

## COVID-19 ТА НИРКИ/COVID-19 & KIDNEY

АДАПТОВАНІ КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ І ФАХІВЦІВ З ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ /  
ADAPTED CLINICAL GUIDELINES OF THE UKRAINIAN ASSOCIATION OF NEPHROLOGISTS AND KIDNEY TRANSPLANT SPECIALISTS

ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ХХН I-IV СТАДІЙ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19 .....	5
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХХН V ГД ТА ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ ВІДДІЛЕННЯ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19 .....	11
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХХН V ПД ТА ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ ВІДДІЛЕННЯ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19 .....	16
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК АБО ХВОРИХ НА ХХН I-IV З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19 .....	21

## ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

TUMOR LYSIS SYNDROME ASSOCIATED WITH ACUTE KIDNEY INJURY AS THE FIRST MANIFESTATION OF ESSENTIAL THROMBOCYTOSIS Zeki Kemeç 1, Abdülkadir Koçanoğlu, Mehmet Mahfuz Şıkgıncı (Turkey) .....	29
---	----

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

EFFECT OF CLASSIC SOFT DRINK COCA-COLA AS A SOLVENT IN THE ADMINISTRATION OF TRAMADOL AND DIAZEPAM ON BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL CHANGES IN LIVER AND KIDNEY Omotayo B. Ilesanmi1, Temitope T. Odewale (Nigeria) .....	34
THE EFFECT OF APOL1 RISK VARIANTS ON EMERGENT OUTCOMES IN KIDNEY DISORDERS: A META-ANALYSIS OF INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA Fateme Shamekhi Amiri (Iran) .....	43
ВМІСТ БІЛКА КЛОТО У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК І.І. Топчій, П.С. Семенових, Т.Д. Щербань, В.Ю. Гальчінська, К. О. Савічева (Україна) .....	61
COMPARISON OF PROPHYLACTIC VERSUS PREEMPTIVE TREATMENTS IN THE MANAGEMENT OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS Cengiz Karaçin, Emre Yaşar, Özant Helvacı, Galip Güz (Turkey) .....	68

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

COVID-19 ТА НИРКИ М. Колесник (Україна) .....	74
3D PRINTING AND UROLOGY: SYSTEMATIC REVIEW OF THE CLINICAL APPLICATIONS K. Wendo, R. Olszewski (Belgium) .....	81

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ .....	94
-----------------------------	----



Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»  
Національний нирковий фонд України

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (67) 2020

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

<b>Головний редактор:</b>	Колесник Микола Олексійович	
<b>Заступник головного редактора:</b>	Степанова Наталя Михайлівна	
<b>Відповідальний секретар:</b>	Козлюк Надія Іванівна	
<b>Редакційна колегія:</b>	Гуревич Костянтин Якович	Мартинюк Лілія Петрівна
	Драннік Георгій Миколайович	Томіліна Наталя Аркадіївна
	Дрянська Вікторія Євгенівна	Фоміна Світлана Петрівна
	Дудар Ірина Олексіївна	William G. Couser
	Зуб Лілія Олексіївна	R.T. Krediet
	Король Леся Вікторівна	F.P. Schena
	Лісовий Володимир Миколайович	Robert W. Schrier
	Майданнік Віталій Григорович	

**Засновники** – Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»,  
Національний нирковий фонд України

**Свідоцтво про державну реєстрацію:** КВ № 21397-11197 ПР від 25.01.2015 р.

**Журнал внесено до категорії «Б» переліку наукових фахових видань України** (Наказ Міністерства освіти і науки України від 28.12.2019 №1643)

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

**Індексація журналу:**

- web-платформа реєстраційної агенції Crossref (видавничий префікс: 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ),
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- пошукова система академічних текстів Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

**Видається** за наукової підтримки Державної установи «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

**Рекомендовано до друку** Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 4 від 09.07.2020 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** 17.08.2020. **Підписано до друку** 26.08.2020  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 7,9. Замовлення № 260820

**Друк ТОВ «Поліграф плюс»**

**Свідоцтво** про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи  
№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 р.  
03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (044) 466-14-42  
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською 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», 2020



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

State Institution "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"  
National kidney foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 3 (67) 2020

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

**Editor-in-chief:**

**Mykola Kolesnyk**

**Deputy Editor:**

**Natalia Stepanova**

**Executive secretary:**

**Nadia Kozlyuk**

**Editorial Board :**

Konstantin Gurevich

Georgy Drannik

Victoria Driyanska

Iryna Dudar

Liliia Zub

Lesya Korol

Volodymyr Lisovyi

Vitaly Maidannyk

Lilia Martyniuk

Natalia Tomilina

Svitlana Fomina

William G. Couser

R.T. Krediet

F.P. Schena

Robert W. Schrier

**Founders** – State Institution "Institute of nephrology NAMSU", National Kidney foundation of Ukraine

**Certificate of registration:** KB № 21397-11197 IIP from January 25, 2015

**The Journal is included in the category "B" of the list of scientific professional editions of Ukraine** (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine from December 28, 2019 №1643)

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

**Journal indexing:**

- Crossref Registration Agency (doi prefix 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ),
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- Web search engine for academic publications Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

**Published** by scientific support of State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences»

**Recommended** for publication by Academic Council State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences» (protocol № 4 from July 09, 2020).

**Edition 500 copies**

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

**Put in a set** August 17, 2020. **Signed to print** August 26, 2020.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 7,9. Order № 260820

**Print Ltd "Poligraf plus"**

**Certificate** of registration in the state register of subjects of publishing №169 (series DK) from 07/04/2005

03062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ fax: (044) 466-14-42

e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

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

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

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2020



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International

## ТОЧКА ЗОРУ

11 березня 2020 року ВОЗ об'явила глобальну пандемію COVID-19, викликану SARS-Co-V-2. Достатньо швидко стало зрозуміло, що у інфікованих пацієнтів спостерігаються, по-перше, прояви уражень сечової системи, які були відсутні до інфікування; по-друге, частота інфікування хворих на ХХН вища, ніж у популяції загалом та суттєво збільшується відповідно до стадії ХХН.

Тобто, виникла необхідність верифікації встановлених патологічних маркерів ураження сечової системи відповідно до номенклатури хвороб нирок УАН і ФТН 2018 та KDIGO 2020.

Очевидно, що наявність патологічних маркерів ураження сечової системи, які були відсутні до інфікування, дозволяє кваліфікувати їх як гостру хворобу нирок або розлади, включаючи гостре пошкодження нирок (ГПН). ГПН є життя загрожуючим ускладненням та вимагає індивідуального визначення об'єму і частоти моніторингу та послідовності лікувальних заходів для недопущення або мінімізації прогресування ГПН.

Що стосується хворих на ХХН I-V ст., то їх необхідно розділити на групи ризику (низький, середній, високий, дуже високий) інфікування SARS-Co-V-2 та виникнення ГПН.

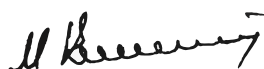
Хворі на ХХН VД, особливо ХХН VГД, із зрозумілих причин, є найбільш вразливою щодо інфікування SARS-Co-V-2 категорією пацієнтів, у зв'язку з чим вимагають постійної уваги та контролю.

Для підвищення рівня інформованості лікарів-нефрологів та забезпечення належного рівня діагностики, профілактики та лікування хворих на COVID-19 з ураженням сечової системи та пацієнтів з ХХН усіх стадій інфікованих SARS-Co-V-2, була створена експертна група УАН і ФТН, яка з урахуванням міжнародного та власного досвіду створила національні медико-технологічні документи (адаптовані клінічні рекомендації), присвячені вище переліченим проблемам.

З накопиченням власного досвіду та досвіду зарубіжних фахівців перелік медико-технологічних документів буде збільшуватись, а їх зміст оновлюватись.

Будемо щиро вдячні за Ваші зауваження та пропозиції.

Від імені редакції



М. Колесник



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Adapted Clinical Guidelines

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.01

**Expert group: Chairman: M. Kolesnyk. Deputies: N. Stepanova, I. Dudar. Members: E. Krasnyuk, L. Liksunova, L. Snisar**

### **Management of chronic kidney disease patients during the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists**

Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

### Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Krasnyuk E, Liksunova L, Snisar L. Management of chronic kidney disease patients during the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian association of nephrologists and kidney transplant specialists. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):4-9. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2020.01

**Abstract.** *During the global COVID-19 pandemic, there was an urgent need to make complex clinical decisions about the management of chronic kidney disease (CKD) patients. Since a significant number of CKD patients have impaired renal function or receive immunosuppressive (IS) therapy, they belong to a high-risk group for adverse effects of COVID-19 infection. In addition, the overwhelming majority of CKD patients have co-morbidities, which not only increases the risk of SARS-CoV-2 infection, but also the formation of life-threatening complications of COVID-19. Currently, there are no data on the best practices for the management of CKD patients during the COVID-19 pandemic. However, based on the existing research presented by leading renal associations (ERA-EDTA, Kidney Care UK, The Renal Association), NICE Rapid Guidelines on this topic, and our own experience, the expert group of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists has created the Adapted Clinical Recommendations for the Management Of Patients with CKD stages 1-4 during the COVID-19 pandemic.*

*The proposed clinical guidelines aimed to classify all CKD patients at risk for SARS-CoV-2 infection and hospitalization. The key characteristics of each class of kidney disease are the kidney functional level, determined by the glomerular filtration rate (GFR), daily urinary protein excretion, hypertension, medication intake and other additional characteristics.*

*All of the following clinical guidelines have a level of evidence of 2C.*

**Keywords:** *COVID-19 pandemic, chronic kidney disease, patients, immunosuppressive therapy, glomerulonephritis, anti-epidemic measures, treatment.*

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

### Article history:

Received July 15, 2020

Received in revised form

August 04, 2020

Accepted August 20, 2020

© Kolesnyk M., Stepanova N., Dudar I., Krasnyuk E., Liksunova L., Snisar L., 2020.

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



© Колесник М., Степанова Н., Дудар І., Красюк Е., Ліксунова Л., Снісар Л., 2020

УДК: 616.61-085:[616.98:578.834]-036.21

## Ведення хворих на ХХН I-IV стадій в умовах пандемії COVID-19: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

Українська асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

### Склад експертної групи:

Голова: М. Колесник

Заступники: Н. Степанова, І. Дудар

Члени: Е. Красюк, Л. Ліксунова, Л. Снісар

**Резюме.** Під час пандемії COVID-19 виникла необхідність приймати складні клінічні рішення щодо ведення хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Пацієнти з ХХН належать до групи високого ризику щодо несприятливих наслідків інфікування COVID-19, адже значна їх кількість має порушення функції нирок або отримує імуносупресивну (ІС) терапію. Крім того, серед хворих на ХХН багато осіб старшої вікової групи з високим рівнем коморбідності, що не тільки підвищує ризик інфікування SARS-CoV-2, а і формування життя загрожуючих ускладнень COVID-19. На сьогодні не існує даних щодо кращої практики ведення хворих на ХХН в умовах пандемії COVID-19.

Тим не менш, на основі існуючих досліджень з цієї проблеми, представленої провідними нирковими асоціаціями (ERA-EDTA, Kidney Care UK, The Renal Association) та рекомендацій NICE, з урахуванням власного досвіду експертна група Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки створила адаптовані клінічні рекомендації щодо ведення хворих на ХХН I-IV стадій в умовах пандемії COVID-19.

Пропоновані клінічні рекомендації мають на меті розподілити усіх хворих на групи ризику SARS-CoV-2 інфікування та показаннями до госпіталізації. Ключовими характеристиками кожного класу хвороб нирок є функціональний стан нирок, визначений за рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), добова екскреція білку, рівень артеріальної гіпертензії, прийом ІС лікарських засобів та інші додаткові характеристики.

Усі нижче подані положення клінічних рекомендацій мають рівень доказовості 2С.

**Ключові слова:** пандемія COVID-19, хронічна хвороба нирок, пацієнти, імуносупресивна терапія, гломерулонефрит, протиепідемічні заходи, лікування.

### Перелік скорочень:

ANCA	- антинейтрофільні антитіла	ГПН	- гостре пошкодження нирок
ERA-EDTA	- European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association	ГХН	- гостра хвороба нирок
IgA	- Імуноглобулін А	ІАПФ	- інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
IgG	- Імуноглобулін G	ІС	- імуносупресивне лікування
NICE	- National Institute for Health and Clinical Excellence	ІФА	- імуноферментний аналіз
SGLT2i	- інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортера 2-го типу	МОЗ	- Міністерство охорони здоров'я
АТ	- артеріальний тиск	НЗТ	- ниркова замісна терапія
БРА-II	- антагоністи рецепторів ангіотензину II	ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ГБМ	- гломерулярна базальна мембрана	СЧВ	- системний червоний вовчак
ГД	- гемодіаліз	ФСГС	- фокально-сегментарний гломерулосклероз
ГДФ	- гемодіафільтрація	ХХН	- хронічна хвороба нирок
ГН	- гломерулонефрит	ШПГН	- швидкопрогресуючий гломерулонефрит

**Колесник Микола Олексійович**  
director@inephrology.kiev.ua

**Вступ.** Під час пандемії COVID-19 виникла необхідність приймати складні клінічні рішення щодо ведення хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Пацієнти з ХХН належать до групи високого ризику щодо несприятливих наслідків інфікування COVID-19, адже значна їх кількість має порушення функції нирок або отримує імуносупресивну (ІС) терапію. Крім того, серед хворих на ХХН багато осіб старшої вікової групи з високим рівнем коморбідності, що не тільки підвищує ризик інфікування SARS-CoV-2, а і формування життя загрожуючих ускладнень COVID-19. На сьогодні не існує даних щодо кращої практики ведення хворих на ХХН в умовах пандемії COVID-19.

Тим не менш, на основі існуючих досліджень з цієї проблеми, представленої провідними нирковими асоціаціями (ERA-EDTA, Kidney Care

UK, The Renal Association) та рекомендацій NICE, з урахуванням власного досвіду експертна група Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки створила адаптовані клінічні рекомендації щодо ведення хворих на ХХН I-IV стадій в умовах пандемії COVID-19.

Пропоновані клінічні рекомендації мають на меті розподілити усіх хворих на групи ризику SARS-CoV-2 інфікування та показаннями до госпіталізації. Ключовими характеристиками кожного класу хвороб нирок є функціональний стан нирок, визначений за рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), добова екскреція білку, рівень артеріальної гіпертензії, прийом ІС лікарських засобів та інші додаткові характеристики.

Усі нижче подані положення клінічних рекомендацій мають рівень доказовості 2С.

### Рекомендації.

#### Групи ризику інфікування SARS-CoV-2 хворих на ГХН або ХХН

Характеристики	Ризик SARS-CoV-2 інфікування			
	Низький	Середній	Високий	Дуже високий
Вік пацієнтів	< 65 років	< 65 років	> 65 років	> 65 років
Клас хвороб	ХХН I-II, ГХН O, I, ГПН I	ГХН II, ГПН II, ХХН III	ГХН III, ГПН III, ШПГН, ХХН IV	ГПН III, ХХН V
Рівень добової протеїнурії	≤ 500 мг/д	> 500 < 3000 мг/д	≥ 3000 мг/д	≥ 7000 мг/д
ШКФ	≥ 60 мл/хв/м <sup>2</sup> або стабільний рівень ШКФ протягом останніх 3-6 місяців	30-59 мл/хв/м <sup>2</sup>	≤ 30 мл/хв/м <sup>2</sup>	≤ 15 мл/хв/м <sup>2</sup> або НЗТ
Артеріальна гіпертензія	I ст	I ст	II ст	II ст
ІС терапія	відсутня	Преднізолон ≤ 10 мг/д	Преднізолон ≥ 20 мг/д, Азатиоприн, Мофетилу мікофенолат, Циклофосфамід, Циклоспорин, Такролімус, Ритуксимаб	

\* ГХН – гостра хвороба нирок (ШПГН – швидкопрогресуючий гломерулонефрит, ГПН – гостре пошкодження нирок), ХХН – хронічна хвороба нирок.

#### 1. Комунікація з хворими на ХХН усіх груп ризику під час пандемії COVID-19 [1-3].

- Мінімізуйте контакт віч-на-віч з пацієнтами та використовуйте для консультацій телефонний зв'язок, відео або імейл коли це можливо.
- Порадьте пацієнтам мінімізувати візити до клініки та записуватись на консультацію у телефонному режимі або електронною поштою на конкретний час.

- Влаштовуйте свій консультативний прийом таким чином, щоб хворі на ХХН, які отримують ІС терапію, відвідували кабінет першими та не стикались з іншими пацієнтами під час очікування консультації.
- Дотримуйтесь свого розкладу та порадьте пацієнтам не приїжджати раніше запланованого часу. Попередьте наступного пацієнта за телефоном коли Ви вже готові його прийняти,

наприклад, у разі очікування на вулиці або у автомобілі та запровадьте «чисту дорогу» до консультативного кабінету;

- 1.6. Рекомендуйте пацієнтам тримати певний запас необхідних їм лікарських засобів вдома. Порадьте хворим використовувати усі можливі способи доставки лікарських засобів додому.
- 1.7. У разі необхідності консультації віч-на-віч, порадьте пацієнту уникати публічного транспорту та мати не більше однієї супроводжуючої особи, якщо не може приїхати сам.
- 1.8. Відтермінуйте амбулаторні візити, якщо клінічна потреба не є нагальною, наприклад, якщо у пацієнта спостерігається легка або помірна протеїнурія без негативної динаміки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).
- 1.9. Заохочуйте пацієнтів проводити рекомендовані щеплення проти грипу та пневмококу (PCV13 та PPSV23) для профілактики конфекції.

## 2. Організація амбулаторного обстеження та моніторингу хворих на ХХН в умовах пандемії COVID-19 залежно від групи ризику інфікування SARS-CoV-2 [1-5].

- 2.1. Оцініть можливість зменшення частоти рутинних аналізів під час пандемії COVID-19 для стабільних пацієнтів низької та середньої груп ризику. Враховуйте будь-які супутні захворювання та темп прогресування ХХН.
- 2.2. Заохочуйте самоконтроль (включаючи моніторинг артеріального тиску) для пацієнтів усіх груп ризику, які здатні це зробити. Переконайтесь, що пацієнти, які здійснюють самоконтроль, знають, коли та до кого їм слід звернутися за допомогою.
- 2.3. Направляйте пацієнтів середньої, високої та дуже високої груп ризику COVID-19 для термінової консультації у разі:
  - зниження ШКФ > 30% у хворого на ХХН порівняно з базовим рівнем,
  - формування нефротичного синдрому,
  - некоригованої гіпертензії,
  - ознак ГХН, ГПН, ШПГН.
- 2.4. Не направляйте пацієнтів на УЗД нирок, якщо результат навряд чи змінить подальшу тактику лікування. УЗД в умовах пандемії COVID-19 потребують пацієнти високої та дуже високої груп ризику COVID-19 або незалежно від групи ризику у разі:
  - швидкого прогресування ХХН,
  - наявності гематурії та/або персистоючої еритроцитурії,
  - підозри на обструкцію сечової системи,
  - необхідності виконання пункційної біопсії нирки.
- 2.5. Біопсія нирки повинна виконуватись лише в екстрених випадках. Серед пацієнтів, які мають показання до біопсії нирок надайте пріоритет пацієнтам високого та дуже високого ризику інфікування SARS-CoV-2 та пацієнтам

для яких відтермінування верифікації діагнозу може привести до незворотного погіршення функціонального стану нирок (ГХН, ГПН, ШПГН).

- 2.6. Вирішуючи питання щодо доцільності госпіталізації хворого з ХХН, обов'язково враховуйте:
    - бажання пацієнта та/або його родичів,
    - групу ризику інфікування SARS-CoV-2,
    - тяжкість стану,
    - чи приймає пацієнт ІС терапію,
    - необхідність стаціонарного лікування.
  - 2.7. Продовжуйте планування початку ниркової замісної терапії пацієнтам з ХХН IV-V стадій, направляйте пацієнтів на створення судинного або перитонеального доступу, трансплантацію нирки.
- ## 3. Лікування хворих на ХХН низької та середньої груп ризику інфікування SARS-CoV-2 під час пандемії COVID-19 [2-4, 6].
- 3.1. Рекомендуйте усім пацієнтам з ХХН продовжувати прийом попередньо призначених лікарських засобів (іАПФ, БРА, діуретики, цитостатики і т.п.) доки Ви або інший фахівець їх не відмінить. Пам'ятайте, на сьогодні немає доказів щодо негативного впливу іАПФ або БРА на прогноз COVID-19.
  - 3.2. У разі повільної швидкості прогресування, нормальної функції нирок та безсимптомної протеїнурії розгляньте питання щодо призначення іАПФ/БРА, контролю артеріального тиску та обмеження солі до поліпшення епідемічної ситуації. До такої групи можна віднести пацієнтів зі збереженою ШКФ та:
    - мембранозною нефропатією з нефротичним синдромом та/або підвищенням титрів анти-PLA2R антитіл,
    - нефропатією мінімальних змін,
    - вторинним фокальним сегментарним гломерулосклерозом,
    - ІgА нефропатією з ендокapілярною гіперклітинністю та/або відсутністю півмісяців за результатами біопсії нирок.
  - 3.3. Рішення щодо необхідності початку ІС терапії у пацієнтів середньої групи ризику з вперше діагностованим гломерулонефритом (ГН) або системним захворюванням сполучної тканини, як то системний червоний вовчак (СЧВ) або васкуліт, повинно базуватись на швидкості прогресування захворювання, результатах біопсії нирок, ШКФ, рівня протеїнурії та наявності супутніх захворювань.
- ## 4. Лікування хворих на ХХН високої та дуже високої груп ризику інфікування SARS-CoV-2 під час пандемії COVID-19 [1-6].
- 4.1. Незважаючи на високий ризик інфікування SARS-CoV-2, пацієнти з:
    - швидкопрогресуючим ГН,
    - анти-ГБМ ГН, ANCA-асоційованим васкулітом,

- люпус-нефритом,
  - наявністю ускладнень нефротичного синдрому (наприклад, глибокий венозний тромбоз, анасарка, нефротичний криз) мають негайно розпочати стандартні схеми ІС терапії. Відтермінування лікування пацієнтів цих груп може збільшити ризик негативно прогнозу більше, ніж початок ІС лікування під час пандемії. Індивідуальна оцінка ризику та користі повинна враховувати і можливість пацієнта практикувати соціальне дистанціювання.
- 4.2. Більшість стабільних пацієнтів високої та дуже високої груп ризику інфікування SARS-CoV-2 не повинні припиняти ІС лікування. Пацієнти, які певний час перебувають у стійкій ремісії, можуть розпочати зниження дози ІС лікарських засобів, якщо це було заплановано.
- 4.3. Розгляньте переведення пацієнтів, які знаходяться на етапі індукції ремісії (наприклад, доведення застосування пульс доз циклофосфаміду та/або метипреду), на еквівалентні дози перорального режиму індукції (наприклад, використання перорального циклофосфаміду або мофетилу мікофенолату). Так само, пацієнти, яким до початку епідемії Ви б призначили пульс дози метилпреднізолону, можуть бути переведені на пероральний його прийом.
- 4.4. Розгляньте питання щодо можливості заміни застосування ритуксимабу на іншу терапію, оскільки ритуксимаб пригнічує утворення анти SARS-CoV-2 антитіл протягом декількох місяців. Крім того, відтермінування інфузій ритуксимабу зменшує частоту візитів пацієнта, що також є протиепідемічним заходом.
- 4.5. Якщо це можливо, зменшіть стероїди до добової дози преднізолону 0,2 мг/кг.
- 4.6. Не зупиняйте попередньо призначене лікування іАПФ або БРА.
- 4.7. Не припиняйте поточне лікування гідроксихлорохіном у пацієнтів з СЧВ або ревматоїдним артритом. Пам'ятайте про взаємодію гідроксихлорохіну з іншими лікарськими засобами та переконайтесь, що немає необхідності у коригуванні дози циклоспорину, інгібіторів mTOR та тамоксифену. Доза гідроксихлорохіну має бути скоригована відповідно до ШКФ пацієнта.
- 5. Лікування хворих на ХХН з підозрою на COVID-19 [1-6].**
- 5.1. Практикуйте ізоляцію пацієнтів у домашніх умовах.
- 5.2. Протестуйте пацієнта щодо наявності SARS-CoV-2. Пацієнти, які отримують ІС терапію можуть мати безсимптомний беребіг захворювання;
- 5.3. Зменшіть стероїди до еквівалентної дози преднізолону 0,2 мг/кг/добу, якщо це можливо.
- 5.4. За наявності лейкопенії / лімфопенії, зменшіть дозу цитотоксичних засобів доки рівень лейкоцитів крові не відновиться. Лімфопенія може бути ознакою активності COVID-19.
- 5.5. Не зупиняйте попередньо призначене лікування іАПФ або БРА.
- 6. Лікування хворих на ХХН з підтвердженим випадком COVID-19 [4-6].**
- 6.1. Перегляньте перелік лікарських засобів з точки зору негативного впливу на функцію нирок у пацієнтів з підтвердженим випадком інфікуванням COVID-19.
- 6.2. Здійснюйте госпіталізацію інфікованих COVID-19 пацієнтів на основі наявних симптомів та факторів ризику. Більшість пацієнтів можуть залишатися вдома. Розгляньте можливість подальшого спостереження за пацієнтом у телефонному режимі кожні 24-48 годин.
- 6.3. Проконсультуйтеся з лікарем-інфекціоністом щодо призначення антивірусних лікарських засобів.
- 6.4. Будьте уважні призначаючи противірусні лікарські засоби пацієнтам з ХХН, які отримують ІС терапію. Пам'ятайте, що більшість противірусних засобів, які застосовуються для лікування COVID-19, можуть взаємодіяти з ІС лікарськими засобами:
- азатіоприн взаємодіє з хлорохіном, гідроксихлорохіном, рибавірином та тоцилізумабом; може знадобитись коригування дози та ретельний контроль,
  - атазанавір, лопінавір/ритонавір, хлорохін, гідроксихлорохін підвищує рівень циклоспорину та такролімусу,
  - тоцилізумаб знижує дію циклоспорину,
  - мофетилу мікофенолат потенційно взаємодіє з лопінавіром/ритонавіром; може знадобитись коригування дози та ретельний контроль.
- 6.5. Розгляньте питання щодо припинення або зменшення дози мофетилу мікофенолату або азатіоприну. Кортикостероїди ніколи не слід різко відмінювати, знижуйте дозу повільно до еквівалентної дози преднізолону 0,2 мг/кг/добу. Інгібітори кальциневрину, принаймні циклоспорин, можуть зменшувати реплікацію вірусу.
- 6.6. За можливості відтермінуйте заплановані ін'єкції/пульс-دوزи метилпреднізолону, циклофосфаміду або ритуксимабу.
- 6.7. Користь від лікування стероїдами інфікованих COVID-19 пацієнтів не визначена. Стероїди широко застосовувались у відділеннях інтенсивної терапії у хворих з тяжкими вірусними інфекціями, але попередні дослідження за участю інфікованих SARS пацієнтів, продемонстрували продовження часу вірусного кліренсу на всіх стадіях захворювання. Можливим показанням до застосування стероїдів є протидія цитокіновому шторму у важких випадках.

