. Особливістю цих моделей є можливість врахування конкуруючого ризику смерті, що особливо важливо для літніх пацієнтів та пацієнтів з коморбідностями [38, 39].

Рис. 7. Калькулятор Grams на сайті www.ckdpcrisk.org/lowgrevents/ [37].

Thanabalasingam S J. з командою провели валідацію та порівняння двох моделей KFRE та Grams на когорті пацієнтів з прогресуючою ХХН та високою поширеністю ЦД та ССЗ і встановили, що моделі Grams мали достатню дискримінацію у виявленні пацієнтів, які помирають протягом тривалішого періоду часу (AUC Grams-4, 0,70; 95% ДІ, 0,65-0,75) та хорошу здатність розрізняти тих, хто розпочав НЗТ, і тих, хто не розпочав її через 2 та 4 роки, з AUC 0,81 (95% ДІ 0,76-0,87) та 0,82 (95% ДІ 0,77-0,86). Також вони довели, що модель Grams для визначення смерті забезпечує досить точну оцінку ризику смерті на 4-річному терміні у таких пацієнтів [40]. Gallego-Valcarce E з колегами провели зовнішню валідацію моделей прогнозування рівня ризику НН та відзначили, що обидві моделі Grams продемонстрували чудове калібрування для прогнозування НН, що потребує НЗТ, та оцінки ризику смертності до НН [39].

Chien KL з колегами [41] розробили клінічну модель, що є системою балів для оцінки ризику ХХН через 4 роки, використовуючи такі змінні: вік (8 балів), ІМТ (2 бали), діастолічний артеріальний тиск (2 бали) та наявність ЦД 2 типу в анамнезі (1 бал) та інсульту (4 бали) для клінічної моделі, з додаванням сечової кислоти (2 бали), постпрандіальної глюкози (1 бал), гемоглобіну A1c (1 бал) та протеїнурії ≥ 100 мг/дл (6 балів). Подібні показники дискримінації були виявлені між клінічною моделлю (площа під кривою ROC-характеристики приймача, 0,768; 95% довірчий інтервал (ДІ), 0,738-0,798) та біохімічною моделлю (площа під кривою ROC-характеристики приймача, 0,765; 95% ДІ, 0,734-0,796). Оптимальне порогове значення для клінічної моделі – 7 балів з чутливістю 0,76 та специфічністю 0,66 [41].

Модель Klinrisk – сучасна модель прогнозування прогресування ХХН на основі ШІ. Використовуючи дані 16 лабораторних аналізів крові та сечі (глюкоза, креатинін (eGFR), сечовина, електроліти (Na, K, Ca, Mg, Cl, CO₂), загальний аналіз крові,

функції печінки (аланінамінотрансферазу, лужну фосфатазу, білірубін) та uACR), модель оцінює ризик прогресування ХХН (падіння eGFR на $\geq 40\%$) у дорослих пацієнтів та ризик розвитку термінальної стадії НН протягом 5 років. Модель продемонструвала високу прогностичну здатність (AUC 0,80–0,87). Дана модель здатна стратифікувати ризик впродовж 5 років: низький – 0-5%, середній 6-24%, високий 25+%. Модель клінічно валідована та визнана ефективною для використання у пацієнтів з ЦД або АГ [42].

Tangri N. з командою провели зовнішню валідацію моделі Klinrisk для прогнозування первинного складеного результату, що включає зниження eGFR на $\geq 40\%$ або НН (визначену як термінальна стадія НН або eGFR < 15 мл/хв/1,73 м²), а також вторинного складеного результату, що включає зниження eGFR на $\geq 57\%$ або НН, модель точно прогнозувала прогресування до НЗТ у пацієнтів із ХХН та ЦД 2 типу до 4 років. Крім того дослідники порівняли ефективність моделі Klinrisk з тепловою картою KDIGO та встановили, що модель Klinrisk перевершує теплову карту KDIGO за точністю прогнозування. Також автори показали, що з клінічної точки зору, модель Klinrisk може бути використана для виявлення пацієнтів з ранньою стадією ХХН та ЦД 2 типу та з високим ризиком прогресування, яких можна лікувати відповідним чином, щоб затримати або запобігти прогресуванню до НН [43].

Окремим прогностичним підходом є оцінка нахилу eGFR – кількісного визначення щорічної зміни функції нирок за допомогою поздовжніх вимірювань eGFR, тобто швидкості зниження функції нирок у часі. Для оцінки нахилу eGFR проводяться повторні вимірювання eGFR у тієї ж особи протягом певного часу. Під час розрахунку нахилу eGFR для кожної особи поширеним підходом є використання лінійної моделі зі змішаними ефектами, яка використовується для розрахунку нахилу eGFR на основі повторних вимірювань у окремих осіб, eGFR виражається як лінійна функція часу [44].

$$eGFR_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{час}_{ij} + b_0 + b_1 \times \text{час}_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Примітка. Нижній індекс i позначає окремого пацієнта. Це підтверджує, що дані містять кілька вимірювань, зібраних від однієї особи протягом певного часу. Нижній індекс j позначає момент часу вимірювання для кожного пацієнта. Термін, такий як $eGFR_{ij}$, стосується значення eGFR, виміряного в момент часу. Час вказує на часову змінну (наприклад, рік), коли eGFR вимірюється в момент часу для особи. ε_{ij} — це похибка вимірювання в момент часу j для окремого i -го особи, і вважається, що вона відповідає нормальному розподілу із середнім значенням 0 та дисперсією 2/3 [46].

Існують деякі суперечки щодо оптимальної тривалості оцінки нахилу eGFR. Так, ЕМА рекомендує мінімальний період спостереження два роки, бажано три роки [45], FDA прийняло нахил eGFR протягом 12 місяців як досить ймовірну сурогатну кінцеву точку [44, 46]. Валідність нахилу eGFR як сурогатної кінцевої точки досліджувалася у пацієнтів з ХХН легкого та середнього ступеня тяжкості (eGFR > 30 мл/хв/1,73 м²) [47]. Imaizumi T. з командою визначили сильний зв'язок між нахилом eGFR та ризиком розвитку НН із застосуванням НЗТ і підтвердили значимість визначення нахилу eGFR як сурогатного показника на різних стадіях ХХН у когорті японських пацієнтів, але зауважують, що коротший період оцінювання, ніж 2 роки, може бути доцільним для пацієнтів з пізньою стадією ХХН [48].