- 6.8. Ретельно контролюйте ШКФ у інфікованих SARS-CoV-2 хворих на цукровий діабет. У таких випадках слід утримуватись від застосування пероральних антидіабетичних лікарських засобів та інгібіторів SGLT2i. Розгляньте питання щодо переведення пацієнта на інсулін.
- 6.9. Оцініть рівень імуносупресії (кількість лейкоцитів крові, імуноглобулінів, CD19, Т-клітин). За наявності лейкопенії / лімфопенії, зменшіть дозу цитотоксичних засобів доки рівень лейкоцитів крові не відновиться.
- 6.10. У пацієнтів, які отримували ритуксимаб протягом останніх 12 місяців необхідно визначити рівень IgG. Якщо концентрація IgG < 500 мг/дл, розглянути необхідність довічного введення IgG (200–300 мг/кг кожні 3-4 тижні), що може зменшити ризик вторинних інфекцій.
- 6.11. Для пацієнтів з ANCA-асоційованим васкулітом з ураженням легень або хворих на люпус-нефрит та/або ураженням інших органів, плазмаферез може бути терапією вибору на додаток до кортикостероїдів (IV міні-пульс дози метилпреднізолону по 250 мг з наступним переведенням на пероральний прийом 1 мг/кг/добу). Такі пацієнти потребують щоденного контролю щодо коригування лікарських засобів.
- 6.12. Якщо показаний плазмаферез, для заміщення використовуйте свіжозаморожену плазму, а не альбумін.
- 6.13. Не зупиняйте попередньо призначене лікування іАПФ або БРА.
- 6.14. Повторно оцініть функцію нирок у хворих на ХХН, які одужали від COVID-19. Обґрунтуйте терміновість повторного оцінювання залежно від базової ШКФ, коморбідності та клінічних обставин.
- 6.15. Подальший об'єм та частота моніторингу визначається стадією ХХН.

### Література:

1. COVID-19 rapid guideline: chronic kidney disease. NICE guideline [NG176] Published date: 15 May 2020. Available from : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng176>
2. ERA-EDTA information for nephrologists and other professionals on prevention and treatment of covid-19 infections in kidney patients. Available from: <https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/>
3. Andrew S. Bomback, Pietro A. Canetta, Woojin Ahn, Syeda B. Ahmad, Jai Radhakrishnan and Gerald B. Appel. CJASN. 2020; 15(6):876-879. doi: 10.2215/CJN.04530420
4. Ulu S, Gungor O, Gok Oguz E, Hasbal NB, Turgut D, Arici M. COVID-19: a novel menace for the practice of nephrology and how to manage it with minor devastation? Ren Fail. 2020;42(1):710-725. doi:10.1080/0886022X.2020.1797791
5. World Health Organization. (2020). COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers: scientific brief, 7 May 2020. World Health Organization. Available from : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332021>
6. Kidney Care UK. Coronavirus (Covid-19) guidance for patients with kidney disease. Available from: <https://www.kidneycareuk.org/news-and-campaigns/coronavirus-advice/#locallockdown>



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Adapted Clinical Guidelines

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.02

**Expert group: Chairman: M. Kolesnyk. Deputies: N. Stepanova, I. Dudar. Members: E. Krasnyuk, L. Liksunova, L. Snisar, T. Moroz**

### **Management of hemodialysis facilities and services during the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists**

Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

### Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Krasnyuk E, Liksunova L, Snisar L, Moroz T. Management of hemodialysis facilities and services during the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian association of nephrologists and kidney transplant specialists. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):10-14. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.02

**Abstract.** *The global COVID-19 pandemic is a critical time for hemodialysis patients as hypertension, diabetes or other co-morbidities, as well as hemostasis disorders, are risk factors for adult distress syndrome, the formation of which significantly worsens the prognosis.*

*Several national associations of nephrologists have created expert working groups to prepare constantly updated clinical guidelines for the management of dialysis patients in the context of the COVID-19 pandemic.*

*According to the experts, to minimize COVID-19 infection of patients and health care workers, the medical staff of dialysis units should undergo training and further retraining, following changes in constantly updated practical recommendations.*

*The expert group of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists has also created the Adapted Clinical Guidelines for the Management of Hemodialysis Facilities and Services During the COVID-19 pandemic.*

*All of the following clinical guidelines have a level of evidence of 2C.*

**Keywords:** *COVID-19 pandemic, hemodialysis, patients, dialysis unit, anti-epidemic measures, treatment.*

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

© Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Krasnyuk E, Liksunova L, Snisar L, Moroz T., 2020.

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

### Article history:

Received July 15, 2020  
Received in revised form  
August 04, 2020  
Accepted August 20, 2020



© Колесник М., Степанова Н., Дудар І., Красюк Е., Ліксунова Л., Снісар Л., Мороз Т., 2020

УДК: 616.61-085.38-073.27:[616.98:578.834]-036.21

## Лікування хворих на ХХН V ГД та організація роботи відділення нефрології та діалізу в умовах пандемії COVID-19: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

Українська асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

**Склад експертної групи:**

Голова: М. Колесник

Заступники: Н. Степанова, І. Дудар

Члени: Е. Красюк, Л. Ліксунова, Л. Снісар, Т. Мороз

**Резюме.** Коронавірусна хвороба – інфекційне, висококонтагіозне захворювання, яке дебютує лихоманкою (44%-98%), кашлем (68%-76%), міалгією (18%). Серед недіалізної популяції смертність складає 1,4%-3,6%.

Пандемія COVID-19 є особливо небезпечною для хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) VД, оскільки артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інші коморбідні стани та порушення системи гемостазу є факторами ризику дистрес-синдрому дорослих, формування якого суттєво погіршує прогноз.

Декілька національних асоціацій нефрологів сформували робочі групи експертів для підготовки постійно оновлюваних клінічних рекомендацій щодо роботи відділень діалізу в умовах пандемії COVID-19.

На думку експертів медичний персонал відділень діалізу повинен пройти тренінг та у подальшому ретренінги, відповідно до змін постійно оновлюваних практичних рекомендацій для мінімізації інфікування хворих та медичних працівників.

Експертна група Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки також створила адаптовані клінічні рекомендації щодо організації роботи відділень діалізу в умовах пандемії COVID-19.

Усі нижче подані положення клінічних рекомендацій мають рівень доказовості 2С.

**Ключові слова:** пандемія COVID-19, гемодіаліз, пацієнти, діалізний центр, протиепідемічні заходи, лікування.

**Вступ.** Коронавірусна хвороба – інфекційне, висококонтагіозне захворювання, яке дебютує лихоманкою (44%-98%), кашлем (68%-76%), міалгією (18%) [1, 2]. Серед недіалізної популяції смертність складає 1,4%-3,6% [1-3].

Пандемія COVID-19 є особливо небезпечною для хворих на ХХН VД, оскільки артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інші коморбідні стани та порушення системи гемостазу є факторами ризику дистрес-синдрому дорослих, формування якого суттєво погіршує прогноз [4, 5].

Декілька національних асоціацій нефрологів сформували робочі групи експертів для підготовки постійно оновлюваних клінічних рекомендацій щодо роботи відділень діалізу в умовах пандемії COVID-19 [6-8].

На думку експертів медичний персонал відділень діалізу повинен пройти тренінг та у подальшому ретренінги, відповідно до змін постійно оновлюваних практичних рекомендацій для міні-

мімізації інфікування хворих та медичних працівників.

Експертна група Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки також створила адаптовані клінічні рекомендації щодо організації роботи відділень діалізу в умовах пандемії COVID-19.

Усі нижче подані положення клінічних рекомендацій мають рівень доказовості 2С.

**Перелік скорочень:**

АТ	- артеріальний тиск
ГД	- гемодіаліз
ГДФ	- гемодіафільтрація
ЗІЗ	- засоби індивідуального захисту
ІФА	- імуноферментний аналіз
МОЗ	- Міністерство охорони здоров'я
НЗТ	- ниркова замісна терапія
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ХХН	- хронічна хвороба нирок

**Колесник Микола Олексійович**  
director@inephrology.kiev.ua

## Рекомендації.

### 1. Транспортування хворих [9-11].

- 1.1. Хворі без клінічних проявів COVID-19 транспортуються до ГД центру та у зворотному напрямку транспортними засобами благодійних організацій, власними або муніципальними спеціально виділеними для цієї категорії хворих з дотриманням загальних карантинних обмежень: маска, дистанція.
- 1.2. Хворі з підозрою на SARS-CoV-2 інфікування транспортуються медичними транспортними засобами; персонал, який здійснює транспортування повинен використовувати засоби індивідуального захисту (ЗІЗ) передбачені для контакту з SARS-CoV-2 інфікованими пацієнтами.
- 1.3. Інфіковані хворі без проявів хвороби або з проявами легкого, середнього або важкого ступеню транспортуються як передбачено пунктом 1.2.
- 1.4. Транспортування інфікованих хворих та пацієнтів з підозрою на COVID інфекцію одним транспортним засобом недопустимо.

### 2. Скринінг та розподіл хворих на когорти [12-15].

- 2.1. Перед початком ГД сесії кожен хворий повинен пройти скринінг на наявність можливих ознак інфікування.
- 2.2. Медичний працівник, який виконує скринінг у приймальному кабінеті повинен виміряти температуру тіла у кожного хворого, уточнити наявність підвищеної температури напередодні, кашлю, чхання, міальгій, болю в суглобах, діареї, контакту із пацієнтами на COVID-19 або особами, що прибули із регіонів з високою захворюваністю на COVID-19; якщо пацієнт викликає підозру, його слід спрямувати у іншу кімнату очікування.
- 2.3. Скринінг пацієнтів з підозрою на інфікування здійснюється позачергово (в окремих приміщеннях з подальшою санітарною обробкою приміщення після кожного хворого); хворі без проявів інфікування очікують своєї черги для скринінгу в транспортному засобі або у дворі з дотриманням дистанції та у масці (наказ МОЗ від 04.04.2008 №236, від 04.04.2008 №181, від 11.08.2014 №552).
- 2.4. Перед плановою госпіталізацією або перед плановим хірургічними втручаннями (формування або корекція судинного доступу для ГД) необхідно проводити дослідження методом ПЛР або ІФА (Наказ МОЗ від 20.05.2020 №1227)  
У разі екстреної госпіталізації - швидкий тест на COVID-19.
- 2.5. Після отримання хворими дозволу пройти до діалізного залу, вони повинні обробити руки дезінфектантом

2.6. Оскільки часто результати тестування на COVID-19 не можуть бути отримані одразу, хворі з підозрою на інфікування та ті, що контактували із COVID-19 позитивними пацієнтами або особами, які прибули із країн із високою захворюваністю на COVID-19, мають розглядатись як інфіковані до отримання результатів тесту та отримувати НЗТ в умовах ізолятора [15].

2.7. За результатами скринінгу усіх пацієнтів слід розподіляти на групи умовно неінфікованих, підозрілих на інфікування (у тому числі контактних) та інфікованих з відповідною реєстрацією даних у спеціальному «Журналі скринінгу».

2.7.1. У одному діалізному залі ГД сесії бажано здійснювати для однорідної групи пацієнтів.

2.7.2. COVID інфіковані пацієнти розподіляються за ступенем тяжкості на легкий, середній та важкий відповідно; хворі з середнім та важким ступенем підлягають госпіталізації до спеціалізованого медичного закладу з можливістю лікування методами ГД/ГДФ (Наказ МОЗ від 13.03.2020 №663)

### 3. Інформування хворих та їх родичів щодо особливостей лікування в умовах COVID пандемії у конкретному діалізному центрі [14, 16].

- 3.1. Хворий та його близькі повинні бути проінформовані лікарем-нефрологом, який забезпечує його спостереження про:
  - клінічні прояви COVID хвороби;
  - особливості транспортування до відділення та у зворотному напрямку;
  - необхідність та складові скринінгу перед початком ГД сесії;
  - особливості поведінки у домашніх умовах;
  - поведінки під час ГД сесії (ЗІЗ, заборона харчування і т.д.).
- 3.2. У разі появи ознак можливого COVID інфікування перед черговою або на другий день після ГД сесії, пацієнт або його родичі повинні проінформувати про це лікаря-нефролога і надалі дотримуватись його інструкцій.

### 4. Індивідуальний захист, дезінфекція обладнання та приміщень [12-14].

- 4.1. Медичний персонал відділення повинен пройти тренінг із застосування ЗІЗ; молодші медичні сестри повинні користуватись такими ж ЗІЗ, як лікарі чи медсестри.
- 4.2. Співробітники ГД відділення під час роботи з пацієнтами мають застосовувати ЗІЗ: маски/респіратори, захисні щитки, окуляри, рукавички, бахали, ізоляційні халати (Наказ МОЗ від 13.03.2020 №663)
- 4.3. Якщо використовуються хірургічні маски, їх слід змінювати згідно графіка що 2 години.
- 4.4. Захист очей обов'язковий; захисні щитки або окуляри для очей багаторазового застосування

- мають регулярно дезінфікуватися згідно з інструкціями виробника.
- 4.5. Спеціальні захисні халати персонал має одягати поверх лабораторних/хірургічних костюмів; їх слід застосовувати не тільки під час сеансу ГД, але і під час дезінфекції діалізних машин.
  - 4.6. Утилізація ЗІЗ, дезінфекція приміщень відповідно наказу МОЗ 08.06.2015 №125.
  - 4.7. Дезінфекція діалізних залів та усіх поверхонь, включаючи фонендоскоп та тонометри, повинна здійснюватися перед та після конкретної ГД сесії.
  - 4.8. Частота лабораторного тестування співробітників ГД центру визначається епідеміологічною ситуацією у конкретному ГД відділенні, але здійснюється не рідше ніж 1 раз на 14 днів (Наказ МОЗ від 20.05.2020 №1227).
5. **Особливості протиепідемічного режиму співробітників діалізного центру у домашніх умовах.**
    - 5.1. Медичний працівник – контактна особа, має дотримуватись запобіжних протиепідемічних заходів у домашніх умовах, з метою мінімізації ризику інфікування COVID-19 членів його родини:
      - дистанціюватись хоча б 1,5 метра з особами похилого віку, які проживають разом з контактною особою або мають інші фактори ризику COVID-19;
      - використовувати індивідуальні предмети побуту (посуд і т.п.);
      - забезпечити належну гігієну рук, захист очей та дезінфекцію приміщення;
      - усі учасники спілкування повинні використовувати маску.

### Література (References):

1. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):773. doi:10.1016/S1473-3099(20)30195-X
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):1–11. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
5. Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;93:201-204. doi:10.1016/j.ijid.2020.02.033
6. American Society of Nephrology. Information for screening and management of COVID-19 in the outpatient dialysis facility, 2020. Available at: [https://www.asn-online.org/DIALYSIS\\_COVID\\_2019](https://www.asn-online.org/DIALYSIS_COVID_2019). [Accessed 19 March 2020].
7. ASN. Dialysis After Discharge: Transitions of Care for COVID-19 Positive Patients, 2020. [online]. Available at: [https://www.asn-online.org/ntds/resources/COVID-19\\_](https://www.asn-online.org/ntds/resources/COVID-19_) [Accessed 7 May 202].
8. ASN. Resources and Recommendations, 2020. [online]. Available at: <https://www.asn-online.org/covid-19/ASNWebinars>.
9. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M, Kirmizis D, Schneditz D, van der Sande F, Mitra S. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 May 1;35(5):737-741. doi: 10.1093/ndt/gfaa069.
10. Alan, S., Silberzweig, K., Silberzweig, J. (2020). Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities. *CJASN.* 2020;15(5):707-709. doi: 10.2215/CJN.03340320
11. Center for Disease Control and Prevention: Frequently asked questions and answers: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) and Children, 2020. [online]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/children-faq.html>. [Accessed date: 19 March 2020].
12. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Dialysis Facilities, 2020. [online]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dialysis.html>. [Accessed 19 April 2020].
13. Centers for Disease Control and Prevention: Healthcare infection prevention and control FAQs for COVID-19, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/infection-prevention-control-faq.html>. [Accessed 19 March 2020].

14. Centers for Disease Control and Prevention: Steps healthcare facilities can take now to prepare for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/steps-to-prepare.html>. [Accessed 19 March 2020].
15. *Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V*. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020;97(5):824-828. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
16. *Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F, Ibels L, Keen M, Lindholm B, Nolph KD, Pollock CA, Prowant B, Farrell PC*. The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Trans.* 1991;37(4):598-604.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Adapted Clinical Guidelines

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.03

**Expert group: Chairman: M. Kolesnyk. Deputies: N. Stepanova, I. Dudar. Members: E. Krasnyuk, L. Liksunova, L. Snisar**

### **Management of peritoneal dialysis facilities and services during the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists**

Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

### Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Krasnyuk E, Liksunova L, Snisar L. Management of peritoneal dialysis facilities and services during the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian association of nephrologists and kidney transplant specialists. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):15-19. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.03

### Article history:

Received July 15, 2020  
Received in revised form  
August 04, 2020  
Accepted August 20, 2020

**Abstract.** *In Ukraine, about 12% of end-stage renal disease patients are treated by peritoneal dialysis (PD). In contrast to the hemodialysis population, PD patients receive treatment at home, which reduces the likelihood of SARS-CoV-2. However, older age, diabetes, hypertension and many other comorbid conditions of PD patients significantly increase the risk of infection. Therefore, maximum adherence to preventive measures for COVID-19 by PD patients and medical staff is an urgent and mandatory task.*

*Based on the published research on COVID-19, the expert group of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists has created the Adapted Clinical Guidelines for the Management of Peritoneal Dialysis Facilities and Services During the COVID-19 pandemic.*

*All of the following clinical guidelines have a level of evidence of 2C.*

**Keywords:** *COVID-19 pandemic, peritoneal dialysis, patients, dialysis unit, anti-epidemic measures, treatment.*

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

© Kolesnyk M., Stepanova N., Dudar I., Krasnyuk E., Liksunova L., Snisar L., 2020.

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



© Колесник М., Степанова Н., Дудар І., Красюк Е., Ліксунова Л., Снісар Л., 2020

УДК: 616.61:616.381-089.819]:[616.98:578.834]-036.21

## Лікування хворих на ХХН V ПД та організація роботи відділення нефрології та діалізу в умовах пандемії COVID-19: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

Українська асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

### Склад експертної групи:

Голова: М. Колесник

Заступники: Н. Степанова, І. Дудар

Члени: Е. Красюк, Л. Ліксунова, Л. Снісар

**Резюме.** В Україні близько 12% пацієнтів з хронічною хворобою нирок V Д стадії лікуються методом перитонеального діалізу (ПД). На відміну від гемодіалітичної популяції, ПД пацієнти отримують лікування вдома, що зменшує імовірність інфікування SARS-CoV-2. Тим не менш, старша вікова категорія, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та інші численні коморбідні стани ПД пацієнтів суттєво підвищують ризик їх інфікування. Саме тому, максимальне дотримання профілактичних заходів щодо COVID-19 ПД пацієнтами та медичним персоналом є невідкладним та обов'язковим завданням.

На основі опублікованих досліджень щодо COVID-19, експертна група Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки створила адаптовані клінічні рекомендації щодо організації надання спеціалізованої медичної допомоги ПД пацієнтам в умовах пандемії COVID-19.

Усі нижче подані положення клінічних рекомендацій мають рівень доказовості 2С.

**Ключові слова:** пандемія COVID-19, перитонеальний діаліз, пацієнти, відділ діалізу, протиепідемічні заходи, лікування.

**Вступ.** В Україні близько 12% пацієнтів з хронічною хворобою нирок V Д стадії лікуються методом перитонеального діалізу (ПД) [1]. На відміну від гемодіалітичної популяції, ПД пацієнти отримують лікування вдома, що зменшує імовірність інфікування SARS-CoV-2 [1-3]. Тим не менш, старша вікова категорія, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та інші численні коморбідні стани ПД пацієнтів суттєво підвищують ризик їх інфікування [3-5]. Саме тому, максимальне дотримання профілактичних заходів щодо COVID-19 ПД пацієнтами та медичним персоналом є невідкладним та обов'язковим завданням.

На основі опублікованих досліджень щодо COVID-19, експертна група Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки створила адаптовані клінічні рекомендації щодо організації надання спеціалізованої медичної допомоги ПД пацієнтам в умовах пандемії COVID-19.

Усі нижче подані положення клінічних рекомендацій мають рівень доказовості 2С.

### Перелік скорочень:

АТ	-	артеріальний тиск
БРА-II	-	антагоністи рецепторів ангіотензину II
ЗІЗ	-	Засоби індивідуального захисту
ІАПФ	-	інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІФА	-	імуноферментний аналіз
МОЗ	-	Міністерство охорони здоров'я
НЗТ	-	ниркова замісна терапія
ПД	-	перитонеальний діаліз
ПЕТ	-	тест перитонеальної рівноваги
ПЛР	-	полімеразна ланцюгова реакція
ХХН	-	хронічна хвороба нирок

### Рекомендації.

ПД пацієнти повинні залишатися вдома. Візити до діалітичного центру повинні бути зведені до мінімуму, лише за невідкладними показаннями, наприклад, підозра на ПД-асоційований перитоніт. В усіх інших випадках консультації повинні надаватися у телефонному або відео режимах [5].

**Колесник Микола Олексійович**  
director@inephrology.kiev.ua

**1. Заходи безпеки для ПД пацієнтів****1.1. Доклінічний скринінг ПД пацієнтів щодо COVID-19 [2, 4-7]**

1.1.1. Провести попередній скринінг наявності можливих ознак та/або факторів ризику COVID-19 для ПД пацієнта, який планує візит до діалізного центру у телефонному режимі.

- Можливі ознаки: підвищення температури тіла більше 37,20 С, симптоми гострої респіраторної інфекції (задишка, кашель або біль у горлі) з або без підвищення температури тіла?
- Фактори ризику: наявність зазначених симптомів у членів їх родини, контакт з інфікованим COVID-19 пацієнтом за останні 2 тижні,
- перебування у публічних місцях / прибуття з регіонів з високим рівнем захворюваності на COVID-19.

1.1.2. У разі наявності факторів ризику або симптомів гострої респіраторної інфекції:

- пацієнт повинен повідомити про це сімейного лікаря, а останній організувати провести ПЛР-тестування на наявність SARS-CoV-2;
- у разі ургентної необхідності візиту ПД пацієнта до діалізного центру, хворого слід оглядати із дотриманням усіх заходів індивідуального захисту (див. нижче).

**2. Організація роботи медичного персоналу з ПД пацієнтами у в умовах пандемії COVID-19 [2, 4-7]**

2.1. Необхідно уникати робочих засідань ПД команди. Обговорення клінічних випадків, тренінги медичного персоналу, конференції та/або лекції здійснювати використовуючи телефонний або відеозв'язок.

2.2. Стандартні планові обстеження, такі як ПЕТ-тест, визначення тижневого кліренсу сечовини (Kt/V) і т.п. не проводяться протягом усього періоду пандемії.

2.3. Приймальне відділення/зона очікування має бути обладнана дезінфікуючими засобами; місця для очікування повинні бути облаштовані на відстані не менше 1,5 метра один від одного; додатково нафарбована (наклеєна) лінія на підлозі дозволить зберігати відстань між медичним реєстратором та пацієнтами.

2.4. Прибувши до діалізного центру, ПД пацієнт має належно обробити руки за допомогою дезінфікуючого засобу та залишатись у зоні очікування приймального відділення до проходження обов'язкового скринінгу щодо інфікування COVID-19.

2.5. Медичний працівник, який виконує скринінг у приймальному кабінеті повинен виміряти температуру тіла хворого, уточнити наявність

підвищеної температури напередодні, кашлю, чхання, міальгії, болю в суглобах, діареї, контакту із пацієнтами на COVID-19 або особами, що прибули із регіонів з високою захворюваністю на COVID-19.

2.6. У разі наявності у хворого факторів ризику інфікування COVID-19 або обумовлених ним клінічних проявів, ПД пацієнт має бути терміново спрямований у іншу кімнату очікування та, залежно від локальної організації маршруту пацієнта з підозрою на COVID-19, направлений на тестування щодо інфікованості SARS-CoV-2 методом ПЛР.

2.7. Тривалість перебування ПД пацієнта у діалізному центрі має бути зведена до мінімуму; основними питаннями повинні бути: діагностика та лікування ПД-асоційованого перитоніту, важка інфекція місця виходу катетера або ініціація лікування методом ПД та необхідність тренінгу пацієнта; інші клінічні питання (прескрипція ПД, медикаментозна терапія, тощо) можуть бути вирішені у телефонному режимі.

2.8. Медичний персонал має завчасно контролювати кількість ПД пацієнтів одночасного візиту до клініки, з метою зменшення кількості пацієнтів у зоні очікування.

2.9. Навіть після короткої взаємодії з медичним персоналом або іншими відвідувачами діалізного центру, покидаючи клініку ПД пацієнт повинен повторно вимити та продезінфікувати руки.

**3. Особливості лікування методом ПД під час пандемії COVID-19 [2, 4, 6]**

3.1. ПД пацієнти обов'язково повинні мати принаймні 2 тижневий запас діалізуючих розчинів та достатню кількість лікарських засобів (терапії супроводу) у разі необхідності самоізоляції або розриву ланцюга поставок (наприклад, через хворобу працівників служби доставки).

3.2. ПД пацієнтам та членам їх сімей наполегливо рекомендується залишатися вдома.

3.3. У разі підозри/або появи ознак інфікування, контакту з епіднебезпечними особами, ПД пацієнт або члени його родини з епідеміологічним анамнезом повинні повідомити працівників діалізного центру за телефоном та надалі дотримуватись їх рекомендацій.

3.4. ПД медсестри повинні телефонувати ПД пацієнтам 1 р/день, з метою забезпечення максимальної підтримки хворих під час пандемії.

**4. Госпіталізація ПД хворих [4, 7]**

4.1. Планова госпіталізація має бути перенесена або відмінена.

4.2. За необхідності стаціонарного лікування ПД-пацієнти повинні бути обстежені на інфікування SARS-CoV-2 безпосередньо перед госпіталізацією.

4.3. У разі ургентної госпіталізації та відсутності ПЛР тестування:

- обстеження хворого здійснюється відповідно до локальної організації маршруту пацієнта з підозрою на COVID-19;
- до отримання результату тестування ПД пацієнт вважається інфікованим та госпіталізується з дотриманням усіх правил проти-епідемічної безпеки;
- медичні працівники, які надають медичну допомогу, контактують з госпіталізованим пацієнтом та/або його біологічним матеріалом, вважаються контактними особами та мають дотримуватись заходів протиепідемічної безпеки відповідно до Наказу МОЗ від 13.03.2020 № 663.

## 5. Діагностика та лікування COVID-19 у ПД пацієнтів [2, 4, 7]

- 5.1. Основні підходи щодо діагностики та лікування інфікованого COVID-19 ПД пацієнта не відрізняється від таких щодо загальної популяції.
- 5.2. ПД пацієнти з легким або помірним ступенем тяжкості COVID-19 мають продовжувати призначену прескрипцію ПД, супровідну медикаментозну терапію та, за необхідності, симптоматичне лікування.
- 5.3. ПД пацієнти з тяжкою або критично тяжкою коронавірусною інфекцією за наявності показань переводяться на автоматизований ПД.
- 5.4. Не існує однозначної думки щодо утилізації ексфузату ПД пацієнта, інфікованого COVID-19; ми рекомендуємо додавати до використаного мішку з ексфузатом будь-який хлорвмісний розчин 500 мг/л за 1 годину до утилізації. Необхідно запобігати випадковому потраплянню ексфузату на інші поверхні під час утилізації.

### Заходи безпеки для медичного персоналу центру ПД

#### 1. Безперервне навчання щодо пандемії COVID-19 [2, 4, 6]

- 1.1. Медичний персонал повинен регулярно отримувати новітні знання про хворобу, оскільки інформація щодо COVID-19 постійно оновлюється.
- 1.2. Медичний персонал має володіти щоденною інформацією щодо епідеміологічної ситуації COVID-19 з метою вчасного запровадження плану надзвичайних дій.
- 1.3. Будь-який співробітник діалізного центру, який мав контакт з COVID-19 інфікованим пацієнтом або хто має гострі респіраторні симптоми повинен самоізолюватись протягом 2 тижнів та підтвердити/виключити інфікованість методом ПЛР тестування або ІФА.

#### 2. Засоби індивідуального захисту (ЗІЗ), гігієна рук та дезінфекція приміщень [2-7]

- 2.1. ЗІЗ мають бути доступними для всіх членів ПД команди та використовуватись відповідно до Наказу МОЗ від 13.03.2020 № 663.
- 2.2. Гігієну рук слід проводити до та після кожного контакту з пацієнтом, після ризику потрапляння або експозиції біологічного матеріалу хворого на тілі медичного працівника, після дотику до найближчого оточення інфікованого пацієнта, перед вдяганням та після зняття ЗІЗ.
- 2.3. Постійна освіта щодо важливості та рекомендованого підходу до гігієни рук, а також необхідне обладнання (достатня кількість мийок з милом, дозатори, паперові рушники, дезінфікуючі засоби на основі спирту) повинні бути передбачені у діалізованому центрі.
- 2.4. Приміщення діалізного центру слід провітрювати, відкриваючи вікна або вмикаючи кондиціонер із системою свіжого повітря для забезпечення його циркуляції.
- 2.5. Необхідно ретельно протирати та дезінфікувати поверхню предметів та підлоги до та після кожного відвідування пацієнта.
- 2.6. Поверхні робочого столу, екрану комп'ютерів та клавіатури слід дезінфікувати щодня та у разі зміни користувача.
- 2.7. У разі підтвердженого випадку COVID-19 у діалізованому центрі, дезінфекційні заходи мають бути проведені негайно, бажано за допомогою фахівців з протиепідемічного контролю.

#### 3. Особливості поведінки членів ПД команди вдома в умовах пандемії COVID-19 [5]

- 3.1. Медичний працівник – контактна особа, має дотримуватись запобіжних протиепідемічних заходів у домашніх умовах, з метою мінімізації ризику інфікування COVID-19 членів його родини:
  - дистанціюватись хоча б 1,5 метра з особами похилого віку, які проживають разом з контактною особою або мають інші фактори ризику інфікування COVID-19;
  - використовувати індивідуальні предмети побуту (посуд і т.п.);
  - забезпечити належну гігієну рук, захист очей та дезінфекцію приміщення;
  - усі учасники спілкування повинні використовувати маску.

**Література (References):**

1. *Saidakova N, Kozlyuk N, Nikolaenko S, Stepanova, N.* Peritoneal dialysis in Ukraine: 2009–2013. *Ukr J Nephrol and Dial.* 2014;4(44):21-30. doi: 10.31450/ukrjnd.4(44).2014.01.
2. *Lai XL, Wang HY, Guo ZY.* Recommendations for prevention and management of COVID-19 in peritoneal dialysis patients. *Chronic Dis Transl Med.* 2020;10.1016/j.cdtm.2020.04.003. doi:10.1016/j.cdtm.2020.04.003
3. *Ablogina O, Stepanova N.* Optimization of peritoneal dialysis in 7 steps of educational work with a patient. *Ukr. J. Nephrol. and Dial.* 2013;4(40):49-58. doi: 10.31450/ukrjnd.4(40).2013.08
4. *Ikizler TA, Kliger AS.* Minimizing the risk of COVID-19 among patients on dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):311-313. doi:10.1038/s41581-020-0280-y
5. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization; Geneva: 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>
6. ISPD: Strategies regarding COVID-19 in PD patients adapted from Peking University First Hospital. Available from: [https://ispd.org/wp-content/uploads/ISPD-PD-management-in-COVID-19\\_ENG.pdf](https://ispd.org/wp-content/uploads/ISPD-PD-management-in-COVID-19_ENG.pdf)
7. The Renal Association COVID-19: Checklist and Guidance for management of Peritoneal Dialysis Programmes. Available from: <https://renal.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID19-and-PD-30032020-Checklist-and-Guidance.pdf>



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Adapted Clinical Guidelines

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.04

**Expert group: Chairman: M. Kolesnyk. Deputies: I. Dudar, N. Stepanova. Members: E. Krasnyuk, Yu. Gonchar, O. Loboda**

### **Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 or CKD stage 1-4 patients with acute kidney injury in the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists**

Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

### Citation:

Kolesnyk M, Dudar I, Stepanova N, Krasnyuk E, Gonchar Yu, Loboda O. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 or CKD stage 1-4 patients with acute kidney injury in the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian association of nephrologists and kidney transplant specialists. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):20-27. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.04

**Abstract.** Acute kidney injury (AKI) is diagnosed in 1–40% of the COVID-19 patients; from 2% to 10% of the patients are required renal replacement therapy (RRT). The mortality rate in this category of patients reached 88%. Early AKI detection in the patients with COVID-19, followed by the use of preventive and therapeutic measures to minimize the incidence or progression is a significant key to reduce the mortality rate and transformation of AKI into chronic kidney disease (CKD).

The expert group of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists has created the adapted clinical guidelines for the management of acute kidney injury in patients with COVID-19 or CKD stage 1-4 patients with acute kidney injury in the COVID-19 pandemic. These guidelines are intended for family physicians, general practitioners, physicians, cardiologists, nephrologists, intensivists, endocrinologists, infectious disease specialists and other professionals involved in the provision of specialized medical care to the patients with COVID-19.

Specialized medical care for AKI patients infected COVID-19 should be provided by a multidisciplinary team, which has to involve nephrologists, infectious disease specialists and intensivists.

**Keywords:** COVID-19 pandemic, acute kidney injury, chronic kidney disease, patients, preventive, treatment.

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

© Kolesnyk M., Dudar I., Stepanova N., Krasnyuk E., Gonchar Yu., Loboda O., 2020.

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

### Article history:

Received July 15, 2020

Received in revised form  
August 04, 2020

Accepted August 20, 2020



© Колесник М., Дудар І., Степанова Н., Красюк Е., Гончар Ю., Лобода О., 2020

УДК: 616.61-008.6-036.11:[616.98:578.834]-036.21

## Діагностика та лікування пацієнтів з гострим пошкодженням нирок або хворих на ХХН I-IV з гострим пошкодженням нирок в умовах пандемії COVID-19: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

Українська асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

### Склад експертної групи:

Голова: М. Колесник

Заступники: І. Дудар, Н. Степанова

Члени: Е. Красюк, Ю. Гончар, О. Лобода

**Резюме.** Гостре пошкодження нирок (ГПН) у хворих на COVID-19 діагностувалося у 1–40% з них; стан 2%-10% вимагав застосування ДНЗТ. Смертність у цієї категорії пацієнтів сягала 88%. Раннє розпізнавання уражень нирок у хворих на COVID-19 з наступним використанням профілактичних та терапевтичних заходів щодо мінімізації частоти розвитку ГПН або його прогресування має суттєве значення для зменшення частоти смертності та трансформації ГПН у ХХН.

Експертна група Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки створила адаптовані клінічні рекомендації діагностики та лікування ГПН у хворих на COVID-19.

Ці рекомендації призначені для сімейних лікарів, лікарів загальної практики, терапевтів, кардіологів, нефрологів, інтенсivistів, ендокринологів, інфекціоністів та інших спеціалістів, які беруть участь у наданні спеціалізованої медичної допомоги хворим на COVID-19.

**Ключові слова:** пандемія COVID-19, гостре пошкодження нирок, хронічна хвороба нирок, пацієнти, профілактика, лікування.

**Вступ.** Гостре пошкодження нирок (ГПН) у хворих на COVID-19 діагностувалося у 1–40% з них; стан 2%-10% вимагав застосування ДНЗТ. Смертність у цієї категорії пацієнтів сягала 88% [1]. Раннє розпізнавання уражень нирок у хворих на COVID-19 з наступним використанням профілактичних та терапевтичних заходів щодо мінімізації частоти розвитку ГПН або його прогресування має суттєве значення для зменшення частоти смертності та трансформації ГПН у ХХН [2].

Експертна група Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки створила адаптовані клінічні рекомендації діагностики та лікування ГПН у хворих на COVID-19.

Ці рекомендації призначені для сімейних лікарів, лікарів загальної практики, терапевтів, кардіологів, нефрологів, інтенсivistів, ендокринологів, інфекціоністів та інших спеціалістів, які беруть участь у наданні спеціалізованої медичної допомоги хворим на COVID-19.

### Перелік скорочень:

ANCA	-	антинейтрофільні антитіла
ECCO2R	-	екстракорпоральне видалення вуглекислого газу
ERA-EDTA	-	European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
Fr	-	French
HCO	-	мембрани з високою точкою відсікання
MCO	-	мембрани з середньою точкою відсікання
NICE	-	National Institute for Health and Clinical Excellence
АТ	-	артеріальний тиск
АЧТЧ	-	активованний частковий тромбoplastиновий час
БРА-II	-	антагоністи рецепторів ангіотензину II
ГД	-	гемодіаліз
ГДФ	-	гемодіафільтрація
ГН	-	гломерулонефрит
ГПН	-	гостре пошкодження нирок
ГРДС	-	гострий респіраторний дистрес-синдром
ЕКГ	-	електрокардіографія

**Колесник Микола Олексійович**  
director@inephrology.kiev.ua

ЕКМО	- екстракорпоральна мембранна оксигенація	ПВВГД	- пролонгований вено-венозний гемодіаліз
ІАПФ	- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	ПВВГДФ	- пролонгована вено-венозна гемодіалізація
ІФА	- імуноферментний аналіз	ПД	- перитонеальний діаліз
КЛР	- кислотно-лужна рівновага	ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
КТ	- комп'ютерна томографія	ПНЗТ	- пролонгована ниркова замісна терапія
МОЗ	- Міністерство охорони здоров'я	РЦА	- регіональна цитратна антикоагуляція
МРТ	- магнітно-резонансна томографія	ФСГС	- фокально-сегментарний гломерулосклероз
НЗТ	- ниркова замісна терапія	ХХН	- хронічна хвороба нирок
НМГ	- низькомолекулярний гепарин	ЦВТ	- центральний венозний тиск
НПЗП	- нестероїдні протизапальні препарати	ШВЛ	- штучна вентиляція легень
НФГ	- нефракціонований гепарин	ШПГН	- швидкопрогресуючий гломерулонефрит

## Рекомендації.

**Спеціалізовану медичну допомогу хворим на COVID-19 з ГПН має надавати мультидисциплінарна команда, до складу якої обов'язково залучаються нефрологи, інфекціоністи та інтенсивісти.**

### 1. Профілактика ГПН

- 1.1. У всіх пацієнтів необхідно визначати ризик розвитку ГПН. (Рівень доказовості 1B)
- 1.2. Ведення пацієнтів повинно бути спрямоване на зменшення ризику розвитку ГПН. (Без рівня доказовості)
- 1.3. Необхідно використовувати протоколи корекції гемодинаміки та оксигенації для попередження розвитку або погіршення існуючого ГПН у пацієнтів з високим ризиком ГПН та у хворих з септичним шоком. (Рівень доказовості 2C).
- 1.4. Нерекомендовано використовувати діуретики для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 1B)
- 1.5. Нерекомендовано застосовувати низькі дози допаміну для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 1A)
- 1.6. Нерекомендовано використовувати фенолдопам для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 2C)
- 1.7. Нерекомендовано використовувати передсердний натрійуретичний пептид (ПНП) для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 2C)
- 1.8. Нерекомендовано використовувати рекомбінантний людський (рл) інсуліноподібний фактор росту-1. (Рівень доказовості 1B)
- 1.9. У пацієнтів відділень реанімації або інтенсивної терапії для профілактики розвитку

ГПН рекомендовано підтримувати рівень глюкози крові 6,1 – 8,3 ммоль/л. (Рівень доказовості 2C)

- 1.10. У хворих з високим ризиком ГПН унаслідок гіповолемії, з метою відновлення внутрішньосудинного об'єму для початкової терапії використовуються кристалоїдні розчини. (Рівень доказовості 2B)
- 1.11. У хворих з високим ризиком ГПН унаслідок вазомоторного шоку рекомендовано використання вазопресорів разом з інфузією рідини. (Рівень доказовості 1C)
- 1.12. Застосування аміноглікозидів для лікування інфекції не рекомендовано без встановлення чутливості мікроорганізмів до них та за наявності альтернативи. (Рівень доказовості 2A)
- 1.13. Нерекомендовано використовувати N-ацетилцистеїн для попередження ГПН у важкохворих пацієнтів з гіпотензією. (Рівень доказовості 2D)
- 1.14. При лікуванні системних мікозів або паразитарної інфекції, рекомендовано надавати перевагу азоловим протигрибковим препаратам та/або ехінокандину порівняно із звичайними формами амфотерицину В, якщо їх застосування дозволить досягти терапевтичного ефекту. (Рівень доказовості 1A)
- 1.15. Пацієнти з ризиком розвитку ГПН унаслідок рабдоміолізу рекомендоване відновлення внутрішньосудинного об'єму 0,9% розчинами натрію хлориду і гідрокарбонату натрію. (Рівень доказовості 1B)

### 2. Дефініція та класифікація ГПН.

- 2.1. ГПН визначається як:
  - більшення концентрації креатиніну крові > 26,5 мкмоль/л впродовж останніх 48 годин, або підвищення концентрації креатиніну

крові на 50% по відношенню до базового рівня протягом 7 передуючих днів, олігурія

(діурез < 0,5 мл/кг/год > 6 годин). (Без рівня доказовості)

## 2.2. Класифікація ГПН (KDIGO 2012) (Без рівня доказовості)

Стадія	Креатинін крові	Діурез
I	Збільшення в 1,5–1,9 разів від попереднього, або збільшення $\geq 26,5$ мкмоль/л	<0,5 мл/кг/год протягом 6- 12-ти годин
II	Збільшення в 2,0–2,9 разів від попереднього	<0,5 мл/кг/год > 12 годин
III	Збільшення в 3 рази від попереднього, або збільшення $\geq 353,6$ мкмоль/л, або розпочато ДНЗТ	<0,3 мл/кг/год за 24 год або анурія 12 годин

### 3. Діагностика ГПН:

- 3.1. Скарги хворого: слабкість, спрага, сухість у роті, відсутність апетиту, нудота/блювота, задуха, набряки, зменшення кількості виділеної сечі або її відсутність.
- 3.2. Епіданамнез.
- 3.3. Визначення вітальних функцій, температури тіла, АТ, частоти дихання, пульсу.
- 3.4. Повне фізикальне обстеження з аналізом даних аускультативної та симптомів гіповолемії (сухість шкіри та слизових оболонок, сухість пахвових западин, зменшення тургору шкіри), зниження ЦВТ, тонуусу яремних вен.
- 3.5. Лабораторно-інструментальні дослідження:
  - Інфікування SARS-Co-V-2 (ПЛР, ІФА),
  - загальний аналіз крові та сечі, рівень добової протеїнурії,
  - біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, ШКФ, загальний білок, альбумін, білірубін, АЛТ, АСТ, кальцій, натрій, калій, фосфор, магній сироватки крові),
  - показники КЛР крові,
  - коагулограма,
  - ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, нирок, сечового міхура,
  - ЕКГ,
  - рентгенографія органів грудної клітки,
  - КТ або МРТ грудної та черевної порожнини, малого тазу за показаннями,
  - біопсія нирки за показаннями: використовується для диференціальної діагностики ренальної ГПН.
- 3.6. Необхідно докласти максимальних зусиль для встановлення причин ГПН та визначити варіант ГПН – преренальний, постренальний, реальний та наявність життєвоzagрожуючих станів, які визначають прогноз і тактику ведення хворого. (Без рівня доказовості)

### 4. Лікування ГПН

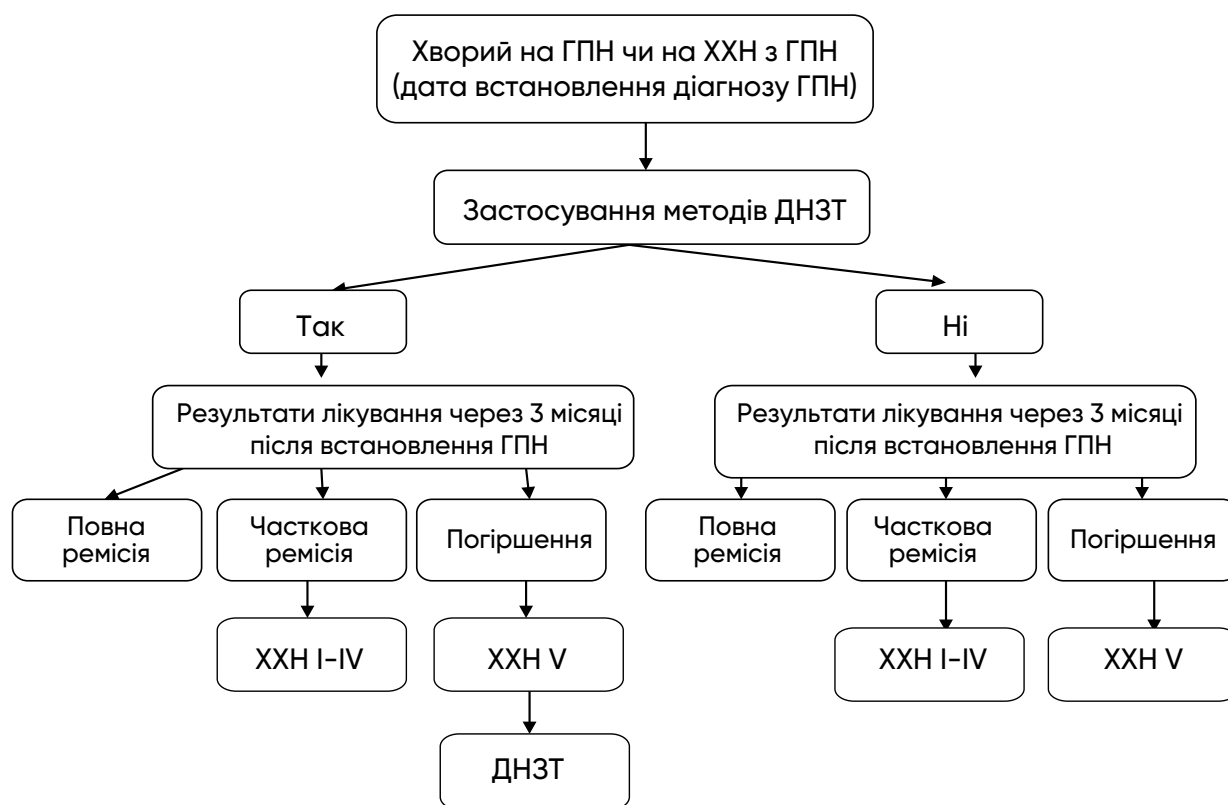
- 4.1. Рекомендовано не використовувати діуретики для лікування ГПН за винятком наявності перенавантаження об'ємом. (Рівень доказовості 2C)

- 4.2. Нерекомендовано використання низьких доз допаміну для лікування ГПН. (Рівень доказовості 1A)
- 4.3. Рекомендовано не використовувати фенолдопам для лікування ГПН. (Рівень доказовості 2C)
- 4.4. Рекомендовано не використовувати передсердний натрійуретичний пептид (ПНП) для лікування ГПН. (Рівень доказовості 2B)
- 4.5. Нерекомендовано використовувати рекombінантний людський (рл) інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) для лікування ГПН. (Рівень доказовості 1B)
- 4.6. Немає специфічного лікування ГПН, що розвинулось унаслідок гіперперфузії та/або сепсису, яке б мало доведену ефективність. (Рівень доказовості 1B)
- 4.7. Не рекомендовано застосовувати обмеження споживання білку з метою відстрочення початку ДНЗТ. (Рівень доказовості 2D)
- 4.8. Діалізна ниркова замісна терапія
  - 4.8.1. Рекомендовано розпочинати ДНЗТ терміново у разі розвитку порушень рідинного, електролітного балансу та/або кислотно-лужної рівноваги, які загрожують життю. (Рівень доказовості 2D)
  - 4.8.2. Рішення про початок ДНЗТ повинно прийматись, в першу чергу, на основі аналізу конкретної клінічної ситуації, що включає але не обмежується аналізом рідинного, електролітного та метаболічного статусу пацієнта та можливості впливу ДНЗТ на наявні порушення. Порогові значення креатиніну та/або сечовини не мають першочергового значення. (Рівень доказовості 1C)
  - 4.8.3. У пацієнтів з ГПН у складі синдрому поліорганної недостатності ДНЗТ повинно розпочинатись раніше. (Рівень доказовості 1C)
  - 4.8.4. ДНЗТ у пацієнтів з ГПН повинно бути розпочато до зниження рівня ШКФ < 15 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>, яке розраховане за формулою СКД-ЕРІ або MDRD та до розвитку специфічних ускладнень. (Рівень доказовості 1B)

- 4.8.5. Якщо покращується стан пацієнта з ГПН за появи ранніх ознак відновлення функції нирок початок ДНЗТ може бути відкладений. (Рівень доказовості 1D)
- 4.8.6. ДНЗТ припиняється при відновленні функції нирок до максимально можливого рівня та за досягнення цілей, заради яких ДНЗТ було застосовано. (Без рівня доказовості)
- 4.8.7. При покращенні стану пацієнта та появи діурезу ДНЗТ може бути тимчасово припинене для оцінки процесу відновлення функції нирок. (Рівень доказовості 1D)
- 4.8.8. Рекомендовано не використовувати діуретики для покращення функції нирок, або для зменшення тривалості або частоти ДНЗТ. (Рівень доказовості 2B)
- 4.8.9. Для лікування пацієнтів з ГПН можуть використовуватись як перитонеальний діаліз, так і гемодіаліз та їх варіанти. (Без рівня доказовості)
- 4.8.10. При виборі необхідної методики ДНЗТ необхідно враховувати особливості конкретної клінічної ситуації, досвід персоналу щодо застосування методів ДНЗТ та їх доступність. (Рівень доказовості 1D)
- 4.8.11. За можливості, у пацієнтів з ГПН і активною кровотечею та/або з вираженою гіпокоагуляцією повинен застосовуватись перитонеальний діаліз. (Без рівня доказовості)
- 4.8.12. Для проведення ДНЗТ у пацієнтів з ГПН рекомендовано використовувати нетунельовані катетери. (Рівень доказовості 2C)
- 4.8.13. У пацієнтів з ГПН для ДНЗТ перевагу слід надавати вено-венозному, а не вено-артеріальному доступу. (Рівень доказовості 1A)
- 4.8.14. Для судинного доступу перевагу слід використовувати судинну систему «робочої» сторони для збереження судинної системи «неробочої» сторони для створення постійного судинного доступу. (Рівень доказовості 2C)
- 4.8.15. Тимчасовий судинний доступ повинен змінюватись через певні проміжки часу для мінімізації ризику інфекційних ускладнень відповідно до локального протоколу. (Рівень доказовості 1C)
- 4.8.16. Місцем вибору для імплантації діалізного катетеру є права внутрішня яремна вена, потім ліва внутрішня яремна вена. Враховуючи ризик розвитку стенозу судин, судинний доступ через підключичні вени залишається методом останнього вибору. Але якість функціонування катетера через ліву підключичну вену краща за ліву яремну вену. Використання стегнової вени є небажаним. Імплантація діалізного катетеру повинна проводитись із суворим дотриманням правил асептики та антисептики. (Без рівня доказовості)
- 4.8.17. Рекомендовано проводити імплантацію діалізного катетеру під контролем УЗД. (Рівень доказовості 1A)
- 4.8.18. Рекомендовано проведення рентген-контролю безпосередньо після імплантації катетера у югулярну або підключичну вени, але до першого його використання. (Рівень доказовості 1A)
- 4.8.19. Не рекомендовано локальне використання антибіотиків у місці встановлення нетунельованого діалізного катетера. (Рівень доказовості 2C)
- 4.8.20. Не рекомендовано рутинне застосування антибактеріальних «замків» для попередження катетер-асоційованої інфекції нетунельованих діалізних катетерів. (Рівень доказовості 2C)
- 4.8.21. Застосування антибактеріальних «замків» діалізних катетерів з метою профілактики катетер-асоційованої інфекції доцільно застосовувати у пацієнтів з високим ризиком: цукровий діабет, катетер-асоційована інфекція в анамнезі, імунодефіцит або терапевтичне пригнічення імунітету, штучні клапани серця, штучні водії ритму серця, трансплантовані судини та використання стегнового діалізного катетеру. (Без рівня доказовості)
- 4.8.22. У пацієнтів з ГПН, які не мають активної кровотечі, вираженої гіпокоагуляції для антикоагуляції під час ДНЗТ рекомендовано використовувати:
- нефракціонований гепарин або низькомолекулярні гепарини (НМГ) при інтермітуючій ДНЗТ; (Рівень доказовості 1C)
  - регіональну цитратну антикоагуляцію (у пацієнтів з відсутніми протипоказаннями до цитрату) при тривалій ДНЗТ; (Рівень доказовості 2B)
  - нефракціонований гепарин або НМГ при тривалій ДНЗТ у пацієнтів з протипоказаннями до застосування цитрату. (Рівень доказовості 2C)
- 4.8.23. У пацієнтів з ГПН і активною кровотечею та/або вираженою гіпокоагуляцією рекомендоване застосування цитратної антикоагуляції (крім пацієнтів з протипоказаннями до цитрату). (Рівень доказовості 2C)
- 4.8.24. Регіонарна гепаринізація не повинна застосовуватись у пацієнтів з ГПН для зменшення ризику кровотечі. (Рівень доказовості 2C)
- 4.8.25. У пацієнтів з гепарин-індукованою тромбоцитопенією (ГТ), необхідно відмінити нефракціонований гепарин і НМГ. В такому випадку рекомендовано використовувати