Оцінка нахилу eGFR — це не калькулятор у вузькому сенсі, але важливий сурогатний показник прогресування. Різка або стійке зниження eGFR може вказувати на високий ризик НН навіть тоді, коли поточна eGFR ще не є критично низькою. Нещодавні дослідження зосередили увагу на нахилі eGFR як альтернативному сурогатному кінцевому показнику прогресування ХХН. Нахил eGFR, що визначається як швидкість зміни eGFR з часом, пропонує своєчасний та інформативний показник, який дозволяє прогнозувати довгострокові клінічні результати. Фіксує траєкторію зниження функції нирок, нахил eGFR дозволяє оцінювати терапевтичні втручання на ранніх стадіях. Зсув нахилу eGFR у бік кінцевих точок отримав зростаючу підтримку з боку регуляторних органів, що ще більше зміцнює його роль [49, 50].

Для прогресування важлива динамічна зміна eGFR. У хворих на ХХН зміна eGFR >20% перевищує допустиму варіабельність і потребує оцінки причин. Так само подвоєння uACR перевищує лабораторну варіабельність і потребує клінічної оцінки; при цьому подвоєння uACR за 2 роки асоціюється з підвищенням ризику прогресування ХХН на 50–100% [36]. NICE дає ще один практичний алгоритм оцінки прогресування: для визначення темпу падіння функції слід мати щонайменше 3 оцінки eGFR за ≥90 днів; ознаками

прискореного прогресування у дорослих є стале зниження eGFR на ≥25% за 12 місяців або стале падіння на ≥15 мл/хв/1,73 м² за рік. Це не окремий «калькулятор», але це цілком формалізований математичний алгоритм моніторингу, який реально застосовується в практиці [5].

Для більш розширеної стратифікації ХХН є «Advanced CKD Risk Tool» від CKD-PC. Модель призначена для осіб із eGFR <30 мл/хв/1,73 м² і оцінює 2- та 4-річний ризик серцево-судинних подій і смерті. Тобто це вже мультикомпонентний прогностичний інструмент для складніших пацієнтів [22]. Ще одна важлива модель від CKD-PC — «Risk of 40% decline in kidney function», тобто 3-річний ризик зниження eGFR на 40%. Це корисно, коли лікаря цікавить не лише «діаліз/не діаліз», а більш рання клінічно значуща подія погіршення функції нирок. KDIGO також окремо підкреслює, що категорії ХХН за G/A сильно перекривають різні діапазони ризику як щодо НЗТ, так і щодо 40% падіння eGFR, тому персоналізована оцінка ризику може бути інформативнішою за одну лише стадію ХХН [10].

Прогностичні моделі здатні впливати на клінічні рішення. Оновлені рекомендації KDIGO 2024 закріпили принцип, що у хворих на ХХН G3-G5 доцільно використовувати зовнішню валідовану рівняння для оцінки абсолютного ризику ХХН 5 стадії. KDIGO вказує, що 5-річний ризик ХХН 5 стадії: 3–5% може використовуватися як один із критеріїв направлення до нефролога, понад 10% за 2 роки — як орієнтир для мультидисциплінарного ведення, а понад 40% за 2 роки — для планування НЗТ, судинного доступу або трансплантації [4, 13].

NICE у своїй настанові також включає 4-змінну KFre до критеріїв направлення: дорослого з ХХН варто скеровувати на спеціалізовану оцінку при 5-річному ризику потреби в НЗТ понад 5% [5]. Це принципово важливо для практики, бо два пацієнти з однаковим eGFR можуть мати різний прогноз залежно від альбумінурії, віку та інших змінних. Отже, KFre допомагає не лише «рахувати ризик», а й уникати як запізнілих, так і надмірних направлень. Також KFre є «найбільш готовим до ЕМК» інструментом. Даний калькулятор було спеціально спроектовано на демографічних та лабораторних даних (вік, стать, eGFR, uACR), що дозволяє автоматизоване обчислення даного показника за умов надходження результатів з лабораторій та його інтеграцію в лабораторні/клінічні інформаційні системи [51]. Практичні матеріали UK Kidney Association підкреслюють, що поріг >5% (5 років) замінює «жорсткий» поріг eGFR <30 як універсальний критерій розгляду направлення, потенційно зменшуючи непотрібні направлення і водночас підвищуючи чутливість щодо майбутніх випадків НЗТ (за умови контекстної інтерпретації з урахуванням коморбідностей) [32, 38, 51].

Отже, на сьогодні існує чимало прогностичних моделей для прогнозу перебігу ХХН, прогнозу ризику погіршення функції нирок, темпів її падіння та необхідності застосування методів НЗТ. Ці моделі допомагають оцінити ризики пацієнтів, відрізняють пацієнтів та прогнозують ефективність лікування. Проте більшість моделей потребує ще валідації та інтеграції в клінічну практику.

Спеціальні моделі ХХН

Особливу групу складають прогностичні моделі для окремих нозологій, що призводять до ХХН. Для діабетичної хвороби нирок (ДХН) варто знати про «KidneyIntelX.dkd». Це не стандартний універсальний скринінговий тест для всіх, а ML-базований прогностичний інструмент для пацієнтів із ЦД 2 типу і ранньою ДХН. FDA у своє-

му рішенні прямо вказує, що KidneyIntelX.dkd не призначений для скринінгу, діагностики чи стадіювання ДХН, а має використовуватися разом з іншими клінічними даними. Він поєднує біомаркери KIM-1, TNFR-1, TNFR-2 з клінічними змінними. Для вузької категорії пацієнтів це потенційно дуже корисний прогностичний інструмент [52].

Для IgA-нефропатії доступний «International IgA Nephropathy Prediction Tool». UK Kidney Association зазначає, що модель може використовуватися у дорослих різних етнічних груп, розраховується на момент біопсії і прогнозує ризик погіршення функції нирок упродовж 5–7 років, використовуючи звичайні клінічні, лабораторні та гістологічні дані. Це спеціалізований, але вже практичний інструмент для нефролога (рис. 8) [53].

Міжнародний інструмент прогнозування IgA-нефропатії

Прогнозує ризик: 50% зниження рШКФ або термінальної стадії ниркової недостатності у пацієнтів з IgA-нефропатією.

Важливо

Коли використовувати: Перлина/Пастка: Чому використовувати:

Вік: [input] роки

рШКФ: [input] Норма: 90 - 120 мл/хв/1,73 м²

КАРТА: [input] Норма: 70 - 100 мм рт. ст.