- прямий інгібітор тромбіну (аргатробан) або інгібітор Ха фактору (данaparоїд або фондапаринокс), які мають перевагу над іншими антикоагулянтами або відсутністю антикоагуляції під час ДНЗТ. (Рівень доказовості 1А)
- 4.8.26. Для пацієнтів з ГІТ у яких немає важкої печінкової недостатності рекомендовано використання аргатробану, під час ДНЗТ, який має перевагу перед інгібіторами тромбіну або інгібіторами Ха фактору. (Рівень доказовості 2С)
- 4.8.27. При проведенні ДНЗТ без використання антикоагулянтів необхідно промивати екстракорпоральний контур фізіологічним розчином. Це призводить до необхідності збільшення ультрафільтрації, зменшення ефективного часу ДНЗТ та до ризику розриву мембрану діалізатору/діафільтру. (Рівень доказовості 2С)
- 4.8.28. При проведенні ДНЗТ без застосування антикоагулянтів профілактична заміна екстракорпорального контуру дозволяє запобігти крововтраті. (Без рівня доказовості)
- 4.8.29. У пацієнтів з ГПН рекомендовано використовувати діалізатори з біосумісною мембраною для ІГД та тривалої ДНЗТ. (Рівень доказовості 2С)
- 4.8.30. Тривала та інтермітуюча ДНЗТ використовується як взаємодоповнюючі методи лікування ГПН. (Без рівня доказовості)
- 4.8.31. Для хворих з нестабільною гемодинамікою перевага надається тривалим методам ДНЗТ в порівняно з інтермітуючими методиками. (Рівень доказовості 2В)
- 4.8.32. Для хворих з гострим пошкодженням головного мозку або з іншими причинами збільшеного внутрішньочерепного тиску або набряку головного мозку у яких розвинулось ГПН перевага надається тривалим методам ДНЗТ порівняно з інтермітуючими методиками. (Рівень доказовості 2В)
- 4.8.33. При проведенні ДНЗТ пацієнтам з ГПН рекомендовано використання бікарбонатного, а не лактатного буферу діалізату або заміщуючого розчину. (Рівень доказовості 2С)
- 4.8.34. У хворих з ГПН та циркуляторним шоком рекомендовано використання бікарбонатного, а не лактатного буферу діалізату або заміщуючого розчину для проведення ДНЗТ. (Рівень доказовості 1В)
- 4.8.35. Рекомендовано використання бікарбонатного, а не лактатного буферу діалізату або заміщуючого розчину для проведення ДНЗТ у хворих з ГПН та печінковою недостатністю та/або лактат-ацидозом. (Рівень доказовості 2В)
- 4.8.36. Рекомендовано використовувати діалізуючий та заміщуючий розчини, які відповідають вимогам очищення від забруднення бактеріями та ендотоксинами Американської асоціації медичного обладнання. (Рівень доказовості 1В)
- 4.8.37. Доза ДНЗТ, повинна бути призначена до початку кожного сеансу. Рекомендовано проводити оцінку доставленої дози кожного сеансу при інтермітуючій ДНЗТ і щодня при тривалій ДНЗТ з метою корекції діалітичної прескрипції. (Рівень доказовості 1А)
- 4.8.38. Метою проведення ДНЗТ є досягнення електролітного, кислотно-лужного, рідинного балансу, який відповідає необхідності пацієнта. (Без рівня доказовості)
- 4.8.39. У разі застосування інтермітуючої або гібридної ДНЗТ її повинна дорівнювати  $eKt/V = 3,9$ /тиждень. У пацієнтів, які лікуються ДНЗТ ШКФ повинна визначатись з урахуванням тривалості міждіалітичного періоду, до та післядіалітичного рівня креатиніну і сечовини та концентрації креатиніну і сечовини сечі. (Рівень доказовості 1А)
- 4.8.40. Рекомендована доставлена доза лікування пацієнтів з ГПН і синдромом поліорганної недостатності тривалою ДНЗТ повинна становити еквівалент заміщенню 25 мл/кг/год в режимі пост-дилюції і 35 мл/кг/год в режимі пре-дилюції. Досягнення цього показника вимагає більшої призначеної дози заміщуючого розчину. (Без рівня доказовості)
- 4.8.41. Лікування пацієнтів з ГПН методами ДНЗТ вимагає регулярного контролю рівня калію, натрію, магнію і фосфору крові з відповідною корекцією встановлених порушень. (Без рівня доказовості)

## 5. Оцінка результатів лікування



Діагноз	Результати лікування	Коментар
Хворі на ГПН	Повна ремісія	Відсутність маркерів патологічних змін сечової системи
	Часткова ремісія	ХХН I-IV ст. (хворий діаліз незалежний)
	Погіршення	ХХН V ст. або діаліз залежний хворий
Хворі на ХХН з ГПН	Повна ремісія	ШКФ відповідає її рівню до встановлення діагнозу ГПН
	Часткова ремісія	ХХН I-IV ст. (хворий діаліз незалежний)
	Погіршення	ХХН V ст. або діаліз залежний хворий

## 6. Організація надання медичної допомоги пацієнтам з ГПН

- Всі пацієнти з підозрою на ГПН повинні бути обстежені протягом 24 годин.
- Спеціалізована медична допомога повинна надаватись мультидисциплінарною групою у складі інфекціоніста, інтенсивіста та нефролога.
- За наявності пацієнта, якому, ймовірно, може бути необхідна ДНЗТ необхідно якомога раніше зконтактувати з відділенням, яке забезпечить терапію методами ДНЗТ для полегшення планування такого лікування.

- Хворі на ГПН з повною ремісією протягом року з моменту встановлення діагнозу спостерігаються сімейним лікарем та нефрологом.
- Об'єм та частота спостереження хворих на ХХН після ГПН регламентується стадією ХХН і здійснюється сімейним лікарем та нефрологом.
- Хворі на ГПН з частковою ремісією або погіршенням через 3 місяці після встановлення діагнозу переходять до класу ХХН I-V ст.; об'єм та частота моніторингу визначається стадією ХХН. Подальше спостереження здійснюється сімейним лікарем та нефрологом.

## Література (References):

- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.

3. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):738-742. doi:10.1016/S2213-2600(20)30229-0.
4. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
5. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):935-939. Published 2020 Apr 9. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.002.
6. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
7. Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.03.2020 № 722 «Orhanizatsiia nadannia medychnoi dopomohy khvorym na koronavirusnu khvorobu (COVID-19), 2020. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-28032020--722-organizacija-nadannja-medichnoi-dopomogi-hvorim-na-koronavirusnu-hvorobu-covid-19/>
8. Nakaz MOZ Ukrainy vid 30.04.2020 № 994 “Pro vnesennia zmin do dodatku 6 do Standartiv medychnoi dopomohy «Koronavirusna khvoroba (COVID-19)»”, 2020. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-30042020--994-pro-vnesennja-zmin-do-dodatku-6-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19>.
9. Nakaz MOZ Ukrainy vid 12.05.2020 № 1109 “Pro zatverdzhennia Zmin do Standartiv medychnoi dopomohy «Koronavirusna khvoroba (COVID-19)»”, 2020. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12052020--1109-pro-zatverdzhennja-zmin-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19>
10. Nakaz MOZ Ukrainy vid 20.05.2020 № 1227 “Pro zatverdzhennia Zmin do Standartiv medychnoi dopomohy «Koronavirusna khvoroba (COVID-19)»”, 2020. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20052020--1227-pro-zatverdzhennja-zmin-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19>.
11. Nakaz MOZ Ukrainy vid 16.06.2020 № 1411 “Pro vnesennia zmin do Standartiv medychnoi dopomohy «Koronavirusna khvoroba (COVID-19)»”, 2020. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-16062020--1411-pro-vnesennja-zmin-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19>.
12. Nakaz MOZ Ukrainy vid 2.04.2020 № 762 “Pro zatverdzhennia protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy dlja likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)»”, 2020. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020--762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>.
13. Nakaz MOZ Ukrainy vid 21.07.2020 № 1653 “Pro vnesennia zmin do protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy dlja likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)»”, 2020. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-21072020--1653-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>.
14. COVID-19 rapid guideline: acute kidney injury in hospital. NICE guideline [NG175] Published date: 06 May 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng175>.
15. ICNARC report on COVID-19 in critical care. Case Mix Programme Database, 2020. Available from: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>.
16. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, Swaminathan S; COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1380-1383. doi:10.1681/ASN.2020040419.
17. Колесник МО, Законь КМ. Протокол діагностики, профілактики і лікування гострого пошкодження нирок (ГПН). Український журнал нефрології та діалізу. 2010;3(27):23-27.
18. Колесник М.О, Законь К.М, Дударенко В.Б. Проект національних клінічних настанов з діагностики, профілактики і лікування гострого пошкодження нирок. Український журнал нефрології та діалізу. 2013;1 (37):51-57. doi:10.31450/ukrjnd.1(37).2013.09.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Clinical case reports

Zeki Kemeç<sup>1</sup>, Abdülkadir Koçanoğlu<sup>2</sup>, Mehmet Mahfuz Şikgenç<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.05

### Tumor lysis syndrome associated with acute kidney injury as the first manifestation of essential thrombocytosis

<sup>1</sup> Batman District State Hospital, Nephrology Clinic, Batman, Turkey

<sup>2</sup> Batman District State Hospital, Internal Disease Clinic, Batman, Turkey

### Citation:

Kemeç Z, Koçanoğlu A, Şikgenç MM. Tumor lysis syndrome associated with acute kidney injury as the first manifestation of essential thrombocytosis. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):28-32. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2020.05

### Article history:

Received March 26, 2020

Received in revised form

May 04, 2020

Accepted May 24, 2020

**Abstract.** *In the present case, a 52-year-old female patient has no disease in her medical history. She was brought into the emergency department with muscle pain, nausea-vomiting, acute kidney injury (AKI), tumor lysis syndrome (TLS). Intensive hydration was performed. On the fourth day, venous blood gas, serum kidney function testing and electrolyte levels improved. Thrombocytosis was detected. Our patient with TLS-associated AKI was diagnosed with essential thrombocytosis. We have not previously observed such a case sample in the English literature in the extensive examination.*

**Keywords:** *acute kidney injury, tumor lysis syndrome, essential thrombocytosis.*

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

© Kemeç Z., Koçanoğlu A., Şikgenç M. M., 2020.

Correspondence should be addressed to Zeki Kemeç: [zekikemec@gmail.com](mailto:zekikemec@gmail.com)



© Кемеч Р, Кочаноглу А, Сілгенш М. М., 2020

УДК 616.61–008.6–036.11:616.155.2:

Зеки Кемеч<sup>1</sup>, Абдулкадір Кочаноглу<sup>2</sup>, Мехмет Махфуз Сілгенш<sup>2</sup>

## Синдром лізису пухлин, асоційований з гострим пошкодженням нирок як перший прояв есенціального тромбоцитозу

<sup>1</sup>Державна регіональна лікарня, нефрологічна клініка, Батман, Туреччина

<sup>2</sup>Державна регіональна лікарня, клініка внутрішніх хвороб, Батман, Туреччина

**Резюме.** У представленому клінічному випадку, аналогів якому ми не знайшли в опублікованій науковій літературі, 52-річна пацієнтка не мала жодного захворювання в анамнезі. Її доставили у відділення невідкладної допомоги з болем у м'язах, нудотою, блювотою, клінічними проявами гострого пошкодження нирок (ГПН) та синдромом лізису пухлини (СЛП). На четвертий день інтенсивної гідратації у хворой покращився кислотно-лужний стан, функція нирок та рівень електролітів. Після стабілізації стану її перевели до відділення гематології у зв'язку з вперше виявленим есенціальним тромбоцитозом.

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, синдром лізису пухлини, есенціальний тромбоцитоз.

**Introduction.** Essential thrombocytosis (primary thrombocythemia) is an asymptomatic, chronic myeloproliferative disease revealing itself with continuous megakaryocyte proliferation that causes to increase in a multitude of circulating platelets. Essential thrombocytosis is portrayed by a constantly increased number of platelets more than 450,000/ $\mu$ L, megakaryocytic hyperplasia, splenomegaly, a clinical trend involved with thrombotic or hemorrhagic chapters or both [1].

Tumor lysis syndrome (TLS) is a syndrome having the potential of leading to death, a medical condition observed in the initial stages of diagnosis and treatment of rapidly increasing fatal neoplasms. TLS is defined by quick start of hyperuricemia, hyperkalemia, hypocalcemia, hyperphosphatemia, and failure of a kidney after the release of intracytoplasmic ingredients in the course of cellular lysis. This has a firm relationship with hematological malignancies, especially with acute leukemias and non-Hodgkin lymphomas [2].

There are various mechanisms in terms of acute kidney injury (AKI) in cases diagnosed with TLS. The consumption of intravascular capacity may result in an inducing element for the reabsorption of uric acid and following net storage in distal tubules. The existence of low urinary pH encourages the precipitation of uric acid in the collection system of the kidney and distal tubules, resulting in uric acid nephropathy and oliguric AKI [3, 4].

Our patient with TLS-associated AKI was diagnosed with ET. As a result, we have not previously observed such a case sample in the English literature in the extensive examination. We present it as the first case.

**Case report.** A 52-years-old female patient has signed the informed consent. She was admitted to our emergency department with symptoms of muscle pain, nausea, vomiting, loss of appetite, a headache, weakness, which started a week ago. There was no fever, palpitations, cough, diarrhea, abdominal pain, difficulty urinating and change in urine color. Some diseases such as kidney disease, rheumatologic disease, iron deficiency anemia, uncontrolled blood sugar, hypertension, infection, smoking, alcohol, drugs (such as herbal medicine) and toxin use were excluded from our patient's past medical history.

In the physical examination; pulse was 110/min (in sinus rhythm), blood pressure was 140/90 mmHg and body temperature was 37.5°. She didn't have a convulsion. The thyroid examination was natural. The spleen was handled under the rib. There was no pretibial edema in both legs. Her peripheral pulse was plump. The cardiac function was normal in echocardiography. Her electrocardiography was in sinus rhythm. In laboratory assessment; the following results were detected; calcium (Ca): 8.2 mg/dL, creatinine (Cr): 2.04 mg/dL, potassium (K): 5.8 mEq/L, uric acid: 8.96 mg/dL, alanine aminotransferase (ALT): 90 U/L, aspartate aminotransferase (AST): 52 U/L, lactate dehydrogenase (LDH): 480 U/L, gamma-glutamyl transferase (GGT): 215 U/L, alkaline phosphatase (ALP): 232 U/L, phosphor (P): 10.6 mg/dL, C-reactive protein (CRP): 6.8 mg/L, white blood cell (WBC): 8.45 $\times$ 10<sup>9</sup>/L, platelet (PLT): 1507 $\times$ 10<sup>9</sup>/L, pH: 7.19, HCO<sub>3</sub>: 12.1 mmol/L (Table 1).

**Zeki Kemeç**

**zekikemec@gmail.com**

Table 1

## The laboratory values of the patient

Parameter	The first dayX	The second day	The third day	The fourth day	Reference Values
Glucose (mg/dL)	122	125	125	100	70 – 110
Urea (mg/dL)	87	92	78	37	17 – 43
Cre (mg/dL)	2.09	2.4	1.44	0.64	0.7 – 1.3
Uric acid (mg/dL)	8.96	8.94	9.1	7.2	3.5 – 7.2
Alb (g/L)	51.1	45.8	33.7	32.5	35-52
ALT (U/L)	90	73	33	12	0 – 50
AST (U/L)	52	34	20.9	22	0 – 50
LDH (U/L)	480	423		248	0 – 248
GGT (U/L)	215	174	95	40	0-38
ALP (U/L)	232	197	133	113	30-120
T.B (mg/dL)	0.64	0.49	0.57	0.52	0.3-1.2
D.B (mg/dL)	0.19	0.17	0.11	0.15	0-0.2
İ.B (mg/dL)	0.45	0.32	0.46	0.37	0-0.7
CK (U/L)	25	22	20	21	0 – 171
Na (mEq/L)	132	130	137	146	136-146
K (mEq/L)	5.8	4.5	3.9	3.9	3.5 – 5.1
CL (mEq/L)	104	103	114	110	101-109
Ca (mg/dL)	8.2	8.2	8.8	9	8.8 – 10.6
P (mg/dL)	10.6	10.4	6	3.2	2.5 – 4.5
CRP (mg/L)	6.8	6.1	4.1	3.6	0- 5
WBC ( $\times 10^9/L$ )	8.45	10	6.4	5.4	4.5-10.5
RBC ( $\times 10^{12}/L$ )	5,78	5,36	4,23	4,01	4,2-6,1
HGB (g/dL)	16,7	15,8	12,3	12	12 -18
PLT ( $\times 10^9/L$ )	1507	1204	765	799	130-400
pH	7,19		7,20	7,33	7,35 – 7,45
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	26,6		31,5	27,2	35-45
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	12,1		13,1	19,2	22-30

X the day of the patient's hospitalization.

Note: Since some of the data were not analyzed on certain days, related cells of the table were left blank"

Abbreviations. Cre: Creatinine, Alb: Albumin, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, LDH: Lactate dehydrogenase, GGT: Gamma-glutamyl transferase, ALP: Alkaline phosphatase, T.BIL: Total bilirubin, D.BIL: Direct bilirubin, İ. BIL: Indirect bilirubin, CK: Creatine phosphokinase, Na: Sodium, K: Potassium, CL: Chloride, Ca: Calcium, P: Phosphorus, CRP: C-reactive protein, WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, HGB : Hemoglobin, PLT: Platelet, pCO<sub>2</sub>: Carbon dioxide partial pressure, HCO<sub>3</sub>: Bicarbonate.

Plasma parathyroid hormone was found normal. Serum vitamin D3 levels were normal (1,25-OH: 37.6 ng/mL, 25-OH: 9.9 ng/ mL). Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) could not be detected because it could not be measured in our hospital. Serum protein electrophoresis, thyroid hormones were in

the normal range. Vitamin B12, folate, ferritin levels were in the reference range. The urine test was normal. In Doppler ultrasound of the abdomen, the size and channels of the kidney are normal, renal artery and vein lumen are normal and spleen size found borderline. There was no feature on the chest X-ray. In peripheral smear; red blood cells normochromic normocytic, partly myelocyte-metamyelocyte, thrombocytosis, megakaryocytes, poikilocytosis and anisocytosis findings in platelets were detected.

She was diagnosed with acute kidney injury (AKI). There were no triggering factors except TLS. We assumed ET could have caused this. Bicarbonate hydration was performed. There was no problem with her urine output. Her dyspeptic complaints soon receded. Oral intake was provided. On 4<sup>th</sup> day, liver and kidney function tests, electrolytes improved. Metabolic acidosis responded to hydration. She did not need for rasburicase and hemodialysis. She was discharged after 1 week when she was stabilized. Since our medical center does not have a hematology unit, she was transferred to a university hospital. We have been in touch with the hematology unit. We have learned that she was diagnosed with ET with bone-marrow findings. The diagnosis we assumed has been confirmed.

**Discussion.** Clinical symptoms of ET could be defined mainly as neurological (e.g., headache, dizziness, and short-term ischemic attack), microcirculatory (e.g., acroparesthesia, odontalgia and defect of vision), gastrointestinal (e.g., nausea, vomiting) and hemorrhagic (e.g., nasal bleeding, ecchymosis, etc.). Thrombotic and hemorrhagic problems are the primary causes of death in adult cases diagnosed with ET [5-7].

TLS-associated hyperphosphatemia can give rise to AKI. Precipitation of calcium phosphate in the kidney tubule the main mechanism involved. Another possible mechanism that leads to AKI is vasoconstriction in the kidney, arising from the release of adenosine into the bloodstream following lysis of tumor cells [8]. TLS-related AKI has a multitude of results that may end up with speedy clinical breakdown of the patient. Oliguria can give rise to volume overcharge, secondary hypertension and pulmonic edema. Increased blood urea nitrogen may cause strong pericarditis and platelet disorder [9]. Anion gap metabolic acidosis is the principal irregularity based on acid, and it can exacerbate electrolyte disparities [3, 8, 10].

The prognosis of TLS associated AKI depends on the severity of TLS and electrolyte disparities. The gravest and often deadly shapes of TLS arise in patients with the impromptu form of the condition. AKI is related to high death rates [11].

In the management of obvious TLS, it must be focused on correcting the ordinary concentrations of extracellular solutes. On condition that complete loss of kidney function has not been reached, volume extension is beneficial to increase solute secretion of the kidney. Furthermore, escalating the secretion of K, P, and uric acid, retain sufficient urinary volumes and decrease

precipitation of calcium phosphate crystals in tubules of the kidney [12-16].

Intravenous (IV) administration of fluids is recommended with 2–3 L/m<sup>2</sup>/day to keep diuresis in the rate between 100–200 mL/h in adult cases without contraindication for volume expansion, as is the case in patients diagnosed with cardiac insufficiency. Ideally, IV hydration in high-risk patients should begin 24–48 hours before the start of cancer therapy and may be continued for 48–72 hours after the finalization of chemotherapy. Diuretics can be used to pursue proper urinary volumes only after the adjustment of hypovolemia [17].

In the laboratory of our case, hyperuricemia, hyperkalemia, the height of LDH, hyperphosphatemia, hypocalcemia supplied TLC criteria. Azotemia, metabolic acidosis was in favor of AKI. The peripheral smear and blood count made ET possible. A week after discharge, the diagnosis of ET was confirmed by a bone marrow analysis performed at a hematology clinic. There was no reason to make TLS-associated AKI except ET.

Our case is unique in some ways. Our case, which had no previous history of hematologic disease, was admitted with TLS-associated AKI. Quite simply, the patient got better quickly with fluid treatment. There was no need for hemodialysis, which required an interventional procedure. No expensive treatment was needed such as rasburicase. The patient was diagnosed ET with bone marrow finding at the hematology unit clinic. When English literature was examined inclusively, patients diagnosed with ET, AKI related to TLS was not detected.

There are AKI reports in the literature due to complications of ET-associated venous obstruction [18] and obstructive uropathy [19]. In the imaging tests of our case (e.g. ultrasonography), the large kidney vessels were open and no obstruction could block the flow of urine. Vasoconstriction, glomerular toxicity, and tubule obstruction may be present in vascular structures of the kidney due to electrolyte imbalance occurring in the TLS table [8]. In myeloproliferative disorders, platelet plug [18] may be present in the renal capillaries due to high turnovers. The lack of oral intake and fluid loss due to nausea and vomiting of our patient revealed a tendency for hypovolemia. In these ways, it is possible that acute tubular necrosis may occur in our case. Our patient's liver enzyme elevation may also be due to the platelet plug of the hepatocyte capillaries.

**Conclusion.** ET should not be forgotten in patients admitted with TLS-associated AKI clinic. TLS is a hematologic-oncologic emergency defined by the generation of hyperuricemia, AKI, and electrolyte imbalance that can be deadly. It is critical to identify patients who are at high risk for this syndrome for immediate detection of those patients diagnosed with TLS eligible to receive early treatment. ET management requires proper fluid resuscitation, use of hypouricemic agents, renovation of kidney replacement therapy, and rectification of electrolyte disparities.

**Conflict of Interest Statement.** There is no conflict of interest in this study.

**Financial Disclosure.** This study is not supported by any external funding.

**Authors contribution.** ZK, AK and MŞ contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and the writing of the manuscript.

## References:

1. *Rumi E, Cazzola M.* How I treat essential thrombocythemia. *Blood.* 2016;128(20):2403-2414. doi:10.1182/blood-2016-05-643346
2. *Locatelli F, Rossi F.* Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol.* 2005;147:61-68. doi:10.1159/000082543
3. *Cancernetwork.com* [homepage on the Internet]. We Treat Tumor Lysis Syndrome. Cancer Network; 2015. Available from: <https://www.cancernetwork.com/view/how-we-treat-tumor-lysis-syndrome>.
4. *Schelling JR, Ghandour FZ, Strickland TJ, Sedor JR.* Management of tumor lysis syndrome with standard continuous arteriovenous hemodialysis: case report and a review of the literature. *Ren Fail.* 1998;20(4):635-644. doi:10.3109/08860229809045157
5. *Hoffman R.* Hematology: Basic principles and practice. Essential thrombocythemia. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2012.
6. *Fu R, Zhang L, Yang R.* Paediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. *Br J Haematol.* 2013;163(3):295-302. doi:10.1111/bjh.12530
7. *Soyer N, Haznedaroğlu İC, Cömert M, Çekdemir D, Yılmaz M, Ünal A, Çağlıyan G, Bilgir O, İlhan O, Özdemirkıran F, Kaya E, Şahin F, Vural F, Saydam G.* Multicenter Retrospective Analysis of Turkish Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Turk J Haematol.* 2017 Mar 1;34(1):27-33. doi: 10.4274/tjh.2016.0005.
8. *Stapleton FB, Strother DR, Roy S 3rd, Wyatt RJ, McKay CP, Murphy SB.* Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics.* 1988;82(6):863-869.
9. *Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, Pession A, Rosti G, Santoro A, Zinzani PL, Tura S.* Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica.* 2008 Dec;93(12):1877-85. doi: 10.3324/haematol.13290.
10. *McCurdy MT, Shanholtz CB.* Oncologic emergencies. *Crit Care Med.* 2012;40(7):2212-2222. doi:10.1097/CCM.0b013e31824e1865
11. *Agha-Razii M, Amyot SL, Pichette V, Cardinal J, Ouimet D, Leblanc M.* Continuous veno-venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia. *Clin Nephrol.* 2000;54(1):59-63.
12. *Sarno J.* Prevention and management of tumor lysis syndrome in adults with malignancy. *J Adv Pract Oncol.* 2013;4(2):101-106.
13. *Mika D, Ahmad S, Guruvayoorappan C.* Tumour lysis syndrome: implications for cancer therapy. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2012;13(8): 3555–3560.
14. *McBride A, Westervelt P.* Recognizing and managing the expanded risk of tumor lysis syndrome in hematologic and solid malignancies. *J Hematol Oncol.* 2012;5:75. Published 2012 Dec 13. doi:10.1186/1756-8722-5-75
15. *Mirrakhimov AE, Voore P, Khan M, Ali AM.* Tumor lysis syndrome: A clinical review. *World J Crit Care Med.* 2015;4(2):130-138. Published 2015 May 4. doi:10.5492/wjccm.v4.i2.130
16. *Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M.* The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3(8):438-447. doi:10.1038/ncponc0581
17. *Darmon M, Guichard I, Vincent F.* Rasburicase and tumor lysis syndrome: lower dosage, consideration of indications, and hyperhydration. *J Clin Oncol.* 2011;29(3):e67-e69. doi:10.1200/JCO.2010.32.6751
18. *Johnson M, Gernsheimer T, Johansen K.* Essential thrombocytosis: underemphasized cause of large vessel thrombosis. *J Vasc Surg* 1995;22(4):443-447. doi: 10.1016/S0741-5214(95)70013-7
19. *Ganguli A, Chalokia RS, Kaur BJ.* Obstructive Uropathy as an Initial Presentation of Primary Myelofibrosis: Case Report and Review of Literature. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32(Suppl 1):117-120. doi:10.1007/s12288-016-0679-6



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Research Article

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.06

Omotayo B. Ilesanmi<sup>1</sup>, Temitope T. Odewale<sup>2</sup>

### Effect of classic soft drink Coca-Cola as a solvent in the administration of tramadol and diazepam on biochemical and histological changes in liver and kidney

<sup>1</sup> Federal University Otuoke, Faculty of Science, Department of Biochemistry, Bayelsa State, Nigeria.

<sup>2</sup> University of Benin, Department of Biochemistry, Benin, Edo State, Nigeria

#### Citation:

Ilesanmi OB, Odewale TT. Effect of classic soft drink Coca-Cola as a solvent in the administration of tramadol and diazepam on biochemical and histological changes in liver and kidney. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):33-41. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.06

**Abstract.** *The objective of this study was to determine the biochemical and morphological changes in the liver and kidney as a result of the acute administration of tramadol and diazepam with classic soft drink Coca-Cola (Coke).*

**Method:** *Thirty-six (36) adult male Wistar rats were divided into six groups: Group A-control (distilled water), Group B (Coke), Group C (tramadol, 50 mg/kg), Group D (tramadol dissolved in Coke, 50 mg/kg), Group E (diazepam, 10 mg/kg) and Group F (diazepam dissolved in Coke 10 mg/kg). All administrations were done intraperitoneal. Twenty-four hours after administration, blood samples were collected via cardiac puncture for evaluation of the liver (Aspartate aminotransferase [AST] and Alanine aminotransferase [ALT]), kidney (urea and creatinine [CREA]) function and the organs were excised and processed for histopathological examination.*

**Result:** *A significantly increased in AST, creatinine and urea concentrations was observed in Tramadol and Coke Groups compared to control ( $P < 0.05$ ), while diazepam had no significant effect on AST, ALT ( $P > 0.05$ ), though it caused a significant increase in urea and CREA ( $P < 0.05$ ). Dissolving the tramadol in Coke aggravated its hepatotoxicity and nephrotoxicity, while Coke had no significant effect on diazepam. Histological examination also corroborated the biochemical result.*

**Conclusion:** *The results showed that mixing drugs with Coke does not improve the toxicity of tramadol and has no significant effect on diazepam.*

**Keywords:** *hepatotoxicity, nephrotoxicity, histology, tramadol, diazepam, Coke..*

**Conflict of interest statement:** all the authors declared no competing interests.

© Ilesanmi O. B., Odewale T. T., 2020.

Correspondence should be addressed to Omotayo B. Ilesanmi: [ilesanmiob@fuotuoke.edu.ng](mailto:ilesanmiob@fuotuoke.edu.ng)

#### Article history:

Received April 28, 2020

Received in revised form  
May 11, 2020

Accepted May 20, 2020



© Омотайо Б. Ілесанмі, Темітоп Т. Одевале, 2020

УДК 616.36:616.61

Омотайо Б. Ілесанмі<sup>1</sup>, Темітоп Т. Одевале<sup>2</sup>

## Вплив класичного безалкогольного напою Кока-Коли як розчинника при введенні трамадолу та діазепаму на біохімічні та гістологічні зміни печінки та нирок

<sup>1</sup>Федеральний університет Отуоке, науковий факультет, кафедра біохімії, Баельса, Нігерія.

<sup>2</sup>Університет Беніну, кафедра біохімії, Бенін, Нігерія

**Резюме.** Метою цього дослідження було визначити біохімічні та морфологічні зміни в печінці та нирках внаслідок введення трамадолу та діазепаму разом з класичним безалкогольним напоєм Coca-Cola.

**Методи.** Тридцять шість (36) дорослих самців щурів Вістар були розподілені на шість груп: група А-контроль (дистильована вода), група В (Coca-Cola), група С (трамадол, 50 мг/кг), група D (трамадол, розчинений у Coca-Cola, 50 мг/кг), група E (діазепам, 10 мг/кг) та група F (діазепам, розчинений у Coca-Cola 10 мг/кг). Розчини вводили внутрішньочеревно. Через двадцять чотири години після введення, за допомогою пункції серця, забирали зразки крові для оцінки функції печінки (аспартатамінотрансферази [AST] та аланінаміно-трансферази [ALT]), нирок (сечовини та креатиніну [Cr]). а органи були висічені та оброблені для гістопатологічного дослідження.

**Результати.** Введення розчину трамадолу з Coca-Cola значно збільшувало активність AST, концентрації Cr та сечовини порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ), тоді як діазепам не мав значного впливу на AST, ALT ( $P > 0,05$ ), але призводив до значного збільшення сечовини та Cr ( $P < 0,05$ ). Розчинення трамадолу в Coca-Cola посилювало його гепато- та нефротоксичність, тоді як Coca-Cola не мала значного впливу на діазепам. Гістологічне дослідження також підтвердило результати аналізу біохімічних даних.

**Висновки.** Змішування наркотиків з Coca-Cola не зменшує токсичність трамадолу та не має істотного впливу на діазепам.

**Ключові слова:** гепатотоксичність, нефротоксичність, гістологія, трамадол, діазепам, Coca-Cola.

**Introduction.** Any chemical or substance that affects biological functions positively or negatively can be referred to as a drug [1, 2]. Some of these functions can be physiological (behavioral, mood swing, cognitive, etc.). This is as a result of the ability of drugs to alter various metabolic processes in living organisms, leading to the observed physical changes [2-4]. The ability of any drug to alter macromolecules to an extent is often dependent on the chemical nature, concentration, specific target, solubility and presence of other drugs [5]. The drug alters the body functions either positively or otherwise depending on the body composition of the user, the type of drug used, the amount used and whether used singly or with other drugs at the same time [2]. One of the major global challenges of drug production and circulation is the abuse. Drug abuse can be defined as non-prescript/ nonmedical usage of drugs [6]. In order words, any substance or chemical that is used excessively, without a health practitioners' diagnosis and prescription, which often leads to addiction and dependence on the drug, can be classified as abuse [7]. The idea that the individual is in control of drug usage

is a major challenge in combatting drug abuse, further aggravating the toxicological and physiological implications of abusive drugs [8].

Tramadol is a synthetic opioid used medically to treat pains and its associated pathologies, initially classified as safe with minimal side effects. However, a recent report shows that tramadol can be addictive, with the respiratory problem and other challenges [9, 10]. Tramadol is metabolized to its active component, O-desmethyl tramadol [11]. It acts as a weak  $\mu$ -opioid receptors agonist as well as prevent the reuptake of neurotransmitters such as serotonin and norepinephrine, which are linked to drug addiction [12]. The concentration of tramadol after oral administration peaked 2-3 h later. It is evenly distributed in the tissue, with half its concentration excreted within 6 h, the rest are demethylated, conjugated and sulfated in the liver [13]. Diazepam is an example of benzodiazepines (BZDs). It is one of the commonest psychotropic drugs that are often prescribed for their sedative and anxiolytic activities. They act on the central nervous system viz the gamma-aminobutyric acid receptors [14-16]. In addition to the central receptors described for BZD, peripheral-type binding sites had been identified in liver cells, endocrine steroidogenic tissues, and immune cells [17]. Tramadol and diazepam are one of common over the counter drugs and due to its abuse and addiction, they are categorized as class IV by the food drug administration (FDA) [18, 19]. Class IV drugs are medicinal drugs that have a

**Omotayo Babatunde:**  
ilesanmiob@fuotuo.ke.edu.ng

low potential for addiction, which their abuse can result in drug dependence.

A soft drink is a drink that typically contains carbonated water, a sweetener, and a natural or artificial flavoring. The sweetener may be sugar, high-fructose corn syrup, fruit juice, sugar substitutes, or in the combination of these. Soft drinks may also contain caffeine, colorings, preservatives and other ingredients [20]. Coca-Cola (Coke) is a widely known soft drink that is consumed in arguably every part of the world. Its content includes carbonated water, sugar, carbon-dioxide, caffeine, phosphoric acid, caramel color and flavoring [21]. The sweetness of Coke has made it a suitable solvent for dissolving drugs, for ingestion for purposes such as rape and, in addition, it is generally believed that Coke improves the euphoric effect when taken with some additive drugs [22-24].

The important role of the liver and kidney in drug metabolism makes them prone to the toxic effect of drugs. Depending on drug dosage and route of administration, the most drug can be toxic [25]. Hepatic metabolism is a mechanism that converts drugs and other compounds into products that are more easily excreted [26]. In some cases, a metabolite may have higher activity and/or greater toxicity than the original drug [27]. Liver and kidney are the two major organs involved in drug metabolism, detoxification and excretion of drugs from the body [9]. Thus, their health status is important in the efficient metabolism of drugs.

This study aimed to determine the effect of Coke as a solvent on high dose administration of tramadol and diazepam on the integrity of the liver and kidney.

**Materials and methods.** Chemicals and Reagents. Sodium dihydrogen phosphate, Disodium hydrogen phosphate, Ethanol, Potassium chloride solution (KCl), Formalin, Tris KCl, Sodium Hydroxide (NaOH), Tramadol hydrochloride, Diazepam.

**Animals.** The study was conducted on thirty-six male Wistar rats weighing between 170-220g. These rats were obtained from a breeding animal house from the Department of Biochemistry, University of Benin.

They were housed at room temperature in plastic cages and were kept under constant healthy environmental and nutritional conditions. They were fed on rat pellets and water ad libitum. The maintenance of the animals and the experimental procedures were following the guiding principles of animal handling. They were left to acclimatize for 2 weeks before the start of administration.

**Experimental Design.** Thirty-six (36) rats were divided into six groups of six rats per group as follows: Group I (negative control) administered 1 ml/kg distilled water; Group II (Coke) administered 1 ml/kg of Coca-Cola; Group III (tramadol) administered 50 mg/kg tramadol dissolved in distilled water; Group IV (tramadol+Coke) administered 50 mg/kg tramadol dissolved in Coke; Group V (diazepam) administered 10 mg/kg diazepam dissolved in distilled water; Group VI (diazepam+Coke) administered 10mg/kg diazepam dissolved in Coke.

**Serum Biochemistry.** Serum Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), urea and creatinine kit were assayed spectrophotometrically using commercial kits purchased from Bio Diagnostic Co., according to the manufacturer's protocol.

**Histopathological evaluation.** Kidney and liver tissues were taken from the eviscerated rats and fixed in 10% formalin for 24 h, and then processed to obtain paraffin blocks. Sections of 4–6  $\mu$ m thickness were cut using a microtome and stained with hematoxylin and eosin (H and E) stain by using the method of Stevens and Wilson (Stevens and Wilson [28]).

**Statistical Analysis.** Data were organized, tabulated, and statistically analyzed using the SPSS software for Windows, Version 16.0. (SPSS Inc., Chicago, USA). For quantitative data, the mean and SD were calculated and were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, percentage change and were analyzed using Analysis of Variance (ANOVA). For comparison of means of more than two groups, the F-test was used. Statistical significance was taken at a P value of less than 0.05.

**Results.** The results of blood biochemical measuring are presented in Figures 1-4.

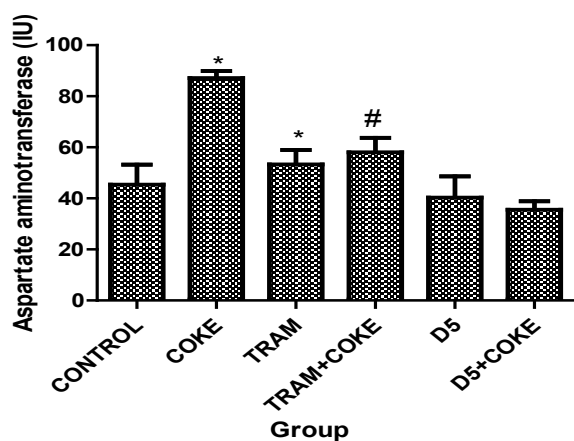


Fig. 1. Effect of tramadol or diazepam dissolved in Coke on Aspartate aminotransferase activity. Results are expressed as M  $\pm$  SD (n = 6). \*P<0.05 (control vs treatment group), # P<0.05 (TRAM vs TRAM+COKE)

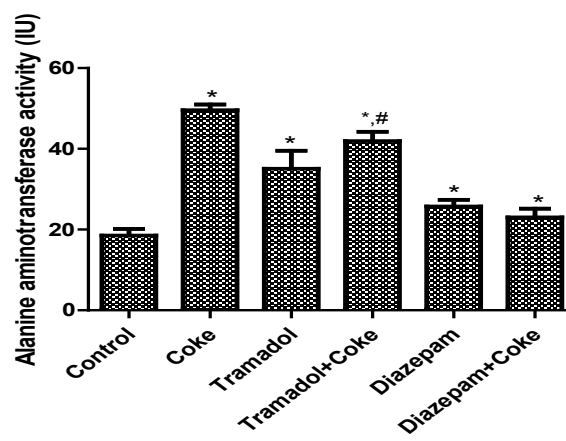


Fig. 2. Effect of tramadol or diazepam dissolved in Coke on Alanine aminotransferase activity. Results are expressed as M  $\pm$  SD (n = 6). \*P<0.05 (control vs treatment group), # P<0.05 (TRAM vs TRAM+COKE)

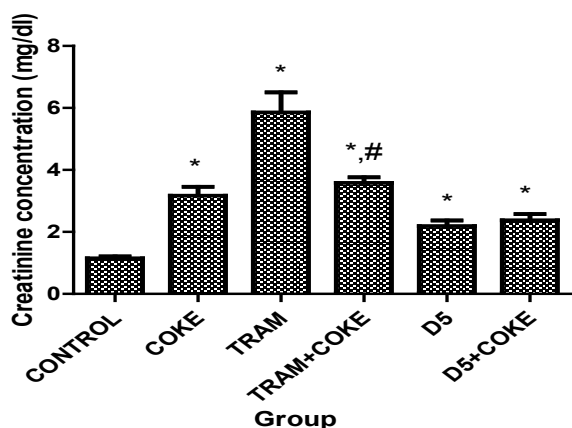


Fig. 3. Serum creatinine level of Wistar rat in control and treatment groups (Coke, D5 (diazepam) and D5 and Coke respectively). Results are expressed as  $M \pm SD$  ( $n = 6$ ).  
\* Significantly different at  $P < 0.05$  (control vs treatment group)

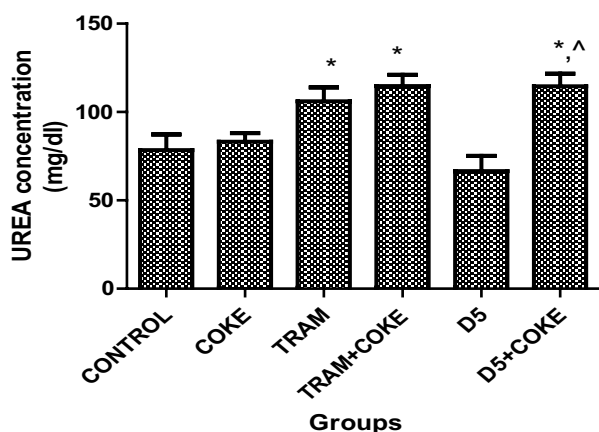


Fig. 4. Blood urea level of Wistar rat in control and treatment groups (coca-cola, diazepam and diazepam and coca-cola respectively). Results are expressed as  $M \pm SD$  ( $n = 6$ ).  
\* Significantly different at  $P < 0.05$  (control vs treatment group)

As presented in Figure 5, the Control Group (I) showed normal central venules without congestion (white arrow), the morphology of the hepatocytes appears normal (blue arrow), the sinusoids appear normal without infiltration of the inflammatory cell (slender arrow). No pathological lesion was seen. The Coke Group (II) demonstrated portal tract with mild congestion of portal vein (white arrow) and periportal infiltration of inflammatory cells (black arrow), the morphology of some of the hepatocytes showed mild to moderate infiltration of fat; moderate microvesicular steatosis (blue arrow), the sinusoids appeared normal without infiltration of inflammatory. The Tramadol Group (III) showed central venules with congestion (white arrow), liver parenchyma showed a focal area of mild hepatic necrosis, the morphology of other hepatocytes appeared normal (blue arrow), the sinusoids appeared normal without infiltration of the inflammatory cell (slender arrow). The Tramadol+Coke Group (IV) indicated poor architecture, there was severe congestion of the central venules and portal veins (white arrow), the liver parenchyma showed a focal area of an abscess (black arrow), mild portal triad noted (red arrow), some of the liver plates were destroyed and some necrotized hepatocytes were seen (blue arrow), the moderate showed an attendance of red cells (slender arrow). The Diazepam Group (V) showed normal central venules without congestion (white arrow), the morphology of the hepatocytes were with severe microvesicular steatosis, fat degeneration and necrosis (blue arrow), and the sinusoids showed no infiltration of the inflammatory cell (slender arrow). Lastly, the Diazepam+Coke Group (VI) demonstrated normal central venules without congestion (white arrow), the morphology of the hepatocytes and the sinusoids appeared normal (blue arrow).

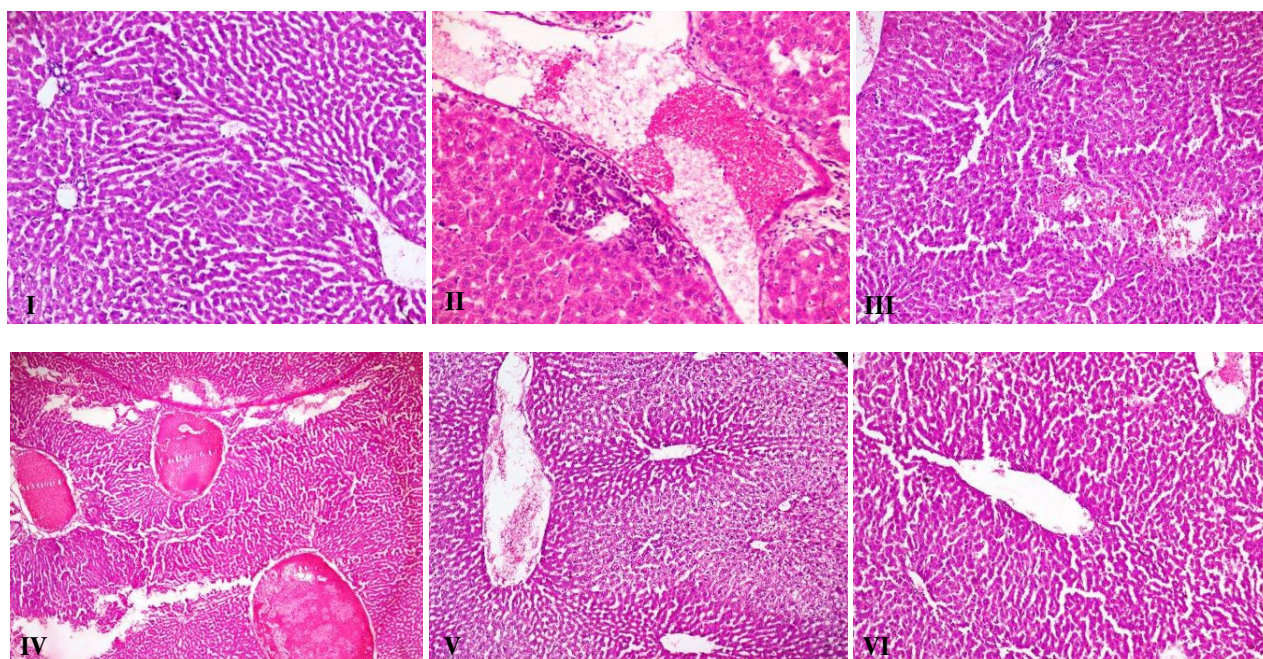


Fig. 5. Photomicrograph of rat liver sections stained with hematoxylin and eosin (X100).

Figure 6 demonstrated of rat kidney sections stained with hematoxylin and eosin. The Control and Coke Groups showed poor architecture, the renal cortex showed some glomeruli with atrophic mesangial cells and wide capsular spaces (white arrow), the renal tubules including Distal convoluted tubules and Proximal convoluted tubules appeared normal (blue arrow), the interstitial spaces showed interstitial dilated vessel with mild congestion (slender arrow). The Tramadol Group (III) indicated poor architecture as seen in lower magnification x100, the renal cortex showed some normal glomeruli (white arrow) and glomeruli with sclerosis (black arrow), the renal tubules appeared normal (blue arrow) but few tubules showed eosinophilic materials within their lumen (red arrow). The interstitial spaces appeared normal (slender arrow). The Tramadol+Coke Group (IV) showed poor architecture as seen in lower magnification x100, the renal cortex showed normal glomeruli with normal mesangial cells and capsular spaces (white arrow), however, the renal

tubules demonstrated tubular epithelial degeneration (blue arrow) as well as the presence of eosinophilic casts within their lumen (red arrow); the interstitial spaces showed the focal area of inflammatory cells aggregate (slender arrow). The Diazepam Group (V) showed normal architecture as seen in lower magnification x100, the renal cortex indicated normal glomeruli with normal mesangial cells and capsular spaces (white arrow), the renal tubules including Distal convoluted tubules appeared normal (blue arrow) while few Proximal convoluted tubules showed attenuation with lack of luminal spaces (red arrow), the interstitial spaces appear normal (slender arrow). The last, Diazepam+Coke Group (VI) showed poor architecture as seen in lower magnification x100, there were some atrophic glomeruli (black arrow) and normal glomeruli with normal mesangial cells in the renal cortex, the renal tubules appeared normal (blue arrow), the interstitial spaces showed moderate vascular congestion (slender arrow).

III

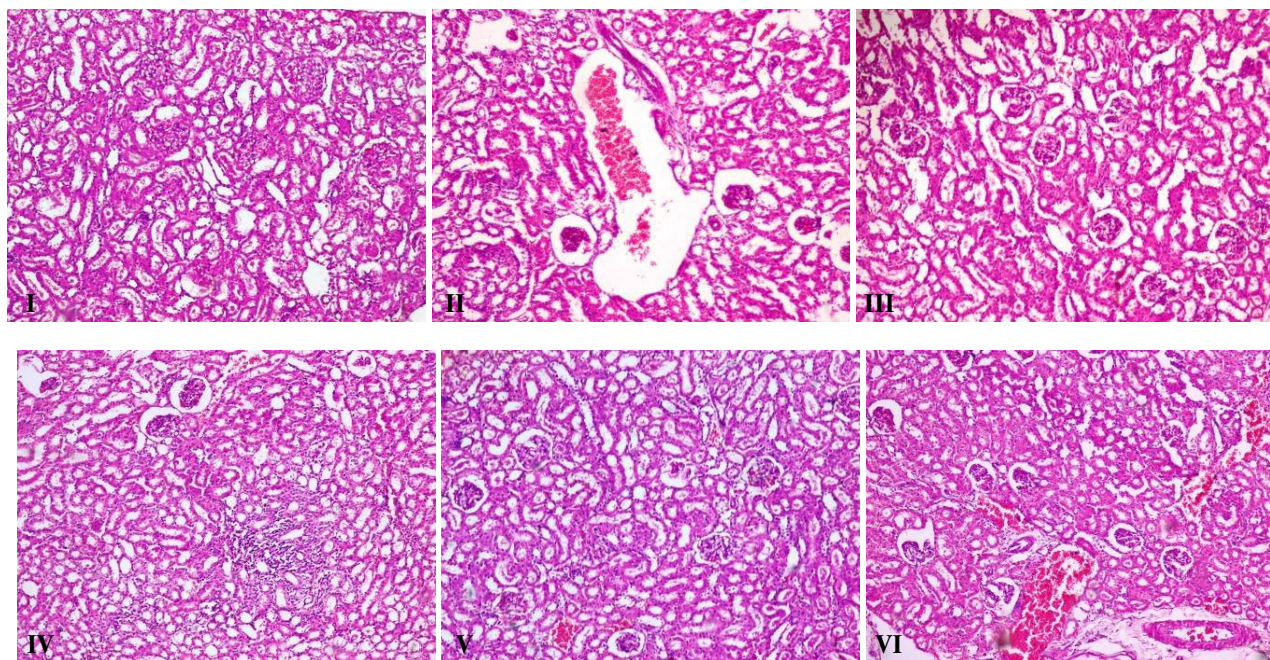


Fig. 6. Photomicrograph of rat kidney sections stained with hematoxylin and eosin. (X100)

**Discussion.** One of the major challenges among young adults is increasing usage of over the counter drugs for non-medicinal purposes, such as staying awake for a longer time to prepare for the exam, sport or sexual prowess [6]. These drugs are often taken with a soft drink to cover the unfriendly taste, especially when given to an unwilling victim [24, 28]. In recent times, tramadol and diazepam have been among the most commonly abused drugs, especially for non-medicinal purposes [18, 29]. Tramadol is used as an alternative to narcotics due to the difficulty of getting the latter [30], while, diazepam is commonly used by opioid abusers to reduce anxiety, reinforce opioid effects and treat craving and withdrawal symptoms. In addition, to the reported toxicity of the drugs, previous studies have also shown

that high consumption of some of these soft drinks can be unhealthy for consumers [31-34]. The present study was conducted to evaluate the effects of Coke on acute administration of tramadol and diazepam on the integrity of liver and kidneys.