Білок сечі: [input] Норма: 0 - 0,3 г/добу

Оцінка MEST M: [input] 0 1

Оцінка MEST E: [input] 0 1

Оцінка MEST S: [input] 0 1

T-бал MEST: [input] 0 1 2

Використання RAS: [input] Ні Так

Використання імуносупресантів: [input] Ні Так

Через скільки місяців після біопсії ви хотіли б: [input] 60 місяці

Результат: Будь ласка, заповніть обов'язкові поля.

Рис. 8. Калькулятор для прогнозування перебігу IgA-нефропатії на сайті <https://www.mdcalc.com/calc/10533/international-iga-nephropathy-prediction-tool#why-use> [53]

Ця модель використовується для прогнозування ризику зниження функції нирок на 50% або прогресування IgA-нефропатії до ХХН 5 стадії. Рекомендований період для прогнозування ризику становить 5 років. Французьке дослідження продемонструвало хороші результати навіть через 10 років. Складається з двох рівнянь: одне враховує расову приналежність, а інше — ні. Модель, що не враховує расову приналежність, показала кращі результати протягом 15 років після біопсії. Включає гістологічний бал за шкалою Oxford MEST (гіперцелюлярність мезангію та ендокapілярів, сегментарний склероз та інтерстиціальний фіброз/тубулярна атрофія). Була розроблена адаптована версія цього інструменту для повторної оцінки пацієнтів

через 1–2 роки після біопсії. Дозволяє виявляти пацієнтів із високим ризиком для проведення раннього втручання, що потенційно може уповільнити прогресування захворювання. Результати цього інструменту можуть бути використані для обговорення лікування та прогнозу з пацієнтами з IgA-нефропатією. Рекомендовано клінічними настановами «Хвороби нирок: поліпшення глобальних результатів» (KDIGO) щодо гломерулярних захворювань.

Для аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD) корисні дві математичні моделі. Перша - PROPKD score, що поєднує стать, ранню АГ, ранні урологічні події та тип мутації. Показано,

що ця модель точно прогнозує ниркові наслідки і може персоналізувати ведення пацієнтів. Система оцінювання прогнозування НН при полікістозі нирок (PROPKD) передбачає ймовірний розвиток НН до 60 років. Багатовимірний аналіз виживання виявив чотири змінні, які були суттєво пов'язані з віком початку термінальної стадії НН, і була роз-

роблена система оцінювання від 0 до 9. Обмеження шкали PROPKD: може бути не корисною для виявлення швидкого прогресування у пацієнтів віком < 35 років, окрім випадків, коли вони вже мають АГ та мали урологічні ускладнення; для оцінки PROPKD потрібне генетичне тестування (рис 9, 10) [54, 55]

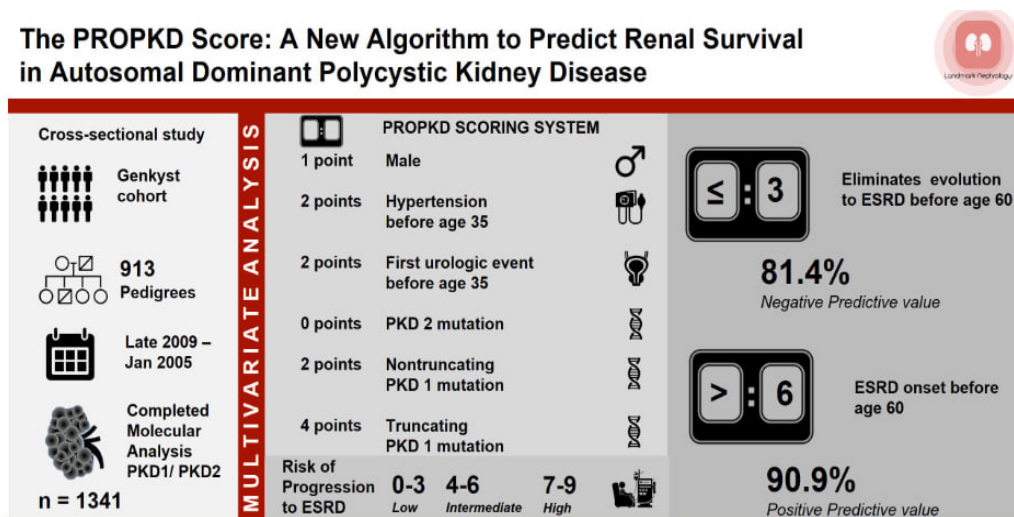


Рис. 9. Алгоритм PROPKD score
на сайті <https://ajkdblog.org/2019/06/06/clinical-trial-end-points-in-adpkd/> [55]

Калькулятор PROPKD

Змінна	Очки
Бути чоловіком	1
гіпертензія до 35 років	2
перша урологічна подія* до 35 років	2
мутація	
Мутація PKD2	0
неукорочена мутація PKD1	2
усічена мутація PKD1	4
Оцінка PROPKD - СУМА	

Зразок розрахунку балу PROPKD
Інформація про пацієнта з АДПБХ: 29-річний чоловік з гіпертензією та усіченою мутацією PKD1

1 бал за те, що чоловік
2 бали за гіпертензію до 35 років
+4 бали за усічену мутацію PKD1