The administration of tramadol and tramadol dissolved in Coke increased AST and ALT activity as compared to control. ALT and AST are compartmentalized enzymes, thus, their increase in the serum as a result of leakage from liver is a strong marker of hepatotoxicity. An increase in AST level can occur in connection with damages of the heart or skeletal muscles as well as of the liver parenchyma. However, liver-specific enzyme ALT is only significantly elevated in hepatobiliary disease [12, 34]. Hepatic metabolism is a mechanism that converts

drugs and other compounds into products that are more easily excreted and that usually have a lower pharmacologic activity than the parent compound. Thus, the toxicity observed might be as a result of tramadol (parent drug) or its metabolite [12, 35]. Coke has been reported to increase serum level of markers of hepatic injury when taken with ibuprofen [36]. However, in the results, Coke decreases the induction of ALT by tramadol. This can be linked to some of the constituents present in Coke. Treatment with diazepam and diazepam dissolved in Coke decrease the activity ALT while it did not affect AST, indicating that Coke did not affect diazepam concerning hepatic function. Benzodiazepines, such as diazepam is rarely associated with serum ALT elevation during therapy, AST might be increased due to high metabolic activities in the body [37-39]. This results further substantiate the hepato-safety of diazepam.

Besides, the levels of AST and ALT activity in diazepam only was seen to be decreased in comparison to the group of diazepam dissolved in Coke. This is in agreement with the study of Mudd, who has stated that co-administration of classes of benzodiazepines and Coke gave antagonistic reactions.

The kidney is responsible for the elimination of a myriad of drugs, non-drug xenobiotics, and endogenous compounds. Renal clearance is normally considered the net result of glomerular filtration, tubular secretion, and reabsorption, and characterization of the contribution of individual transporters expressed on basolateral and apical membranes of the tubule epithelium to drug and chemical excretion has advanced significantly over the last two decades [40].

There has been the contrary result on the safety of Coke consumption on kidney integrity, while some researchers linked chronic consumption of Coke to nephrotoxicity [41], others reported no effect on kidney integrity [42]. Thus, there is no agreed report on the nephrotoxicity of Coke. However, various studies have shown that the nephrotoxicity of Coke is at a chronic and not acute level. The contradictory effect of Coke on the concentration of urea and creatinine showed that Coke might not cause direct damage to kidney but other organs such as the muscle and the likes. Our experiment showed that, while Coke caused an increase in creatinine levels, which might be from various metabolic processes occurring in various organs apart from kidney, the non-effect on the urea concentration showed it does not directly damage the kidney. However, the administration of diazepam with Coke did not cause any significant increase in urea concentration. This indicates that dissolving diazepam with Coke, such as Coke might not have any significant effect on the single administration of diazepam.

However, reduced serum total protein concentration may be a result of the major effect of drug abuse in reducing the defense system of the body (deposition of immune nephrotic syndrome) thus increasing the risk of infection [43-45]. Diazepam metabolites such as oxazepam, desmethyldiazepam, and temazepam have

been shown to exert oxidative stress on the kidney leading to total failure [46].

The histopathological examination of the liver tissue corroborates the findings of the biochemical assays, congestion of the central venules, the hepatic necrosis and abscess in the liver parenchyma, decreased portal triads and necrotized hepatocytes noticed upon acute administration of tramadol and tramadol dissolved in Coke might be explained by direct hepatocellular injury during the metabolism of tramadol or by the effect of its metabolites [47]. The histopathological results were also in agreement with the biochemical findings of AST and ALT enzyme activities on the effect of diazepam and diazepam dissolved in Coke. The observed normal central venules without congestion confirmed that there was no adverse effect of diazepam on the liver tissues [48]. Fat degeneration, necrosis, and the severe microvesicular steatosis observed in the group administered with diazepam alone could be a result of the effect of its metabolites which are known to be more active than the parent drug. This is not found when diazepam is dissolved in Coke. Histology report of this research also follows a similar pattern of nephrotoxicity; these include loss of an architectural unit of the nephron, atrophic mesangial cells, wide capsular spaces, dilated interstitial vessels and mild congestion. All these might be responsible for the leakage of urea and creatinine into the serum [49-52].

**Conclusion.** The results of the present experiment showed that the toxicity of Coke under acute consumption might be from muscular activities and not necessarily through liver metabolism. Mixing tramadol with Coke further increase the mild hepatotoxic effect of tramadol, while there was no significant effect of mixing diazepam with Coke on kidney metabolism and texture. In conclusion, mixing drugs with Coke did not improve the efficacy of the drug, instead it aggravated the potential toxicity of the drugs.

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

**Conflict of Interest Statement.** The authors have declared that no competing interests exist. The products used for this research are commonly and predominantly use products in our area of research and country. There is no conflict of interest between the authors and producers of the products because we do not intend to use these products as an avenue for any litigation but the advancement of knowledge.

**Funding sources.** The research was not funded by the producing company rather it was funded by the personal efforts of the authors.

**Authors Contribution.** Both OI and TO contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and the writing of the manuscript.

## References:

1. *Akanbi MI, Augustina G, Theophilus AB, Muritala M, Ajiboye AS.* Impact of Substance Abuse on Academic Performance among Adolescent Students of Colleges of Education in Kwara State. Nigeria. *Journal of Education and Practice* 2015; 6 (28): 108-112. Available from: <https://eric.ed.gov/?id=EJ1081233>.
2. *Oluremi D.* Drug abuse among Nigerian adolescents: strategies for counseling. *Journal of International Social Research.* 2012; 5(20): 341-346. Available from: [http://www.sosyalarastirmalar.com/cilt5/cilt5sayi20\\_pdf/6\\_egitim/faroe\\_oluremi.pdf](http://www.sosyalarastirmalar.com/cilt5/cilt5sayi20_pdf/6_egitim/faroe_oluremi.pdf)
3. *Balogun SK.* Chronic intake of separate and combined alcohol and nicotine on body maintenance among albino rats. *Journal of Human Ecology* 2006; 19(1): 21-24. doi: <https://doi.org/10.1080/09709274.2006.11905852>.
4. *Nnachi, RO.* Physiological and behavioral changes in living tissues. *Advanced Psychology of Learning and Scientific Enquiries*; 2007.
5. Bethesda MD (2012) *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet].*: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>
6. *Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Marshall BDL, Bruneau J, Altice FL, Henderson G, Rahimi-Movaghar A, Larney S.* Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *The Lancet* 2019; V. 394 (10208): 1560-1579. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32229-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32229-9).
7. *Abdulahi Z.* Drug abuse among youths: Strategies for school counseling. *The Nigerian Society of Educational Psychologists* 2009; 1: 131-136.
8. *Mattoo SK, Nebhinan N, Kumar BN, Basu D, Kulhara P.* Family burden with substance dependence: a study from India. *Indian Journal of Medical Resources* 2013; 137: 704-711. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23703337/>
9. *Faria J, Barbosa J, Leal S, Afonso LP, Lobo J, Moreira R, Queiros O, Carvalho F, Dinis Oliveira RJ.* Effective analgesic doses of tramadol or tapentadol induce brain, lung and heart toxicity in wistar rats. *Toxicology* 2017; 385: 38-47. doi: [10.1016/j.tox.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.05.003).
10. *Ryan NM, Isbister GK.* Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clin. Toxicol* 2015; 53 (6) : 545-550. doi: [10.3109/15563650.2015.1036279](https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1036279).
11. *Souza MJ, Martin-Jimenez T, Jones MP, Cox SK.* Pharmacokinetics of oral tramadol in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*). *Veterinary Pharmacology Therapy* 2011; 34: 86-88. doi: [10.1111/j.1365-2885.2010.01211.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01211.x).
12. *Badawi SM, Hammad SA, Amin SA, Zanaty AAW, Aiad HA, Mohamed RH.* Biochemical, histopathological, and immune-histochemical changes on the liver of adult albino rats due to dependence on tramadol, diazepam, and their combination. *Menoufia Medical Journal* 2016; 29:1122-1129. doi: [10.4103/1110-2098.202526](https://doi.org/10.4103/1110-2098.202526).
13. *Leppert W.* CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology* 87, 274-285. doi: [10.1159/000326085](https://doi.org/10.1159/000326085).
14. *Abdelmajeed N.* Diazepam-induced oxidative stress in rat different organs. *Research Journal of Medical Science* 2009; 4: 295-302. Available from: <http://arnmsmb.com/old/rjmms/rjmms/2009/295-302.pdf>
15. *El-Sokkary GH.* Melatonin and vitamin C administration ameliorate diazepam-induced oxidative stress and cell proliferation in the liver of rats: Melatonin, vitamin C and diazepam. *Cell Proliferation* 2008; 41(1): 168-176. doi: [10.1111/j.1365-2184.2007.00503.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2007.00503.x)
16. *Sakai M, Fonseca ESM, Dagli MLZ, Palermo-Neto J.* Diazepam effects on Ehrlich tumor growth and macrophage activity in mice. *Life Sciences* 2006; 78 (16):1777-1783 doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.08.015>.
17. *Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL.* 2008 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). 26th Annual Report on Clinical Toxicology (Philadelphia) 2009; 47: 911-1084. doi: <https://doi.org/10.3109/15563650903438566>.
18. *Lagard C, Chevillard L, Malissin I, Ris de P, Callebert, Labat L, Launay J, Laplanche J, Mgarbane B.* Mechanisms of tramadol-related neurotoxicity in the rat: Does diazepam/tramadol combination play a worsening role in overdose? *Toxicology and Applied Pharmacology* 2016; 310: 108-119. doi: [10.1016/j.taap.2016.09.013](https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.09.013).
19. *Tarek MM, Hamdy MAG, Rabee MRE.* Effects of tramadol, clonazepam, and their combination on brain mitochondrial complexes. *Toxicology and Industrial Health* 2013; 1-9. doi: [10.1177/0748233713491814](https://doi.org/10.1177/0748233713491814).
20. *Jyothi TM.* Health risks of soft drinks-a review. *Asian Journal of Science and Technology* 2016; 7 (6) : 3059-3064. Available from: <https://www.journalajst.com/sites/default/files/issues-pdf/3098.pdf>

21. *Mueller NT, Jacobs DR Jr, MacLehose RF, Demerath EW, Kelly SP, Dreyfus JG, Pereira MA.* Consumption of caffeinated and artificially sweetened soft drinks is associated with risk of early menarche. *Am J Clin Nutr* 2015; 102 (3):648–54. doi: 10.3945/ajcn.114.100958.
22. *Fitzgerald RL.* Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 8th Edition. Randall C. Baselt. Foster City, CA: Biomedical Publications; 2009. doi: 10.1373/clinchem.2009.133827
23. *Oiestad EL, Johansen U, Oiestad AML, Christophersen AS.* Drug screening of whole blood by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2011; 35:280–93. doi: 10.1093/anatox/35.5.280/.
24. *Ohshima T.* A case of drug-facilitated sexual assault by the use of flunitrazepam. *Journal of Clinical Forensic Medicine* 2006; 13: 44–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcfm.2005.05.006>.
25. *Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G & Oral U.* Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *J Biosci* 2005; 30:245–252. doi: 10.1007/BF02703705.
26. *Samarghandian S, Afshari R, Farkhondeh T.* Effect of long-term treatment of morphine on enzymes, oxidative stress indices and antioxidant status in male rat liver. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(5):1449–1453. Available from: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0000404.pdf>.
27. *Stevens A, Wilson IG.* The haematoxylin and eosin. In: Bancroft JD, Stevens A, Turner DR, editors. *Theory and practice of histological techniques*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1996: 99–112.
28. *Oiestad EL, Karinen R, Asbjørg S, Christophersen AS, Vindenes V, and Bachs L.* Analyses of Beverage Remains in Drug Rape Cases Revealing Drug Residues- The Possibility of Contamination from Drug Concentrated Oral Fluid or Oral Cavity Contained Tablets. *J Forensic Sci*, 2014; 59 (1): 208–211. doi: <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12270>.
29. *Ferdousy S, Rahman A, Al-Amin M, Aklima J & Chowdhury JMKH.* Antioxidative and neuroprotective effects of *Leea macrophylla* methanol root extracts on diazepam-induced memory impairment in amnesic Wistar albino rat. *Clinical Phytoscience* 2016; 2 (17):1–11. Available from: <https://clinphytoscience.springeropen.com/articles/10.1186/s40816-016-0031-6>
30. *Liu ZM, Zhou WH, Lian Z, Mu Y, Ren ZH, Cao JQ, Cai ZJ.* Drug dependence and abuse potential of tramadol. *Acta Pharmacologica Sinica* 1999; 20(1):52–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10437125/>.
31. *Bruckauf Z, Walsh SD.* Adolescents' multiple and individual risk behaviors: examining the link with excessive sugar consumption across 26 industrialized countries. *Soc Sci Med*. 2018; 216:133–141. doi: 10.1016/j.socscimed.2018.08.029.
32. *Pan X, Zhang C, Shi Z.* Soft drink and sweet food consumption and suicidal behaviors among Chinese adolescents. *Acta Paediatr* 2011; 100 (11): 215–22. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02369.x.
33. *Ziegler AM, Temple JL.* Soda consumption is associated with risk-taking behaviors in adolescents. *Am J Health Behav* 2015; 9(6):761–771. doi: 10.5993/AJHB.39.6.3
34. *Ugwu N, Eze C, Udegbonam R.* Evaluation of haematological and serum biochemical changes associated with constant rate infusion tramadol hydrochloride as an adjunct to ketoprofen in laparotomized and ovariectomized dogs. *Comparative Clinical Pathology* 2017; 26 (5): 1135–1140. doi: 10.1007/s00580-017-2498-z.
35. *Kaoud HA, Hellal MH, Malhat FM, Saeid S, Elmawella IA, Khalil AH.* Effects of acute sub-lethal dose of tramadol on 2-adrenergic receptors and liver histopathology in rat. *Global J Curr Res* 2013; 1:70–76. Available from: <http://www.crdeepjournal.org/wp-content/uploads/2013/03/Vol-1-2-5-GJCR.pdf>.
36. *Kondal A, Garg SK.* Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen in healthy rabbits. *Indian J Exp Biol*. 2003;41(11):1322–1324.
37. *Larrey D, Ripault MP.* Hepatotoxicity of Psychotropic Drugs and Drugs of Abuse. *Drug-Induced Liver Disease* 2013; 25: 443–462. doi:10.1016/b978-0-12-387817-5.00025-x
38. *Lugoboni F., Antonio Mirijello, Laura Morbioli, Elena Arzenton, Roberto Leone, Marco Faccini, Rebecca Casari, Salvatore De Cosmo, Antonio Gasbarrini & Giovanni Addolorato.* Does high-dose benzodiazepine abuse really produce liver toxicity? Results from a series of 201 benzodiazepine monoabusers 2018;17(5):451–456. doi: 10.1080/14740338.2018.1457646.
39. *Mudd E.* Interaction of caffeine with benzodiazepines: behavioural effects in mice. *Pharmacological Sciences* 2012; 12(2): 1–12.
40. *Miners JO, Yang X, Knights KM, Zhang L.* The Role of the Kidney in Drug Elimination: Transport, Metabolism and the Impact of Kidney Disease on Drug Clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(3):436–449. doi: 10.1002/cpt.757.
41. *Agarwal D, Elks CM, Reed SD, Mariappan N, Majid DS, Francis J.* Chronic exercise preserves renal structure and hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Antioxid Redox Signal.* 2012; 16: 139–152. doi: 10.1089/ars.2011.3967 PMID: 21895524.

42. *Tothova LU, Hodosy J, Mettenburg K, Fabryova H, Wagnerova A, Babičková J, Okuliarova M, Zeman M, Celec P.* No harmful effect of different Coca-cola beverages after 6 months of intake on rat testes. *Food and Chemical Toxicology* 2013; 62: 343–348. doi: 10.1016/j.fct.2013.08.073.
43. *Crowe, A.V., Howse M., Bell G.M. & Henry J.A.* Substance abuse and the kidney. *International Journal of Medicine* 2000; 93:147–152. doi.org/10.1093/qjmed/93.3.147.
44. *Howse, M. L. P, & G. M Bell.* Drugs and toxins that damage the kidney. *Drugs and the Kidney. Medicine* 2011; 39 (6): 356–361.
45. *Pereira MP, Gomes de Gomes M, Izoton JC, Nakama KA et al.* “Cationic and anionic unloaded polymeric nanocapsules: Toxicological evaluation in rats shows low toxicity”, *Biomedicine Pharmacotherapy*; 2019.
46. *Griffin III, Charles E., A. M. Kaye, F. R. Bueno & A. D. Kaye.* Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System Mediated Effects. *The Ochsner Journal.* 2013; 13:214–223.
47. *Samaka, R, Girgis N, Shams T.* Acute toxicity and dependence of tramadol in albino rats: relationship of nestin and notch 1 as stem cell markers. *Journal of Am Science* 2012; 88(6): 313–327.
48. *Akinpelu M, Ikechi GE, Ronald AB, Ogbonnaya AA, Michael CI.* Evaluation of herbal cocktail used in the treatment of malaria on liver tissue of adult Wistar rats. *Journal of Medicinal Plants Research* 2018; 12(28):508–521. doi: 10.5897/JMPR2018.6661.
49. *Cao G., González J., Müller A., Ottaviano G., Ambrosio G., Toblli J. E., Milei J.* Beneficial Effect of Moderate Exercise in Kidney of Rat after Chronic Consumption of Cola Drinks, *PLOS ONE* 2016; 11(3):e0152461. doi.org/10.1371/journal.pone.0152461.
50. *Godoy JR, Oesteritz S, Hanschmann EM, Ockenga W, Ackermann W, Lillig CH.* Segment-specific overexpression of redoxins after renal ischemia and reperfusion: protective roles of glutaredoxin 2, peroxiredoxin 3, and peroxiredoxin 6. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51: 552–561. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.036.
51. *Mei W, Peng Z, Lu M, Liu C, Deng Z, Xiao Y, et al.* (2015) Peroxiredoxin 1 inhibits the oxidative stress induced apoptosis in renal tubulointerstitial fibrosis. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20 (11):832–842 doi: 10.1111/nep. 12515.
52. *Otero-Losada ME, Grana DR, Müller A, Ottaviano G, Ambrosio G, Milei J.* Lipid profile and plasma antioxidant status in sweet carbonated beverage-induced metabolic syndrome in rat. *Int J Cardiol.* 2010; 146: 106–109. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.09.066.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Nephrology School

Fateme Shamekhi Amiri

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.07

### The effect of APOL1 risk variants on emergent outcomes in kidney disorders: A meta-analysis of individual participant data

Imam Khomeini Hospital Complex, National Tehran Medical College, National Tehran of University Medical Sciences, Tehran, Iran

### Citation:

Amiri FS. The effect of APOL1 risk variants on emergent outcomes in kidney disorders: A meta-analysis of individual participant data. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):42-59. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.07

**Abstract.** *Kidney diseases associated with APOL1 polymorphisms are human immunodeficiency virus-associated nephropathy, idiopathic focal segmental glomerulosclerosis, hypertension-attributed chronic kidney disease, lupus nephritis and sickle cell nephropathy. This research aimed to investigate the risk of genetic variants on disease contribution.*

**Methods.** *In this individual participant data meta-analysis, eighteen patients with kidney dysfunction and at risk of APOL1 genotype were investigated. Clinical features, laboratory data at initial presentation, management and outcomes were collected. The paper has written based on searching PubMed Central and Google Scholar to identify potentially relevant articles. Median, percentage, mean  $\pm$  standard deviation (SD), two-tailed t and chi-square tests were used for statistical analyses. Moreover, relative risk, odds ratio for statistical analyses were used.*

**Results:** *The average age of patients at the time of diagnosis in APOL1-associated kidney disorders was  $41.09 \pm 20.63$  years (ranging from 8 years to 70 years). Relative risk for kidney failure and persistent hemodialysis therapy in APOL1-associated nephropathy patients with renal risk variants (RRVs) were assessed 1.13 and odds ratio of 1.5 with 95% CI of 0.08-26.86 and the value of 0.0764 by chi-square test but there was no significant statistical result in this research (p-value of 0.782). The relative risk for patients of allograft failure with RRVs was assessed 1,0 odds ratio of 1,0 95% CI of 0.06-15.99 and p-value of 0.81.*

**Conclusion:** *The present study revealed the risk and odds of APOL1 gene effect on the onset of kidney failure with replacement therapy in patients at risk of APOL1 genotype but results were not significant statistically. Future clinical research is required for investigating APOL1 gene effect on non-African ancestry.*

**Keywords:** *Apolipoprotein L1, graft failure, hemodialysis, kidney disease, renal risk variants.*

**Conflict of interest statement.** The author declares no competing interest.

© Amiri F. S., 2020.

Correspondence should be addressed to Fateme Shamekhi Amiri: [fa.shamekhi@gmail.com](mailto:fa.shamekhi@gmail.com)

### Article history:

Received June 09, 2020

Received in revised form

June 30, 2020

Accepted July 05, 2020



© Амїрі Ф.Ш., 2020

УДК: 616.61- 036.12-082

Фатїме Шамехї Амїрі

## Вплив варіантів ризику APOL1 на виникаючі наслідки при порушеннях роботи нирок: мета-аналїз даних окремих учасників

Госпітальний комплекс Імама Хомейні, Національний Тегеранський медичний коледж, Національний Тегеранський медичний університет, Тегеран, Іран

**Резюме.** Захворювання нирок, асоційовані з поліморфізмом APOL1, включають в себе ВІЛ-асоційовану нефропатію, фокальний сегментарний гломерулосклероз, гіпертонїчну хворобу, хронїчну хворобу нирок, вовчаковий нефрит та серповидноклітинну нефропатію. Це дослідження мало на меті дослідити роль генетичних варіантів APOL1 у ризику захворювань.

**Методи.** У цьому мета-аналїзі даних окремих учасників було досліджено вісімнадцять пацієнтів з дисфункцією нирок та ризиком генотипу APOL1. Були зібрані клінічні особливості, лабораторні дані при первинному обстеженні та результати лікування і спостереження. Стаття написана на основі пошуку PubMed Central та Google Scholar для виявлення потенційно релевантних робіт. Для статистичного аналізу використовували t-тест для порівняння середніх значень зі стандартним відхиленням (SD) та 2-тест для порівняння якісних показників. Крім того, для статистичного аналізу використовували відносний ризик, коефіцієнт шансів.

**Результати.** Середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу порушень функції нирок, пов'язаних з APOL1, становив  $41,09 \pm 20,63$  років (8–70 років). Коефіцієнт відносного ризику та шансів розвитку термінальної стадії хронїчної хвороби нирок (ХХН) з необхідністю лікування гемодіалізом у хворих з APOL1-асоційованою нефропатію, становили 1,5 (95% ДІ 0,08–26,86),  $p = 0,782$ . Відносний ризик відторгнення алотрансплантату склав 1,0 (95% ДІ 0,06–15,99)  $p = 0,81$ .

**Висновки.** У цьому дослідженні не було виявлено ризику впливу гена APOL1 на розвиток ХХН у пацієнтів із ризиком генотипу APOL1. Необхідні майбутні клінічні дослідження для визначення впливу гена APOL1 у пацієнтів неафриканського походження.

**Ключові слова:** аполіпопротеїн L1, хронїчна хвороба нирок, гемодіаліз, ризик.

**Introduction.** A common genetic predisposition to kidney disease in African Americans and sub-Saharan African ancestry is the possession of apolipoprotein L1 (APOL1). APOL1 risk variants regulate the production of APOL1. APOL1 circulates in blood and it is found in the kidney [1]. APOL1 protein that involves in the autophagic pathway encodes the APOL1 gene. APOL1 is present in podocytes, renal tubule cells, and glomerular endothelial cells [2]. Normally, high-density lipoprotein (HDL) particles have potent anti-inflammatory, antioxidative, and antithrombotic properties caused by several components carrying these properties. These are enzymes, apolipoproteins, complements, and other components. APOL1 is a minor component of HDL-C particles in the more dense fractions HDL3b/c. APOL1 concentrations have been suspected to be a surrogate of other antioxidative and anti-inflammatory proteins, such as paraoxonases, solely. In 2010, the description of an association of certain APOL1 genetic variants (called G1 and G2) with the susceptibility to nondiabetic chronic kidney disease (CKD) significantly contributed to the understanding of the 3–4-fold higher

incidence rates for end-stage renal disease (ESRD) in African ancestry compared with whites. About 13% of African ancestry carries high-risk genotypes. This frequency is drastically increased to around 70% in patients of this ethnicity with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), human immunodeficiency virus (HIV) - associated nephropathy, and to 45% in patients with hypertension-associated kidney disease. These risk alleles are practically nonexistent in nonblack populations. Sequencing studies in that gene region did not reveal other independent risk variants than G1 and G2 [3]. The discovery of variants of the APOL1 gene, which encode the lipoprotein L1 and confer the risk for kidney diseases, was one of the most significant advances in decades in the knowledge of the pathogenesis of common kidney diseases [4].

**Objectives.** *How this study might work.* The frequencies of APOL1 variants and their associations with chronic kidney disease vary substantially with populations from Africa. Therefore understanding the underlying relationships could have an impact on therapeutic options and prevention of the creation of APOL1-associated nephropathy.

*What does this study?* Circulating APOL1 is a pre- $\beta$ -high density lipoprotein particles and its gene on chromosome 22 comprises putative sterol response elements in the promoter region, through which the transcription of genes involved in lipid metabolism is presumed to be

Fateme Shamekhi Amiri  
fa.shamekhi@gmail.com

activated. Given to genetic risk is only disease-causing in the setting of an appropriate environmental stressor, this suggests the APOL1 variants are conditional mutations, where the function or dysfunction of the variants is the only disease-causing when exposed to the appropriate environmental condition. Genetic testing is necessary to investigate the relationship between genotype-phenotype and understand to contribute to disease.

**Methods. Eligibility Criteria.** Among screened 6212 full-text articles obtained in this research paper, 6066 articles were excluded due to unrelated subjects, review articles and other studies. Then 146 full-text articles were eligible and 134 articles were excluded due to not case reports ( $n = 133$ ). Furthermore, a case report was excluded due to the absence of genotype testing. All case reports were obtained via electronic search in PubMed Central (PMC) and Google Scholar database. These 12 articles included 20 case reports that were examined 20 patients at risk APOL1 genotype and renal dysfunction for systematic review and meta-analysis synthesis.

**Type of participants.** Patients with kidney disorders in APOL1 risk genotype e.g., FSGS, HIV-associated nephropathy (HIVAN), sickle cell nephropathy, and other diseases, which span standard pathologic classifications, and additional clinical (e.g., eGFR decline) and histopathologic phenotypes in all ages and both male and female were considered in this study. Patients with atypical diabetes mellitus (DM) and CKD, those with nephropathy with short diabetes duration or lacking diabetic retinopathy may benefit from APOL1 genotyping to detect patients more likely to have the disease in the FSGS spectrum.

**Primary outcomes.** Risk CKD, ESKD progression (need to persistent hemodialysis) and graft loss according to Banff 2013 classification [5] were primary outcomes in this study. Pathologic features and Banff score include interstitial inflammation (i), total inflammation (ti), tubulitis (t), arterial inflammation (V), glomerulitis (g), capillaritis (ptc), c4d deposition in ptc, interstitial fibrosis (ti), tubular atrophy (ct), arterial intimal thickening (cv), transplant glomerulopathy (cg), arteriolar hyalinosis (ah) and mesangial matrix increase (mm).

**Secondary outcomes.** Decreased eGFR and elevated UACR for detecting proteinuria were secondary outcomes in this study.

**Information sources.** The paper has written based on advanced searching via PMC and Google Scholar databases to identify articles published from inception to April 2020. The mentioned search used the following terms of APOL1-associated nephropathy, APOL1-associated kidney disease and advanced search with APOL1 and kidney. Moreover, the author reviewed references of all included articles and performed hand-searching of related journals to identify the additional relevant studies.

**Study selection.** The search strategy was used to obtain titles and abstracts of studies that might be relevant to the review. The 1335 and 4894 titles and ab-

stracts were screened via electronic search in PMC and Google Scholar by author, respectively. Total records of 6229 articles were screened and after deduplication 6212 articles identified. Of them, 6066 articles were excluded due to non-related subjects, review articles, others and 146 full-text articles were considered for eligibility. However, studies and reviews that might include relevant data or information on studies were retained initially. The 133 articles were excluded due to not case reports and one case report was discarded because of the absence of genotype testing. Then 20 case reports that were examined 20 patients at risk APOL1 genotype and renal dysfunction were included for qualitative and quantitative synthesis.

**Data collection and analysis.** Data extraction was carried out by the author and studies that reported in non-English language journals were to be translated before assessment. Where more than one publication of one study existed, reports were grouped and the publication with the most complete data was included. All patients at APOL1 risk genotype with decreased eGFR that gene analysis of APOL1 performed in those were considered in this research. Clinical features such as age, sex, different symptoms and physical signs were extracted from this study. Furthermore, biochemical variables of serum creatinine (SCr), eGFR, urine protein, genetic testing at initial presentation, imaging, management and outcomes were collected.

**Atypical diabetes.** Diabetes mellitus was classified as type 1 DM, type 2 diabetes, hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  (HNF1A) diabetes, ketosis-prone diabetes and latent autoimmune diabetes of adulthood. Atypical DM diagnosis is suspected clinically through recognition of a characteristic phenotype that differs from typical type 1 or type 2 diabetes. Ketosis-prone diabetes has been the ongoing difficulty of classifying this heterogeneous group. A useful classification system designated the AB classification scheme, has been proposed. In this system individuals are categorized into one of four groups, depending on the presence or absence of islet cell autoantibodies (A<sup>+</sup> or A<sup>-</sup>, respectively) and the presence or absence of  $\beta$  cell functional reserve, once the period of metabolic decompensation has resolved (B<sup>+</sup> or B<sup>-</sup>, respectively). A<sup>+</sup> B<sup>-</sup> and A<sup>-</sup> B<sup>-</sup> individuals are distinct subgroups with differing genetic and immunologic underpinnings, but they share the clinical characteristics of type 1 diabetes, including reduced  $\beta$  cell secretory function. A<sup>+</sup> B<sup>+</sup> and A<sup>-</sup> B<sup>-</sup> individuals share the features of type 2 diabetes, with preservation of  $\beta$  cell function over time. Patients in the largest of these four groups A<sup>-</sup> B<sup>+</sup> resemble with the type 2 diabetes, obese phenotype and account for 50% of all those with ketosis-prone diabetes. In this group, persons are often Afro-Caribbean or Hispanic Ancestry and male predominance. Insulin therapy can always use as initial therapy in these patients [6].

**Genetic definition.** APOL1 high-risk status was defined as the presence of 2 risk alleles (G1/G1, G2/G2 or G1/G2) and APOL1 low-risk status was defined as

having 1 or 0 risk allele (G1/G0, G2/G0, G0/G0), representing a recessive model. In other words, kidney-risk variants are additive (0 vs. 1 vs. 2) or recessive model (0/1 vs. 2). In African Americans, APOL1 alleles G1 and G2 have been hypothesized to contribute to the elevated cardiovascular disease (CVD) risk. This suggestion might be biologically plausible, as APOL1 is a major apo component of HDL3 particles, which plays a key role in cholesterol transport and the limitation of low-density lipoprotein (LDL) oxidation. These two APOL1 alleles are also associated with a higher incidence of CKD (including FSGS, collapsing glomerulopathies and arterionephrosclerosis) and a more progressive course of the disease in the African American population [7]. The APOL1 gene is induced by proinflammatory stimuli and has roles in innate immunity. The best-characterized function of APOL1 is protection against African sleeping sickness which is caused by *Trypanosoma brucei*. Plasma APOL1 is a constituent of HDL3, and when these HDL particles are ingested by susceptible trypanosomes, APOL1 kills the parasites by forming pores in lysosomal membranes, leading to membrane rupture. viral infections have largely been described as triggers for rather than protection against the development of collapsing glomerulopathy in individuals with high-risk APOL1 genotypes including HIV, parvovirus B19, cytomegalovirus or the BK polyomavirus [8]. The APOL1 protein which is present in the circulation at a concentration of approximately 0.3 mg/dl. Higher rates of chronic kidney disease and ESKD in those carrying two risk variants have been reported. In addition, the risk of graft loss following a kidney transplant is higher those carrying two APOL1 risk variants but not in recipients carrying two risk variants, suggesting that the donated kidney may carry a predisposing factor for the development of kidney disease.

**Definition of kidney dysfunction.** Acute kidney injury (AKI), acute kidney disease (AKD) and CKD can form a continuum whereby initial kidney injury can lead to persistent injury eventually leading to CKD. AKI is defined as an abrupt decrease in kidney function occurring over 7 days or less whereas CKD is defined by the persistent of kidney disease for a period of > 90 days. AKD is defined as acute or subacute damage and/or loss of kidney function for a duration of between seven and 90 days after exposure to an AKI initiating event. Recovery from AKI within 48 h of the initiating event typically heralds rapid reversal of AKI (16th ADQI consensus report of 2017). CKD is classified zero to seven stages (stages of 0, 1, 2, 3a, 3b, 4 and 5) according to estimated glomerular filtration rate (eGFR) and kidney damage such as proteinuria (>200 mg/day or protein to creatinine ratio > 200 mg/g creatinine) or albuminuria (urinary albumin excretion  $\geq$  30 mg/day or albumin to creatinine ratio  $\geq$  30 mg/g creatinine). eGFR is defined according to creatinine clearance (CrCl), Cockcroft-Gault equation, modification of diet in renal disease (MDRD) and chronic kidney disease-epidemiology collaboration (CKD-EPI). CrCl in 24-hr

urine collection is expressed using urine creatinine (mg per deciliter or micromole per liter) multiplication by urine volume (milliliter or liter) divided on plasma creatinine (milligram per deciliter or micromole per liter) multiplied 1440 and it's unit is expressed with milliliter per minutes (ml/min). The Cockcroft-Gault equation is expressed as  $CrCl = (140 - age) \times wt$  divided on  $SCr \times 72$ , multiplication by 0.85 if female. MDRD equation given by:  $estimated\ GFR = 175 \times Standardized\ SCr^{-1.154} \times age^{-0.203} \times 1.212$  [if black]  $\times 0.742$  [if female] where eGFR is expressed as ml/min/1.73m<sup>2</sup> of body surface area and SCr is expressed as mg per dl. The CKD-EPI equation, expressed as a single equation, is  $eGFR = 141 \times min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times max(Scr/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.993age \times 1.018$  [if female] - 1.159 [if black], where  $\kappa$  is 0.7 for females and 0.9 for males,  $\alpha$  is -0.329 for females and 0.411 for males, min indicates the minimum Scr/kor 1 and max indicates the maximum of Scr/ $\kappa$  or 1. Proteinuria, albumin-to-creatinine ratio (ACR) is greater than 2.5 mg/mmol in men or 3.5 mg/mmol in women, or a protein-to-creatinine ratio (PCR) is greater than 15 mg/mmol is sufficient for diagnosis of CKD (random PCR < 15 mg/mmol: normal; 15-49 mg/mmol: trace proteinuria; 50-99 mg/mmol: significant proteinuria; 100-300 mg/mmol: high proteinuria; > 300 mg/mmol: nephrotic range proteinuria). Proteinuria may be classified as moderately increased albuminuria (3-30 mg/mmol creatinine or severely increased albuminuria (greater than 30 mg/mmol creatinine). The normal PCR in children and adolescents is less than 0.3. In infants and younger children, the PCR is higher with the upper normal limit of 0.5. PCR above 3 is found in patients with nephrotic syndrome. The daily protein excretion rate (PER) can be determined from spot urine PCR, based on sex, age and weight using the following equations:  $PER\ (g/m^2/day) = 0.63 * (PCR)$  [9-12].

**Assessment of risk of bias and quality in included articles.** Case reports were analyzed using criteria developed by the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tool for case reports that has different assessment tools for each study design in question. The evaluation tool has 8 items for case reports.

**Statistical analysis.** Data were entered in Microsoft Excel 2010 software. Categorical variables are recorded as frequency (N) and percentage (%). The continuous variables were determined as to whether they were normally distributed using the Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk test. Continuous variables with normal distribution reported as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Nonparametric variables are expressed as the median and interquartile range (Q1, Q3 and IQR). Comparisons between continuous variables with normally distributed (ND) data assessed by two-tailed one-sample t-test analysis. Relative risk and Odds ratio for assessing effect measures of the risk factor on outcomes of disease were used. Furthermore, for the association between the APOL1 risk factor and outcomes, a chi-square test was used. Significance was assessed with p-value of < 0.05.

**Results.** *Results of the search and study selection.* After searching electronic databases author identified 6229 records. After duplicated articles were removed and titles and abstracts screened, the author retrieved 6212 full-texts articles for further assessment after de-

duplication. Then 146 articles were eligible and 134 articles were discarded due to not case reports and absence of genotype testing. Of these, 12 published articles (20 case reports) were included and enrolled to participate in this study (Fig. 1).

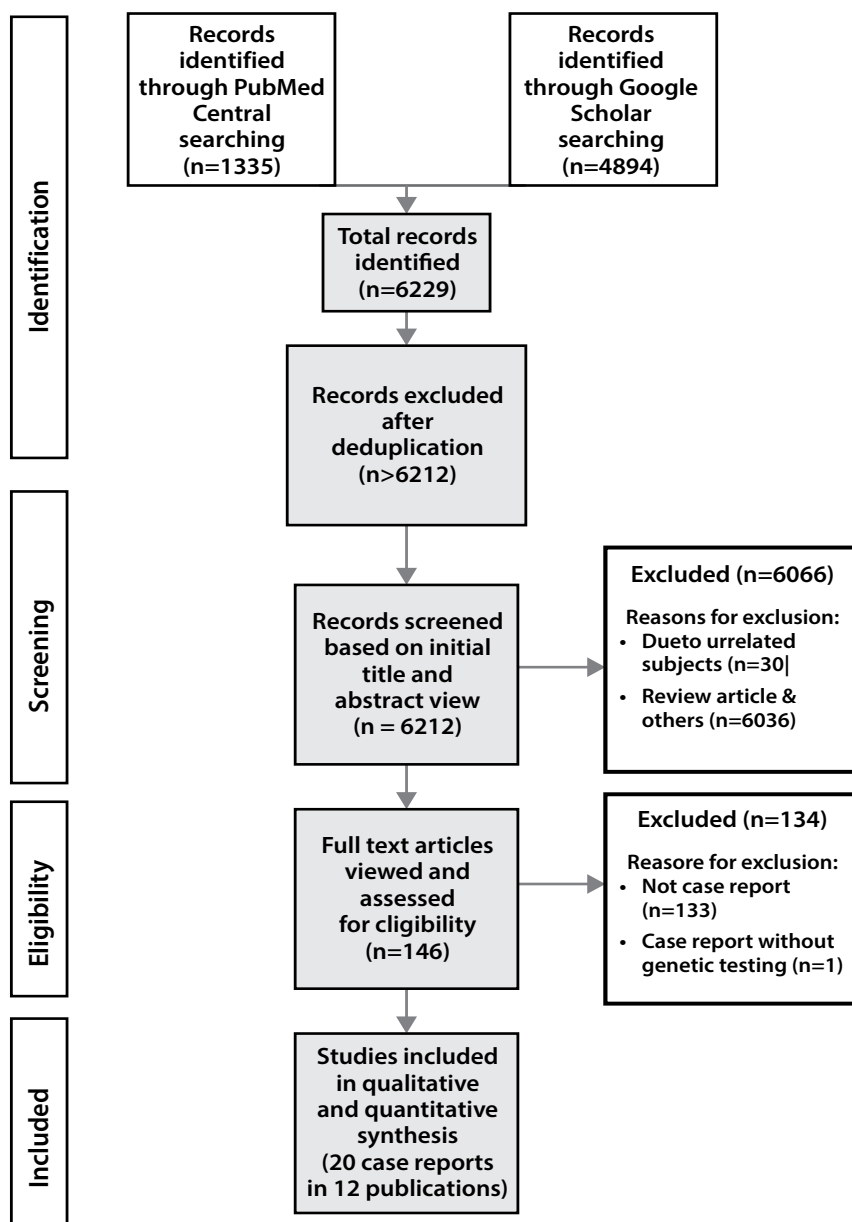


Fig. 1. Workflow diagram of the included studies in this research.

*Study characteristics.* Twelve published articles (20 case reports or participants) were considered for inclusion in this research. Randomized data were planned with a systematic review and meta-analysis design in this retrospective study and those articles were collected via a non-randomized method. Sample sizes ranged from 20 to 21 patients in this study that one patient excluded from this study.

Participants were referred to a single center in eight case reports and these situations were not mentioned in twelve case reports.

*Participants.* All patients included in this study had kidney diseases associated with the APOL1 risk genotype. These patients had elevated serum creatinine levels or decreased eGFR that gene analysis for APOL1 performed in these patients. Patients were excluded from the study if they had no genetic testing and urologic disease.

*Risk of bias and quality in the included studies.* Assessment of risk of bias and quality of included articles performed using Joanna Briggs Institute critical appraisal tools for case reports (Table 1).

Table 1

**JBI critical appraisal tool for case reports included articles of APOL1-associated nephropathy case reports in the present study**

Items	Koffman-R-2014	Koffman-D-2014	Koffman-2012	Khalighi-case report 1	Khalighi-case report 2	Shah	Zwang	Aitias	Chang-R-A 1	Chang-R-A 2	Chang-R-B 1	Chang-R-C	Chanh-D-A	Chang-D-B	Chang-D-C	Watanabe	Besse	Tillman	Abid	Larsen
1. Demographic characteristics described	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2. Subject history described	UC	Y	Y	Y	Y	UC	Y	UC	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
3. The pre-intervention clinical condition described	Y	Y	Y	Y	Y	UC	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	UC	Y	Y
4. Diagnostic tests or assessment methods and result	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
5. Intervention/treatment described	Y	Y	Y	Y	Y	UC	Y	Y	Y	Y	Y	Y	UC	UC	UC	Y	Y	Y	Y	Y
6. The post-intervention clinical condition described	Y	Y	Y	UC	UC	Y	Y	UC	Y	UC	UC	UC	UC	UC	UC	UC	Y	UC	N	Y
7. Adverse events	Y	UC	UC	UC	UC	UC	Y	UC	UC	Y	UC	UC	UC	UC	UC	UC	Y	Y	UC	UC
8. Takeaway lesson	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Score total	7/8	7/8	7/8	6/8	6/8	4/8	8/8	5/8	7/8	7/8	6/8	6/8	5/8	5/8	5/8	6/8	8/8	6/8	6/8	7/8

Abbreviation: N, no; UC, unclear; Y, yes.

Based on these criteria, two patients presented with 8 scores (2/20, 10%), six patients with 7 score (6/20, 30%), seven patients with 6 score (7/20, 35%), four patients with 5 score (4/20, 20%) and one patient with 4 scores in this research (1/20, 5%).

*Patients' Characteristics.* Among screened 6212 full-text articles obtained in this research paper, 6066 articles were excluded due to unrelated subjects, review articles and other studies. Then 146 full-text articles were eligible and 133 articles were excluded due to not case report (n=133). Furthermore, a case report was discarded due to the absence of genotype

testing. Finally 12 published articles were included in this study. These 12 articles included 20 case reports that were examined 20 patients at risk APOL1 genotype and renal dysfunction for qualitative and quantitative synthesis [13-24]. Eleven of twenty patients (11/20, 55%) were from Afro-American ethnicity, four of twenty patients (4/20, 20%) from the Caribbean, three of twenty patients from white ancestry (3/20, 15%) and one patient (1/20, 5%) from Asian and black race. Causes of APOL1-associated nephropathy in this research were different that have been described in Table 2.

Table 2

**Causes and genotypes of APOL1-associated nephropathy in the present study**

Author-cause	Cause	Relation	Loss of Protective factor	Second hit	APOL1 genotype
<b>Koffman-Receipient-2014</b>	ESKD with unknown origin	Monozygotic twin			G1G2
<b>Koffman-Donor-2014</b>	Post-donation kidney failure	Monozygotic twin			G1G2

Table 2 continuation

Author-cause	Cause	Relation	Loss of Protective factor	Second hit	APOL1 genotype
<b>Koffman-2012</b>	Lupus flare				G2G2
<b>Khalighi- case report 1</b>	Amyloid nephropathy			Parvovirus B19 positive IgG	G1G2
<b>Khalighi-case report 2</b>	Amyloid nephropathy				G1G2
<b>Shah-Donor</b>	deceased			CMV IgG positive	G1G2
<b>Zwang-Donor</b>	Post-donation Nephrotic Sx & ESKD due to FSGS	Donation to her brother		CMV IgG positive EBV IgG positive positive ANA (1:80)-speckled	G1G1
<b>Attias</b>	MM & FSGS			Monotypic plasma cell interstitial nephritis	G1G2
<b>Chang –case report-R-A1</b>	DM & HTN			CMV & EBV positive	G1G1
<b>Chang-Case report-R-A2</b>	APCKD & DM			EBV positive	G0G0
<b>Chang-Case report-R-B1</b>	HTN & secondary FSGS		Interferon administration	EBV positive	G0G0
<b>Chang-Case report-R-C1</b>	HTN		Interferon administration	EBV positive Cancer & hepatic metastasis	G0G0
<b>Watanabe</b>	Nephrotic Sx & FSGS	Family hx of kidney disease of unknown cause in her paternal uncle			High-risk allele
<b>Besse</b>	HTN during pregnancy	Positive history parvovirus B19 infection in her daughter one month before presentation Donation from her sister		Acute parvovirus B19 infection	G1G1
<b>Tillman</b>	CKD progression due to NSAID	Positive history of ESKD in her mother	Environmental factors e.g. high dose of NSAIDs, hydrocodone, cocaine	Positive pharmacogenomics test of CYP2D6-5/17 CYP2C9-1/8	G1G1
<b>Chang-D-A</b>	HTN				G1G1
<b>Chang-D-B</b>	HTN			EBV, CMV	G1G1
<b>Chang-D-C</b>	HTN			EBV, CMV	G1G2
<b>Abid</b>	SAVI, NS			APOL1-associated nephropathy	G1G2
<b>Larsen</b>	AKI/CKD, DM, HTN	Fraternal twin	Positive ANAs, Sjogren-syndrome related antigen A	COVID-19, Cancer	G1G1

Abbreviations: ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; AKI, acute kidney injury; ANA, antinuclear antibody; CKD, chronic kidney disease; CMV, cytomegalovirus; COVID-19, coronavirus disease-2019; DM, diabetes mellitus; EBV, Epstein-Barr virus; ESKD, end-stage kidney disease; HTN, hypertension; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MM, multiple myeloma; NS, nephrotic syndrome; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SAVI, Stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy; Sx, syndrome.

The average age of the patients was  $41.90 \pm 20.63$  years (ranging from 8 years to 70 years) at the time of diagnosis in APOL1-associated kidney disorders. Among the patients, there were 10/20 (50%) males and 10/20 (50%) females. The average age of male and female patients at the time of the APOL1-associated kidney disease diagnosis were  $40 \pm 22.79$  old years (ranging from 4 weeks to 66 years old) and  $43.8 \pm 18.02$  (ranging from 8 years to 70 years), respectively. There was no statistical significance for age between two sex levels in ApoL1-associated nephropathy (p-value: 0.7) [Supplementary Table S1].

*Patients Complaints.* The symptoms in this study were not mentioned in six patients (6/20, 30%) and three patients (3/20, 15%) presented with lower extremity edema. Two of twenty patients (2/20, 10%) presented with shortness of breath, cough and there was a history of hypertension in eleven of twenty patients (11/20, 55%) with APOL1-associated nephropathy [Supplementary Table S2]. In signs of APOL1-associated nephropathy, there was high blood pressure in eight of twenty patients (8/20, 40%) (Table 3).

Table 3

#### Distribution of symptoms and signs in Apol1-associated nephropathy

Symptoms	Number	Percentage	Signs	Number	Percentage
Not determined	6/20	30%	Fever	2/20	10%
Lower extremity edema	3/20	15%	BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	4/20	20%
Shortness of breath	2/20	10%	High BP	8/20	40%
Weight gain	1/20	5%	Wt loss	1/20	5%
Low back pain	1/20	5%	PER	1/20	5%
Dyspnea	1/20	5%	Abnormal cardiac examination	1/20	5%
Cough	2/20	10%	Edema	1/20	5%
Polyarthralgia	1/20	5%			
Periorbital edema	1/20	5%			
Hand-Foot swelling	1/20	5%			

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; PER, papuloerythematous rash.

Seventeen of twenty patients (17/20, 85%) were in the high-risk allele group and three of twenty patients belonged to the low-risk allele group (3/20, 15%). Five of seventeen (5/17, 29.4%) patients with high-risk alleles were hypertensive and three of three (3/3, 100%) participants with low-risk allele were presented with high BP. There were elevated body mass index (BMI) in six of twenty patients (6/20, 30%) in

this research that four of six (4/6, 66.6%) patients belonged to high-risk allele group and two of those (2/6, 33.3%) belonged to the low-risk allele group. Two of twenty patients (2/20, 10%) had a fever in the presented study. One of twenty patients (1/20, 5%) presented with weight loss, pitting edema, papuloerythematous rash and chronic low back pain (Table 4) [Supplementary Table S3].

Table 4

#### Distribution of symptoms and signs in two high and low-risk allele groups in Apol1-associated nephropathy

Symptoms	The high-risk allele (Number, Percent)	The low-risk allele (Number, Percentage)	Signs	High risk allele (Number, Percent)	Low risk allele (Number, percentage)
Not determined	4/17 (23.5%)	2/3 (66.6%)	Fever	2/17 (11.7%)	0
Lower extremity edema	2/17 (11.7%)	1/3 (33.3%)	BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	4/17 (23.5%)	2/3 (66.6%)
Short of breath	2/17 (11.7%)	0	High BP	5/17 (29.4%)	3/3 (100%)
Weight gain	1/17 (11.7%)	0	Wt loss	1/17 (11.7%)	0
Low back pain	1/17 (11.1%)	0	PER	1/17 (11.7%)	0
Dyspnea	1/17 (11.7%)	0	Abnormal cardiac examination	1/17 (11.7%)	0
Cough	1/17 (11.7%)	0	Edema	1/17 (11.7%)	0
Polyarthralgia	1/17 (11.7%)	0			
Periorbital edema	1/17 (11.7%)	0			
Hand-Foot swelling	1/17 (11.7%)	0			

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; PER, papuloerythematous rash; Wt, weight.

**Laboratory data.** Metabolic syndrome definition according to National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) is diagnosed co-occurrence of greater or equal than of three of five metabolic abnormalities: abdominal obesity (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> or waist circumference  $> 40$  inches in male and  $> 35$  inches in female), hyperglycemia, hypertension (HTN), and dyslipidemia in combination. Three of twenty patients (3/20, 15%) with APOL1-associated nephropathy had three components of metabolic syndrome in this study. These patients had DM, HTN and high BMI of more or equal 25 kg/m<sup>2</sup> with each of those in high and low-risk allele groups. There were elevated SCr in thirteen of twenty patients (13/20, 65%) with an average of  $3.47 \pm 2.42$  mg/dl. There were elevated SCr in ten of thirteen patients (10/13, 76.9%) with an average of  $4.11 \pm 2.42$  mg/dl in high-risk alleles group and elevated SCr in three of thirteen patients (3/13, 23%)

with an average of  $1.36 \pm 0.04$  mg/dl in low-risk allele group. Furthermore, there were raised blood urea nitrogen in three of thirteen patients (3/20, 15%) and hypercholesterolemia in two of twenty patients (2/20, 10%). Five of twenty patients (5/20, 25%) presented with hypoalbuminemia and four of twenty patients (4/20, 20%) presented with decreased eGFR. There was 24-hr urine protein excretion more than 200 mg in three of twenty patients (3/20, 15%) with an average of  $2133.33 \pm 1108$  mg/day and high spot urine protein creatinine ratio in eight of twenty patients (8/20, 40%) with HR allele group that semiquantitative proteinuria (4+) was observed in one patient of apol1-associated nephropathy. The average of high PCR in the high-risk allele group was assessed at  $11.47 \pm 10.19$ . There were high PCR in three of twenty patients (3/20, 15%) with an average of  $9.9 \pm 3.61$  g/g in the low-risk allele group (Fig. 2) [Supplementary Table S4 a-c].