7 балів за оцінкою PROPKD

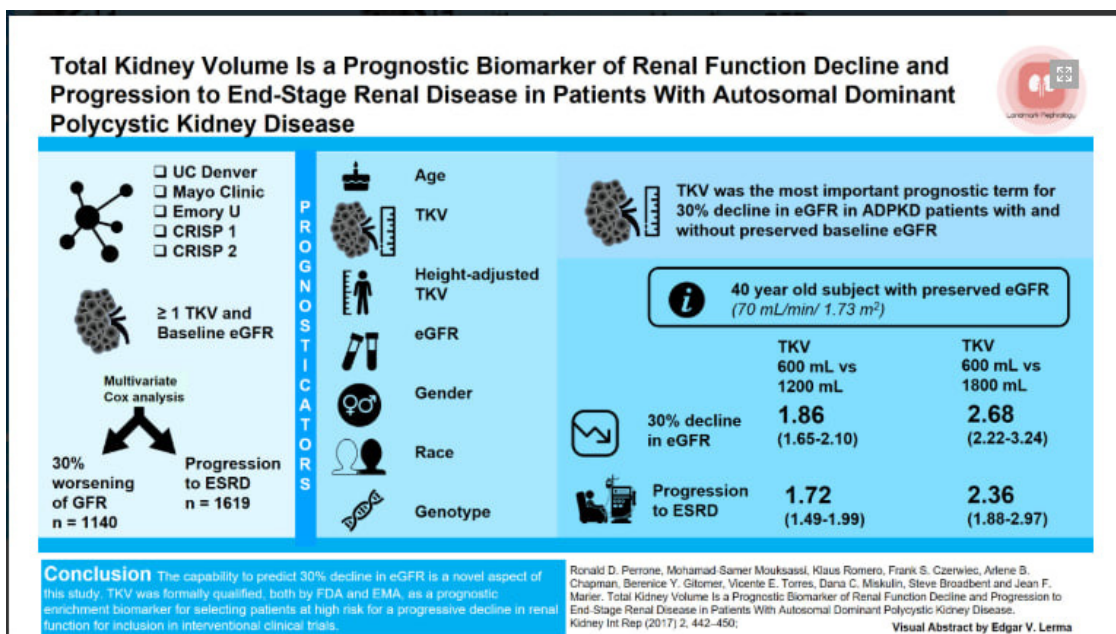
ВИСОКИЙ ризик прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності (ТХН)

Total Points										
PROPKD Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Risk of Progression to ESRD	LOW 70.6 median age for ESRD onset Eliminates evolution to ESRD before age 60* *negative predictive value of 81.4%				INTERMEDIATE 56.9 median age for ESRD onset			HIGH 49 median age for ESRD onset Risk of rapid progression and a 92% chance of reaching kidney failure before age 60.		

Рис. 10. Калькулятор PROPKD
на сайті <https://adpkdsim.org/expert/prognostic-tools/propkd-score> [56]

Шкала PROPKD охоплює генетичні та фенотипічні параметри, тоді як Mayo Imaging Classification (MIC) залежить від даних візуалізації нирок, зросту та віку пацієнтів (height-adjusted total kidney volume

(htTKV); вона активно використовується для оцінки темпу прогресування ADPKD, хоча дана класифікація створювалась для оптимізації відбору пацієнтів до клінічних досліджень (рис.11) [57].



Kidney Volume and Functional Outcomes in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

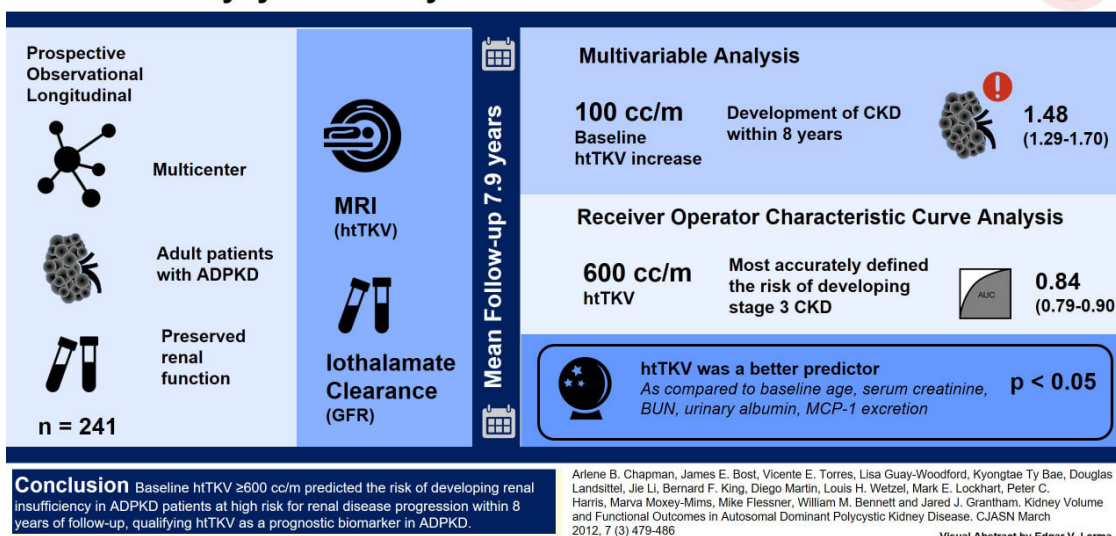


Рис. 11. Схема обстеження пацієнтів з ADPKD методами PROPKD і MIC на сайті <https://ajkdblog.org/2019/06/06/clinical-trial-end-points-in-adpkd/> [55]

Обидва методи (PROPKD і MIC) класифікують пацієнтів на низький, середній та високий ризик прогресування ADPKD до НН.

Застосування прогностичних моделей в клінічній практиці. Отже, дігитальні моделі ХХН виконують різні функції (Таблиця 2). Одні потрібні для первинного скринінгу осіб, які ще не мають встановленого діагнозу. Інші – для встановлення діагнозу ХХН для оцінки ризику прогресування: KFRE,

Grams model, Klinrisk, eGFR slope, disease-specific scores. Найбільш доказовим і клінічно придатним підходом залишається поєднання eGFR + uACR + клінічний контекст. Саме ці показники лежать в основі рекомендацій KDIGO та NICE. Прогностичні калькулятори значно підвищують точність стратифікації ризику, особливо у хворих на ХХН G3–G5 [58–60].

Таблиця 2

Валідовані прогностичні моделі для діагностики ХХН

Модель	Коли застосовувати	Що прогнозує	Основні змінні	Практичні пороги	Статус у настановах
SCORED	Первинний скринінг у безсимптомних осіб, коли немає лабораторії	Імовірність прихованої ХХН	Вік, стать, АГ, ЦД, ССЗ, анемія, протеїнурія тощо	≥4 бали – пацієнт потребує лабораторного скринінгу: креатинін/еGFR + uACR	Не є базовим інструментом KDIGO/NICE; корисний як скринінгова анкета
QKidney®	Первинна ланка, загальна популяція, групи ризику	5-річний ризик помірно-тяжкої ХХН або ESKF	Вік, стать, етнічність, ІМТ, куріння, ЦД, АГ, ССЗ, сімейний анамнез тощо	Фіксованого міжнародного порога немає; високий ризик → перевірити eGFR + uACR і частіше моніторувати	Валідована модель, але не універсальний протокольний стандарт KDIGO
CKD-PC / JAMA 2019	Оцінка ризику інцидентної ХХН у великих популяціях	Ризик нової ХХН за eGFR-критеріями	Демографія, eGFR, ЦД, АГ, ССЗ, ІМТ, куріння; uACR покращує прогноз	Немає єдиного клінічного cut-off; використовується для ризик-стратифікації	Науково валідована модель, але не рутинний калькулятор у протоколах
KFRE	Пацієнт уже має ХХН G3a–G5	2- і 5-річний ризик ниркової недостатності / НЗТ	Вік, стать, eGFR, uACR	5-річний ризик 3–5% – розглянути нефролога; >5% – referral за NICE; 2-річний >10% – мультидисциплінарна допомога; 2-річний >40% – підготовка до НЗТ	Найбільш протокольно значуща модель; рекомендована KDIGO 2024
Z6 score	Пацієнти з уже встановленою ХХН, переважно G3–G5	2–5-річний ризик ниркової недостатності / НЗТ	Креатинін, альбумін, цистатин С, сечовина, гемоглобін, uACR	Немає простого універсального "норма/патологія"; більший розрахований ризик = більша імовірність НЗТ	Згадується KDIGO 2024 серед валідованих рівнянь, але менш поширена за KFRE
Renal Risk Score	Загальна популяція або окремі когорти ризику	Ризик прогресуючої ХХН	Залежить від версії; часто вік, АГ, діабет, альбумінурія, eGFR, коморбідність	Єдиного універсального порога немає; використовується як дослідницький/популяційний score	Не є стандартом KDIGO/NICE

Примітка: ЦД, цукровий діабет; АГ, артеріальна гіпертензія; ССЗ, серцево-судинні захворювання; ХХН, хронічна хвороба нирок; ІМТ- індекс маси тіла; НЗТ, нирково-замісна терапія; ADPKD, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; eGFR, швидкість клубочкової фільтрації.

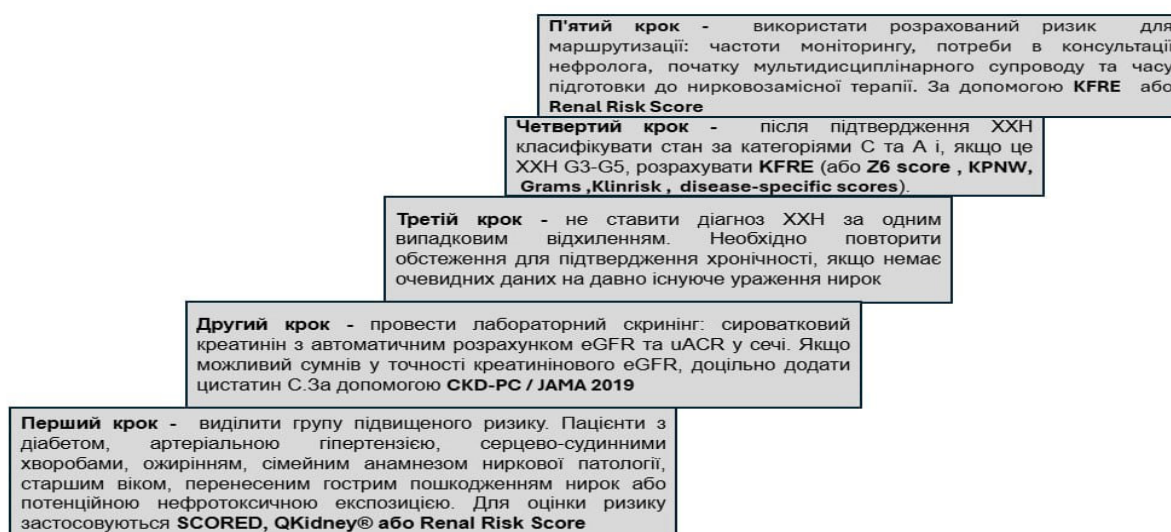


Рис. 12. Етапи використання калькуляторів



Рис. 13. Алгоритм для сімейного лікаря

Таблиця 3

Застосування калькуляторів в різних клінічних ситуаціях

Клінічна ситуація	Що застосовувати	Для чого
Потрібна оцінка ризику розвитку ХХН у людини без діагнозу	QKidney / EHR-моделі	Популяційний прогноз інцидентної ХХН
Первинний скринінг ХХН у груп ризику: ЦД, АГ, ССЗ, ожиріння, вік >60 років	eGFR + uACR	Виявити ХХН на ранній стадії
Потрібно класифікувати ХХН	KDIGO CGA: Cause + eGFR + Albuminuria	Визначити стадію, ризик прогресування і тактику спостереження
Пацієнт має ХХН G3a-G5	KFRE	Розрахувати 2- і 5-річний ризик ниркової недостатності
Потрібно вирішити, чи направляти до нефролога	KFRE + eGFR + uACR	Визначити потребу в спеціалізованому спостереженні у нефролога
Пацієнт із ЦД 2 типу	eGFR + uACR; за можливості kidneyintelX.dkd	Оцінити ризик діабетичної хвороби нирок і її прогресування
IgA-нефропатія	International IgA Nephropathy Prediction Tool	Прогноз втрати функції нирок з урахуванням біопсії
ADPKD	Mayo Imaging Classification PROPKD	Прогноз швидкості прогресування полікістозу нирок

Примітка: ЦД, цукровий діабет; АГ, артеріальна гіпертензія; ССЗ, серцево-судинні захворювання; ХХН, хронічна хвороба нирок; ADPKD, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; eGFR, швидкість клубочкової фільтрації

Впроваджуючи в практику та використовуючи в повсякденній роботі калькулятори необхідно пам'ятати, що пороги ризику для направлення/підготовки до НЗТ мають елемент політики системи охорони здоров'я (NICE використовує >5%/5 років; KDIGO-орієнтовані підходи часто згадують 3–5%/5 років), тому у конкретній країні слід оцінити можливості [4, 5]. Крім того, моделі типу KFRE/Z6/KPNW прогнозують лікування методами НЗТ, тобто залежать від доступності такого лікування; у регіонах з іншими порогоми старту діалізу або обмеженою доступністю НЗТ базовий ризик може суттєво відрізнятися [8].

Для прогнозу виникнення ХХН (incident) у популяції первинної допомоги: QKidney корисний там, де популяційні характеристики подібні до UK

первинної ланки, і де потрібен 5-річний ризик як інструмент пріоритизації профілактики/моніторингу; показує високу дискримінацію та описане калібрування у валідаційних базах [6]. СКД-РС/JAMA 2019 – «універсальніший» підхід за масштабом і різноманіттям когорт, але з варіабельним калібруванням; для впровадження в практику бажано зробити локальну перевірку калібрування та визначити пороги дії (частота повторних вимірів, інтенсивність контролю факторів ризику) [21].

Для прогнозу прогресування до НЗТ у підтвердженій ХХН (особливо G3–G5): – основний вибір – KFRE-4, бо це поєднання: (а) простого набору змінних, (б) опублікованих формул, (в) колосальної міжнародної валідованості, (г) фактичної «прив'язки» до настанов і порогів рішень

(напр. 3–5%/5 років для направлення в KDIGO-орієнтованих підходах; >5%/5 років — в NICE). KFRE-8 має сенс, якщо ці лабораторні показники й так регулярно доступні (може додати точності, але збільшує частку пропусків і складність у системах/підгрупах із високою конкуренцією ризику смерті, іншими практиками ініціації НЗТ або іншою етіологічною структурою ХХН — закладайте перевірку калібрування та можливу потребу регіональної адаптації (це прямо демонструвалось у великих валідаціях KFRE) [8]. Для «поглибленого» прогнозу (за наявності даних) Z6-модель доцільно розглядати як кандидат-інструмент при доступному цистатині С та потребі у більш «лабораторному» профілі ризику; його дискримінація у валідаціях висока, а категорії ризику можуть бути використані для триажу. Але перед широким впровадженням важливо оцінити доступність тестів і переносимість на локальні популяції [33]. KPNW — сильний інструмент саме для ХХН G3–G4 у контексті ЕМК, якщо доступні гемоглобін, САТ і структуровані дані щодо діабету/ускладнень; підходить для популяційного «ранжування» (top квінтіль) з високою чутливістю [34].

Переваги та обмеження використання моделей/калькуляторів. Основні переваги калькуляторів полягають у стандартизації рішень, можливості раннього виявлення ризику, поліпшенні комунікації з пацієнтом і раціональнішому використанні ресурсів. Вони добре підходять для автоматизації в лабораторних інформаційних системах і електронних медичних записах. У випадку KFRE окремою перевагою є те, що результат легко інтерпретується як абсолютний ризик протягом конкретного часу.

Водночас є й обмеження. По-перше, будь-який калькулятор настільки хороший, наскільки якісні його вхідні дані. Невірно виміряний креатинін або відсутній uACR ведуть до хибної стратифікації ризику. По-друге, моделі можуть потребувати локальної перекалібровки, якщо базовий ризик у популяції суттєво відрізняється від популяції розробки. По-третє, анкетні та прогностичні моделі не є заміною клінічного мислення: вони не враховують усіх причин ХХН, швидкості змін у конкретного пацієнта, морфологічних даних, рідкісних нефропатій, а також частину соціальних і поведінкових чинників. Нарешті, слід чітко розрізняти інструменти для різних етапів: SCORED та QKidney не можна використовувати замість лабораторного підтвердження, KFRE не призначена для пацієнтів без встановленої ХХН G3–G5, а eGFR-калькулятор, хоч і є фундаментальним, не відображає сам по собі всього спектра ризику без uACR.

Перспективи практичного застосування — інтеграція калькуляторів у цифрові клінічні маршрути через автоматичне підключення до ЕМК, автоматичний розрахунок eGFR і KFRE, отримання персоналізованих рекомендацій щодо частоти та об'єму моніторингу пацієнта.

Висновки.

1. Вибір необхідної моделі залежить від мети (виявити/прогнозувати виникнення/прогнозувати прогресування ХХН до НЗТ) та від наявності необхідних даних хворого (uACR, eGFR і т.д.).
2. Калькулятори на основі CKD-EPI 2021 є базовим інструментом встановлення та стадіювання ХХН.
3. SCORED, QKidney і CKD-PC моделі для ризик-орієнтованого відбору осіб для повторного скринінгу.
4. QKidney — модель прогнозування інцидентної ХХН для сімейного лікаря.
5. KFRE є найбільш валідованою моделлю прогнозування 2- і 5-річного ризику необхідності НЗТ у хворих на ХХН G3a–G5.
6. Специфічні моделі MIC та PROPKD застосовуються для хворих на ADPKD, IgA Prediction Tool у разі IgA-нефропатії, kidneyintelX.dkd для пацієнтів з ДХН.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Це дослідження не мало спеціального фінансування.

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

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

Інформація про внесок кожного учасника.

М. Колесник: концептуалізація, коригування тексту та фінальне редагування рукопису.

Л. Король: збір та систематизація даних, написання основного тексту.

І. Шуба: збір та систематизація даних.

Використання штучного інтелекту. Під час підготовки рукопису автори частково використовували інструменти штучного інтелекту як допоміжний засіб для пошуку та систематизації літературних джерел. Пошук і відбір публікацій здійснювали відповідно до рекомендацій PRISMA; для створення блок-схеми використано онлайн-інструмент PRISMA. Кожне джерело було перевірено авторами за оригінальною публікацією. Платформу OpenAI Prism застосовували лише для виявлення граматичних і стилістичних помилок. Автори перевірили всі запропоновані зміни та несуть повну відповідальність за зміст рукопису.

Література (References):

1. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, et al. CaReMe CKD Investigators. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2·4 million patients from 11 countries: the CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022; 20:100438. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100438.
2. Chertow GM, Correa-Rotter R, Eckardt KU, Kanda E, Karasik A, Li G, et al. Projecting the clinical burden of chronic kidney disease at the patient level (Inside CKD): a microsimulation modelling study. *EClinicalMedicine*. 2024;72:102614. doi: 10.1016/j.eclim.2024.102614.
3. van Mil D, Kieneker LM, Heerspink HJL, Gansevoort RT. Screening for chronic kidney disease: change of perspective and novel developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2024;33(6):583-92. doi: 10.1097/MNH.0000000000001016.
4. 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 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline NG203 [Internet]. London: NICE; 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/chapter/recommendations>.
6. Bang H, Vupputuri S, Shoham DA, Klemmer PJ, Falk RJ, Mazumdar M, et al. SCreening for Occult RENal Disease (SCORED): A Simple Prediction Model for Chronic Kidney Disease. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):374-81. doi: 10.1001/archinte.167.4.374.
7. Ramspek CL, de Jong Y, Dekker FW, van Diepen M. Towards the best kidney failure prediction tool: a systematic review and selection aid. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(9):1527-38. doi: 10.1093/ndt/gfz018.
8. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(2):164-74. doi: 10.1001/jama.2015.18202.
9. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737-49. doi: 10.1056/NEJMoa2102953.
10. National Kidney Foundation. eGFR Calculator [Internet]. New York: National Kidney Foundation; Available from: https://www.kidney.org/professionals/gfr_calculator.
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Estimated Glomerular Filtration Rate Calculators [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2024 May. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/estimated-gfr-calculators>.
12. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. [Updated 2024 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>.
13. Levin A, Ahmed S, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int*. 2024;105(4):684-701. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.016.
14. Forbes A, Gallagher H. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. *Clin Med (Lond)*. 2020 Mar 18;20(2):128-32. doi: 10.7861/clinmed.cg.20.2.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Risk Calculators [Internet]. Atlanta (GA): CDC. Available from: <https://wwwn.cdc.gov/kdss/Calculators.aspx>.
16. Bang H, Mazumdar M, Newman G, Bombach AS, Ballantyne CM, Jaffe AS, et al. Screening for kidney disease in vascular patients: SCreening for Occult RENal Disease (SCORED) experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(8):2452-7. doi: 10.1093/ndt/gfp124.
17. Carrillo-Larco RM, Miranda JJ, Gilman RH, Medina-Lezama J, Chirinos-Pacheco JA, Muñoz-Retamozo PV, et al. Risk score for first-screening of prevalent undiagnosed chronic kidney disease in Peru: the CRONICAS-CKD risk score. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):343. doi: 10.1186/s12882-017-0758-4.
18. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting the risk of Chronic Kidney Disease in Men and Women in England and Wales: prospective derivation and external validation of the QKidney@Scores. *BMC Fam Pract* 2010;11:49. doi: 10.1186/1471-2296-11-49.
19. QResearch. QKidney – predicting the risk of chronic kidney disease [Internet]. Oxford: QResearch. Available from: <https://www.qresearch.org/research/research-programs-and-projects/qkidney-predicting-the-risk-of-chronic-kidney-disease/>.
20. QKidney. QKidney risk calculator [Internet]. Available from: <http://qkidney.org>.

21. Nelson RG, Grams ME, Ballew SH, Sang Y, Azizi F, Chadban SJ, et al. CKD Prognosis Consortium. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2019;322(21):2104-14. doi: 10.1001/jama.2019.17379.
22. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. CKD Risk Tool: risk of incident chronic kidney disease [Internet]. Available from: <https://ckdpcrisk.org/ckdrisk>.
23. Kawasoe S, Kubozono T, Salim AA, Yoshimine H, Mawatari S, Ojima S, et al. Development of a risk prediction score and equation for chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2023;13:5001. doi: 10.1038/s41598-023-32279-z
24. Jhamb M, Weltman MR, Yabes JG, Kamat S, Devaraj SM, Fischer GS, et al. Electronic health record based population health management to optimize care in CKD: Design of the Kidney Coordinated HeAlth Management Partnership (K-CHAMP) trial. *Contemp Clin Trials*. 2023;131:107269. doi: 10.1016/j.cct.2023.107269.
25. Jolly SE, Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Sharp JW, Jain AK, et al. Chronic kidney disease in an electronic health record problem list: quality of care, ESRD, and mortality. *Am J Nephrol*. 2014;39(4):288-96. doi: 10.1159/000360306.
26. Fernández-Llaneza D, Hilbrands LB, Vogt L, Engberink RHGO, Klopotoska JE, the LEAPfROG Consortium. Identifying a cohort of hospitalized chronic kidney disease patients using electronic health records: lessons learnt and implications for future research and clinical practice guidelines. *Clin Kidney J*. 2025;18(4): sfaf073. doi: 10.1093/ckj/sfaf073.
27. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011;305(15):1553-59. doi: 10.1001/jama.2011.451.
28. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. The Kidney Failure Risk Equation [Internet]. Available from: <https://www.kidneyfailurerisk.com/>.
29. MDCalc. Kidney Failure Risk Calculator [Internet]. New York: MDCalc; Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/10045/kidney-failure-risk-calculator>.
30. Major RW, Shepherd D, Medcalf JF, Xu G, Gray LJ, Brunskill NJ. Correction: The Kidney Failure Risk Equation for prediction of end stage renal disease in UK primary care: An external validation and clinical impact projection cohort study. *PLOS Medicine* 2020;17(7):e1003313. doi: 10.1371/journal.pmed.1003313.
31. UK Kidney Association. Kidney Failure Risk Equation (KFRE): quick reference [Internet]. Bristol: UK Kidney Association. Available from: <https://www.ukkidney.org/sites/default/files/education/KFRE%20quick%20reference.pdf>.
32. Grams ME, Brunskill NJ, Ballew SH, Sang Y, Coresh J, Matsushita K, et al. The Kidney Failure Risk Equation: Evaluation of Novel Input Variables including eGFR Estimated Using the CKD-EPI 2021 Equation in 59 Cohorts. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(3):482-94. doi: 10.1681/ASN.0000000000000050.
33. Zacharias HU, Altenbuchinger M, Schultheiss UT, Raffler J, Kotsis F, Ghasemi S, et al. A Predictive Model for Progression of CKD to Kidney Failure Based on Routine Laboratory Tests. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(2):217-30.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.05.018.
34. Zheng S, Parikh RV, Tan TC, Pravoverov L, Patel JK, Horiuchi KM, Go A. CKD stage-specific utility of two equations for predicting 1-year risk of ESKD. *SPLOs One*. [Internet]. 2023;18(11):e0293293. Available from: <https://divisionofresearch.kaiserpermanente.org/publications/ckd-stage-specific-utility-of-two-equations-for-predicting-1-year-risk-of-eskd/>.
35. Park KJ, Tandy MK, Flerchinger S, Glassberg KJ, Chen FY, Albright ES, et al. Improving CKD Screening and Care in Diabetes Using Clinical Decision Support in a Large Health Care System. *Kidney360*. 2025;6(9):1501-09 doi: 10.34067/KID.0000000829.
36. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Carrero JJ, Djurdjev O, Heerspink HJL, et al. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2018;93(6):1442-51. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.009.
37. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Clinical outcomes in CKD [Internet]. Available from: <https://www.ckdpcrisk.org/lowgfrevents/>.
38. Evans M, Grams ME, Sang Y, Astor BC, Blankestijn PJ, Brunskill NJ, et al. Risk factors for prognosis in patients with severely decreased GFR. *Kidney Int Rep*. 2018;3(3): 625-37. doi: 10.1016/j.ekir.2018.01.002.
39. Gallego-Valcarce E, Shabaka A, Tato-Ribera AM, Landaluce-Triska E, León-Poo M, Roldan D, Gruss E. External validation of the KFRE and Grams prediction models for kidney failure and death in a Spanish cohort of patients with advanced chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2024;37(2):429-37. doi: 10.1007/s40620-023-01819-1.
40. Thanabalasingam S, Iliescu E, Norman P, Akbari A, Hundemer GL, White CA. Independent External Validation and Comparison of Death and Kidney Replacement Therapy Prediction Models in Advanced CKD. *Kidney Med*. 2022; 4(4):100440. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100440.

41. Chien KL, Lin HJ, Lee BC, Hsu HC, Lee YT, Chen MF. A prediction model for the risk of incident chronic kidney disease. *Am J Med*. 2010;123(9):836-46.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.05.010.
42. Klinrisk. The Science of Klinrisk [Internet]. Available from: <https://www.klinrisk.com/the-science>.
43. Tangri N, Ferguson T, Leon SJ, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, et al. Validation of the Klinrisk chronic kidney disease progression model in the FIDELITY population. *Clin Kidney J*. 2024;17(4):sfac052. doi: 10.1093/ckj/sfae052.
44. Oshima M, Gosho M, Iwagami M, Sugawara Y, Nagasu H, Kuwabara T, et al. Review no. 2: a beginner's guide for calculating eGFR slope using linear mixed-effects model in R—step-by-step methods and code examples. *Clin Exp Nephrol*. 2026;30(4):545-58. doi: 10.1007/s10157-026-02835-8.
45. The European Medicines Agency. Qualification opinion for GFR slope as a validated surrogate endpoint for RCT in CKD. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/qualification-opinion-gfr-slope-validated-surrogate-endpoint-rct-ckd_en.pdf. First published 21 Dec 2023. Accessed 20 Feb 2026.
46. Nickerson PW. What have we learned about how to prevent and treat antibody-mediated rejection in kidney transplantation? *Am J Transplant*. 2020;20 Suppl 4:12-22. doi: 10.1111/ajt.15859.
47. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):84-104. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009.
48. Imaizumi T, Komaba H, Hamano T, Nangaku M, Murotani K, Hasegawa T, et al. Clinically meaningful eGFR slope as a surrogate endpoint differs across CKD stages and slope evaluation periods: the CKD-JAC study. *Clin Kidney J*. 2025;18(2):sfac398. doi: 10.1093/ckj/sfae398.
49. Inker LA, Collier W, Greene T, Miao S, Chaudhari J, Appel GB, et al. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med*. 2023;29(7):1867-76. doi: 10.1038/s41591-023-02418-0.
50. Grams ME, Brunskill NJ, Ballew SH, Sang Y, Coresh J, Matsushita K, et al. Development and Validation of Prediction Models of Adverse Kidney Outcomes in the Population With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(9):2055-63. doi: 10.2337/dc22-0698.
51. Schroeder EB, Yang X, Thorp ML, Arnold BM, Tabano DC, Petrik AF, et al. Predicting 5-Year Risk of RRT in Stage 3 or 4 CKD: Development and External Validation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(1):87-94. doi: 10.2215/CJN.01290216.
52. U.S. Food and Drug Administration. De Novo classification request for KidneyIntelX.dkd, DEN200052 [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2023 Jun 29. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN200052.pdf.
53. MDCalc. International IgA Nephropathy Prediction Tool [Internet]. New York: MDCalc. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/10533/international-iga-nephropathy-prediction-tool>.
54. Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C, et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):942-51. doi: 10.1681/ASN.2015010016.
55. AJKD Blog. Clinical Trial End Points in ADPKD [Internet]. New York: National Kidney Foundation; 2019 Jun 6. Available from: <https://ajkdblog.org/2019/06/06/clinical-trial-end-points-in-adpkd/>.
56. ADPKDSim. Prognostic tools: PROPKD Score [Internet]. Available from: <https://adpkdsim.org/expert/prognostic-tools/propkd-score>.
57. Allmer DM, Parada Rodriguez D, Aigner C, Laccone F, Nagel M, Metz-Schimmerl S, Sunder-Plassmann G. Progression to kidney failure in ADPKD: the PROPKD score underestimates the risk assessed by the Mayo imaging classification. *Front. Med*. 2024;11:1470309. doi: 10.3389/fmed.2024.1470309.
58. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Nastanova 00226. Likuvannia khronichnoi khvoroby nyrok [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2017-02-06. Dostupno: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3114>. [In Ukrainian].
59. Writing Group for the CKD Prognosis Consortium. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA*. 2023;330(13):1266-77. doi: 10.1001/jama.2023.17002.
60. Du Y, Wang K. Machine Learning Prediction of Chronic Kidney Disease in Elderly MetS Patients Using NHANES 2011-2020 Data. *Rejuvenation Res*. 2026;29(2):62-72. doi: 10.1177/15491684251399607.

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 консультаційну роботу є недоречними.

Приклади потенційних конфліктів інтересів, які прямо або побічно пов'язані з дослідженням, можуть включати, але не обмежуються наступним:

- Наукові гранти від фінансових агентств (прохання надати дані про спонсора дослідження та номер гранту)
- Гонорари за виступи на симпозиумах
- Фінансова підтримка участі в симпозиумах
- Фінансова підтримка освітніх програм
- Зайнятість або консультації
- Підтримка з боку спонсора проекту
- Посада в консультативній раді або раді директорів або в інших відносинах управління
- Кілька філій
- Фінансові відносини, наприклад, пайову участь або інвестиційний інтерес
- Права інтелектуальної власності (наприклад, патенти, авторські права і роялті від таких прав)
- Утримання чоловіка і / або дітей, які можуть мати фінансовий інтерес до роботи

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті переконання, які можуть вплинути на ваше дослідження.

Відповідальний автор збирає форми розкриття конфлікту інтересів від усіх авторів. В авторській співпраці, де допускаються формальні угоди про представництво, для відповідного учасника досить підписати форму розкриття від імені всіх авторів.

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося 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 ВИНИКЮТЬ 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.

[illegible]