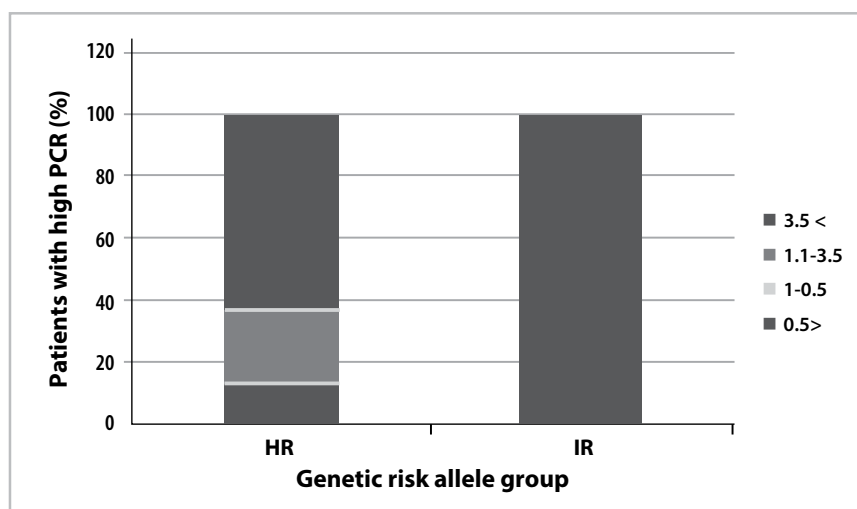


Fig. 2. Distribution of different PCR in two genetic risk allele groups. APOL1 genetic variants with two alleles risk (homozygous or heterozygous carriers) are considered high risk and renal risk variant with 0 or 1 risk allele is considered as low risk. HR, high risk; LR, low risk; PCR, protein to creatinine ratio.

**Genetic testing.** The 2 single nucleotide polymorphism (SNPs) in the APOL1 G1 and the insertion/deletion polymorphism for the G2 risk allele were genotyped. There were seventeen of twenty patients (17/20, 85%) in the high-risk alleles group and three of twenty patients (3/20, 15%) in the low-risk alleles group. Patients' genotypes were categorized as noncarriers (0), heterozygous carriers (1 or G0/G1, G0/G2), homozygous carriers (2 or G1G1, G2G2) or compound heterozygous carriers (2 or G1G2). There was compound heterozygosity in eight of twenty patients (8/20, 40%) as G1G2, seven of twenty patients (7/20, 35%) with homozygous carriers as G1G1, three of twenty (3/20, 15%) with homozygous carriers as G0G0, one of twenty patients (1/20, 5%) as G2G2 and high-risk allele (not determined) in this research (Fig. 3).

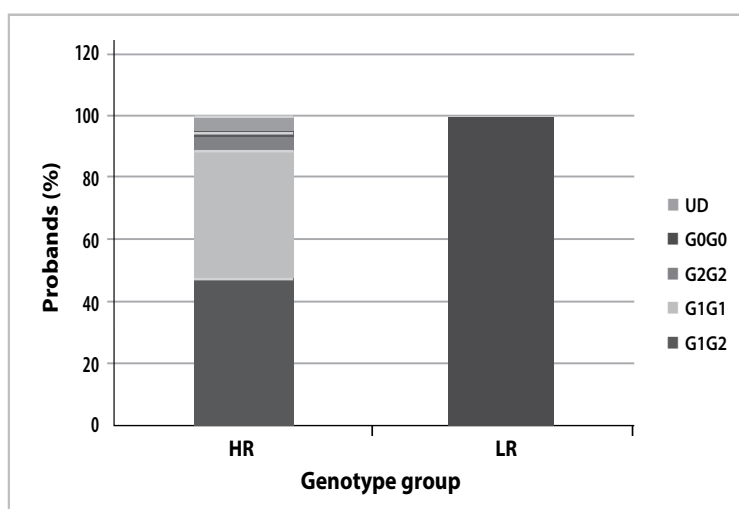


Fig. 3. Schematic distribution of high and low allele risk groups in participants of included cases in this research. HR, high risk; LR, low risk; UD, undetermined.

Eight of seventeen patients (8/17, 47%) were in high-risk alleles group in the male gender and nine of seventeen patients (9/17, 52.9%) belonged to high-risk alleles group in the female gender. The average age of patients was assessed  $34.63 \pm 22.47$  and  $41.5 \pm 17.62$  years old in male and female levels in high-risk alleles group at the time of diagnosis, respectively. Three of twenty

patients (3/20, 15%) were in low-risk alleles group that average age of these patients was assessed  $61.5 \pm 0.5$  years old in male gender that encompassed two males and one female gender. There was no statistical significance for age between two sex levels in high-risk alleles group in APOL1-associated nephropathy (p-value: 0.52) (Fig. 4, 5) [Supplementary Table S5].

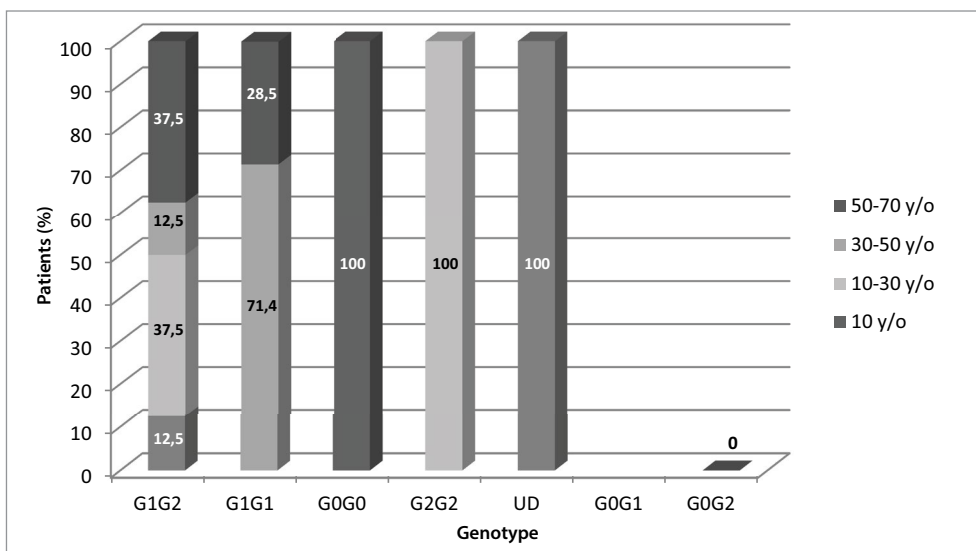


Fig. 4. Distribution of age of patients in high and low-risk allele groups in included case reports in this research. UD, undetermined.

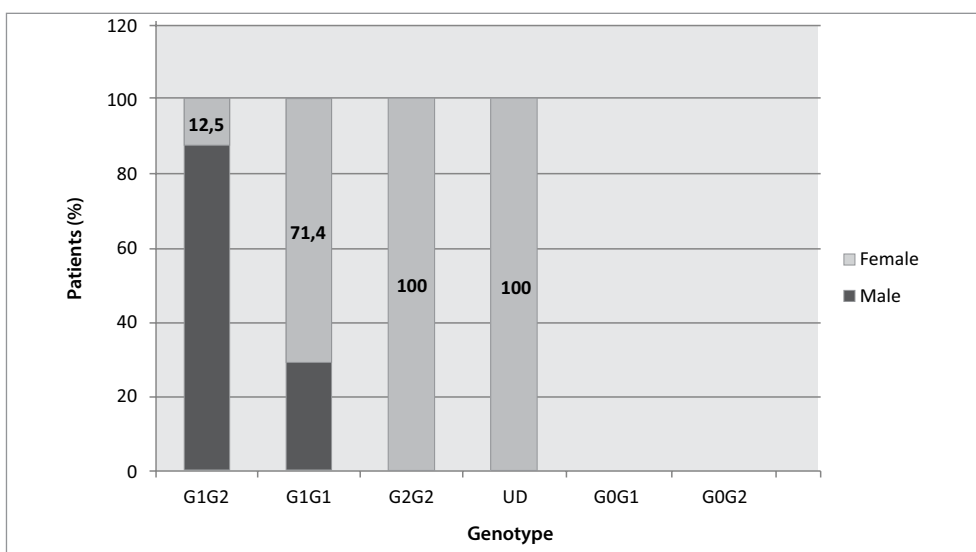


Fig. 5. Distribution of gender in high and low-risk allele groups in included case reports; UD, undetermined. HR, high risk; LR, low risk.

**Imaging.** In this study, there was normal renal ultrasonography in four patients (4/20, 20%) and one of twenty patients (1/20, 5%) revealed bilaterally increased echogenicity in kidneys. Moreover, there were abnormal positron emission tomography (PET) scan and cerebral magnetic resonance imaging (MRI) in two of twenty patients (2/20, 10%). A chest x-ray in one of twenty patients (1/20, 5%) showed right subsegmental atelectasis and small right-sided pleural effusion at the initial presentation. A Chest CT scan revealed diffuse parenchymal and interstitial abnormalities in one

of twenty patients (1/20, 5%). Bone x-ray, abdominal computed tomography (CT) scan, abdominopelvic computed tomography angiography (CTA) and whole-body MRI were normal in one of twenty patients (1/20, 5%) [Supplementary Table S6].

**Pathology.** A renal biopsy performed in thirteen of twenty patients (13/20, 65%) with APOL1-associated nephropathy. Glomerulitis in ten; tubular atrophy in five; interstitial fibrosis in four; tubulitis, inflammation in the area of interstitial fibrosis and tubular atrophy (i-IFTA), intimal arteritis, peritubular capillaritis in three;

foot process effacement in two and mesangial matrix expansion (mm) in one of thirteen kidney biopsies were seen. Pathologic diagnosis of FSGS was seen in seven (7/13, 53.8%) and collapsing glomerulopathy in six of thirteen kidney biopsies (6/13, 46.1%). Acute kidney injury was seen in four (4/13, 30.7%) and amyloid nephropathy in two of thirteen (2/13, 15.3%) biopsy-proven pathologic features. Interstitial fibrosis, tubular atrophy, FGGS, suspicious to FSGS and pathologic findings in favor of systemic lupus erythematosus were seen in one of thirteen biopsy-proven pathologic features in Apol1-associated nephropathy (1/13, 7.6%). It is worth noting that the APOL1 genotype performed on biopsy material from one patient and analyzed as APOL1 genotype. Bone marrow (BM) aspiration was normal in one of twenty patients (1/20, 5%) and BM biopsy revealed findings in favor of indolent multiple myeloma in one of twenty patients (1/20, 5%) with Apol1-associated nephropathy. Skin biopsy in one of twenty patients (1/20, 5%) revealed dermal perivascular and interstitial inflammation with vasculopathy.

**Treatment.** Treatment modalities in this study included intravenous (IV) methylprednisolone in five of twenty patients (5/20, 25%), cyclophosphamide, bortezomib, oral corticosteroids and IV dexamethasone in three of twenty patients (3/20, 15%), intravenous immunoglobulins (IVIg), interferon in two of twenty patients (2/20, 10%) and other drugs in one of twenty patients (1/20, 5%). Hemodialysis performed in eleven of twenty patients (11/20, 55%) and two of twenty patients treated with plasma exchange (2/20, 10%). Seven of twenty patients (7/20, 35%) underwent kidney transplantation. Of these, three patients (3/7, 42.8%) had preserved graft and four patients developed graft loss in the post-renal transplant period (4/7, 57.1%) [**Supplementary Tables S7a-b**].

**Outcomes and Follow UP.** Primary endpoints of APOL1-associated nephropathy are as follows. Four of twenty patients (4/20, 20%) with APOL1-associated nephropathy developed CKD as a primary end-point in this research. All participants harboring both high and low-risk alleles groups encompassed two copies of renal risk variants (4/4, 100%). Two of four CKD patients were from Caribbean ancestry, one of four patients (1/4, 25%) had black and Afro-American descent. The average age of CKD in these patients was assessed 35.75±22.08 years old with an equal ratio of gender involvement. The average of initial and follow up SCr was accounted for 1.44±0.32 and 2.29±0.21 mg/dl, respectively. The average time of CKD onset in these patients was assessed 5±3.52 years after the initial presentation. Eleven of twenty patients (11/20, 55%) underwent hemodialysis therapy and eight of eleven patients (8/11, 72.7%) stayed on hemodialysis therapy during follow-up. The average of hemodialysis duration (vintage) in patients with kidney renal transplant (KRT) was assessed 1.23±1.03 years. The average vintage in high and low-risk allele groups was assessed at 0.67±0.47 and 2.72±0.52 years, respectively. The average age of ESKD

and hemodialysis onset in these patients was assessed 48.93±16.49 years old that four of eleven patients (4/11, 36.3%) were male and seven of eleven patients were female (6/11, 54.5%). The average age of ESKD and hemodialysis onset were 52.25±18.71 and 47.04±17.74 years old in male and female were 52.25±18.71, respectively. Eight of eleven patients (8/11, 72.7%) had two renal risk variants (RRVs) and three of eleven participants consisted of 0 or 1 RRVs in this primary end-point (3/11, 27.2%). The genotype of high-risk allele groups encompassed four of eight (4/8, 50%) patients G1G1, three of eight (3/8, 37.5%) with G1G2 and one of eight (1/8, 12.25%) patients with G2G2 genotypes. The average age of ESKD and hemodialysis onset were 43±23 and 44.21±14.05 years old in high-risk allele groups in male and female levels, respectively. While the average age of ESKD and hemodialysis onset were assessed 61.5±0.5 years old in low-risk allele group at male levels. Median and IQR time to ESKD and hemodialysis onset in high-risk allele groups were assessed 0.75 and 0.95 years (Q3-Q1:1.33-0.375), respectively. The median and IQR time of ESKD and hemodialysis onset were assessed 1 and 2.41 years (Q3-Q1=2.91-0.5). Median and IQR time to ESKD and hemodialysis onset in low-risk allele groups were assessed 1 and 1.16 years (Q3-Q1:1.66-0.5), respectively. The average time to ESKD and initial hemodialysis was assessed 2.72±0.52 years in low-risk allele group. Eight of eleven patients (8/11, 72.7%) in the present study stayed on persistent hemodialysis and had an average age of 49.5±17.97 years. Five of eight patients (5/8, 62.5%) were female and three of eight patients (3/8, 37.5%) were males. The average age of patients on persistent hemodialysis was assessed 49.3±20.13 and 49.6±16.54 years old in male and female during follow up, respectively. Six of eight patients (6/8, 75%) had two RRVs and two of eight participants consisted of 0 or 1 RRVs in this primary end-point (2/8, 25%). The genotype of high-risk allele groups included three of eight (3/8, 37.5%) patients with G1G2, one of eight patients (1/8, 12.5%) with G1G1 and one of eight (1/8, 12.5%) patients with G2G2 genotypes. The average age of persistent hemodialysis was 43.5±22.5 years old and 46 ±16.65 years old in high-risk allele groups in male and female levels, respectively. Median and IQR time to persistent hemodialysis assessed 1.08 and 1.16 years (Q3-Q1:1.66-0.5), respectively. Relative risk and odds ratio for ESKD and persistent hemodialysis therapy in APOL1-associated nephropathy patients with RRVs were assessed 1.13, the odds ratio of 1.5 with 95% CI of 0.08-26.86; the value of 0.0764 by chi-square test and p-value of 0.782 (not significant). In this research, seven of twenty patients (7/20, 35%) with apol1-associated nephropathy were received kidney transplantation as recipients and five of twenty patients (5/20, 25%) were accounted as kidney transplant donors. Four of five kidney donors (4/5, 80%) were deceased donors and one of five patients (1/5, 20%) was living donor. Ancestry of recipients (7/12, 58.3%) in the present study comprised two of seven recipients from

Afro-American, Caribbean, White and one of seven recipients (1/7, 14.2%) from the Asian race. Ancestry of kidney donors (5/12, 41.6%) included four of five deceased kidney donors (4/5, 80%) from Afro-American and one of those (1/5, 20%) with living kidney donors had Caribbean ethnicity. The time of kidney transplantation in these patients was assessed with an average of  $1.44 \pm 1.02$  years. Five of recipients (5/7, 71.4%) were received their graft from deceased kidney donors and two recipients (2/7, 28.5%) from living donors that two recipients (2/7, 28.5%) were received a transplanted kidney from related donors and others (5/7, 71.4%) were non-related donors (one sibling from his fraternal twin and another sister sibling from her sister). Here, one interesting point is the organ donation of a donor to her brother and then underwent kidney transplantation from a deceased donor due to post-donation kidney failure at seven years after kidney donation. Three of seven recipients (3/7, 42.8%) were homozygous G0 and G1 carriers and one of seven patients (1/7, 14.2%) possessed heterozygous G1G2. Four patients were female (4/7, 57.1%) and three patients were male (3/7, 42.8%). The average age of patients with allograft kidney was assessed  $48 \pm 19.09$  and  $48.18 \pm 9.96$  years old in male and female, respectively. The average age of kidney replacement therapy onset in individuals with two copies of APOL1 RRVs was assessed  $42.9 \pm 4.58$  years old in female level vs. the average age of  $61.5 \pm 0.5$  years

old in the male in 0 to 1 RRVs. Two of seven patients (2/7, 28.5%) were from African-American, Caribbean, White and one patient (1/7, 14.2%) from the Asian race. The average age of five kidney donors was assessed  $37 \pm 17.45$  years with male to female ratio of four to one in kidney donors (M/F ratio:4/1). Three of five kidney donors (3/5, 60%) were genotyped as G1G2 and two of five kidney donors (2/5, 40%) as homozygous G1 carriers. The average age of kidney donors with two copies of RRVs was assessed  $34.75 \pm 18.85$  years old. Four of five kidney donors (4/5, 80%) were deceased kidney donors and one of five kidney donors (1/5, 20%) was living kidney donors. The average age of deceased kidney donors was assessed  $41 \pm 17.34$  years old. Half of four deceased kidney donors were genotyped homozygous G1 carriers and another half as heterozygous G1G2. Four of seven patients (4/7, 57.1%) developed allograft failure that average time-onset of allograft failure was assessed  $3.03 \pm 1.58$  years. The average age of allograft failure was assessed  $51.29 \pm 15.54$  years with equal distribution for both sexes. Two of four patients (2/4, 50%) with allograft failure were from white and one patient (1/4, 25%) from Asian and Caribbean ethnicity. Two of four patients (2/4, 50%) with allograft failure had homozygous G0, one of four patients (1/4, 25%) with homozygous G1 genotypes and one patient (1/4, 25%) was inherited heterozygous G1G2 genotype (Fig. 6).

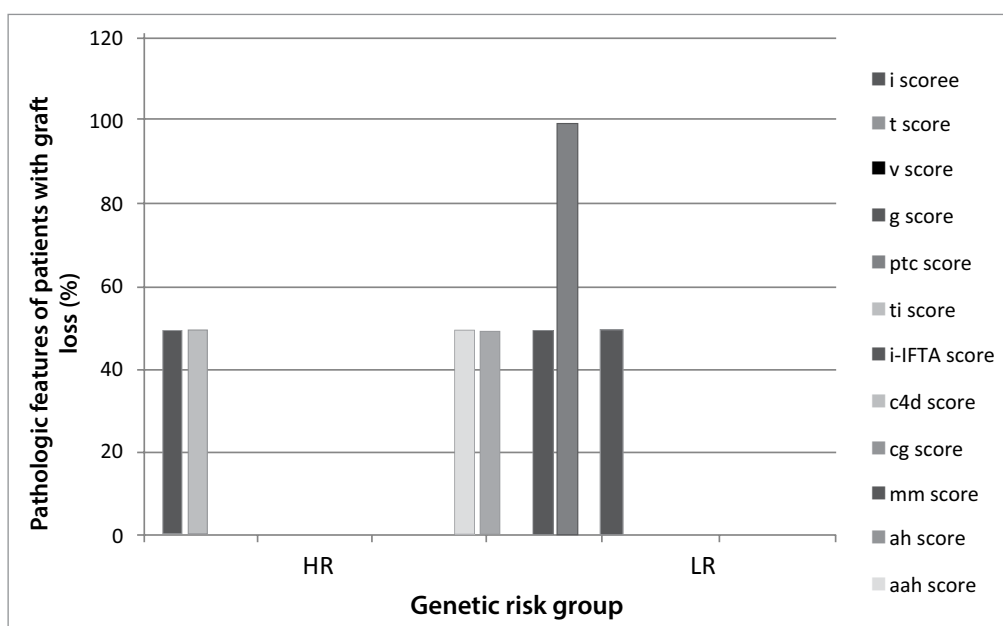


Fig. 6. Distribution of pathologic features in high and low-risk allele group in included case reports.

Patients with allograft failure had different patterns of histologic graft biopsy. One patient with graft loss revealed Banff score of c1c3ct3 in third kidney biopsy at five years post kidney transplantation. Another patient showed acute cellular rejection (Banff grade 1B) 19 months after transplantation. Allograft failure with Banff score 2 in involved glomeruli was observed in one

patient at 14 months after kidney transplantation. Allograft failure with Banff grade 1A due to acute cellular rejection was seen in the other patient at 21 months after kidney transplantation. The relative risk for patients of allograft failure with RRVs was assessed 1, the odds ratio of 1, 95% CI of 0.06-15.99 and p-value of 0.81 (not significant) (Fig. 7).

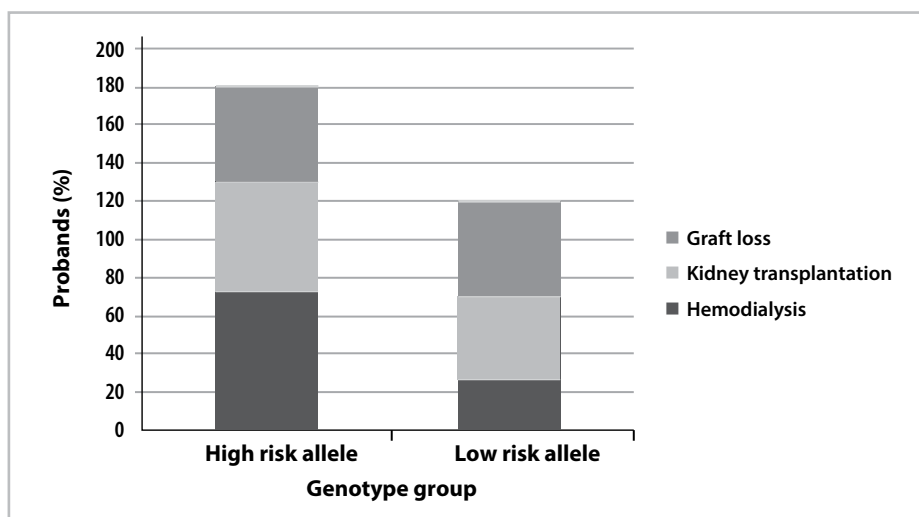


Fig. 7. Distribution of primary end-points of participants in the high and low-risk allele groups in this research.

There were kidney donor profile index (KDPI) in two of five kidney donors and one donor of a recipient in the present study. The average of KDPI in two deceased donors was assessed  $60 \pm 12$  percent and in deceased donor of one recipient was assessed 4% [Supplementary Table S8a-d].

**Secondary end-points.** In this research, initial eGFR in six of twenty patients (6/20, 30%) were measured. In two patients (2/6, 33.3%), eGFR was measured using MDRD and one of six patients (1/6, 16.6%) with CKD-EPI and CrCl methods were measured, respectively. In two of six patients (2/6, 33.3%) eGFR method was not reported. The average of decreased eGFR measurement was assessed  $42.25 \pm 30.43$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> at initial presentation and the average of spot urinary PCR were assessed  $7.2 \pm 6.24$  g/g in patients with APOL1-associated nephropathy. Initial eGFR measurement was checked in three of four patients (3/4, 75%) with CKD and only one patient had eGFR measurement in follow up. Baseline spot protein to creatinine ratio and timed 24-hr urine protein collection were measured in two (2/4, 50%) and one of four (1/4, 25%) of CKD patients, respectively. Furthermore, data of follow up proteinuria is scant. There were decreased eGFR in one of four patients (1/4, 25%) and increasing proteinuria in two of four patients (2/4, 50%) during follow up with ApoL1-associated nephropathy in this research.

**Discussion.** APOL1 protein that encoded by the human APOL1 gene is one of the risk factors for non-diabetic renal disease (NDRD) in the African ancestors population. Secretory APOL1 circulates in high-density lipoprotein 3 (HDL3) complexes and is expressed in various tissues. Genetic studies show that the two G1 and G2 alleles of the APOL1 gene are significantly associated with the risk of various types of kidney diseases [25]. The presence of APOL1 high-risk genotypes, comprising any combination of two APOL1 kidney risk alleles, increases the risk for several kidney diseases compared with APOL1 low-risk individuals (defined as those carrying zero or one APOL1 kidney risk

allele). These diseases include NDRD, hypertension-attributed (HA-APOL1) associated nephropathy, FSGS, HIV-associated nephropathy [26], focal global glomerulosclerosis with interstitial and vascular changes (overlapping with the pathologic pattern formerly termed arterionephrosclerosis), sickle cell nephropathy, lupus nephritis associated with collapsing glomerulopathy and unexplained ESKD [27]. We know that analysis of the APOL1 high-risk genotypes in the African-American study of kidney disease in hypertension demonstrated that APOL1 high-risk individuals with hypertension and reduced eGFR tended to have heavier proteinuria and faster GFR loss compared with APOL1 low-risk genotypes in African ancestors. The present study revealed high BP (66.6%) in HR allele group vs. LR allele group (33.3%). Moreover, proteinuria has been seen in 40% of participants with HR allele group vs. LR allele group in this research as such 83.3% of those presented with nephrotic-range and 16.6% of those with subnephrotic proteinuria in HR allele group that is in agreement with the paper by Kopp et al [28]. Risk factors for kidney disease in APOL1-associated nephropathy include a history of premature birth, hypertension and obesity. There were a high BMI of more or equal 25 kg/m<sup>2</sup> in six of twenty (6/20, 30%) patients with APOL1-associated nephropathy that 20% of them belonged to the HR allele group and 10% of others to low risk allele group. Furthermore, metabolic syndrome was seen in 15% (3/20) of patients in this research. Our study revealed an increased risk of 1.13 and odds of 1.5 for ESKD in high-risk allele group in this research but the study by Franceschini et al. said individuals carrying two APOL1 risk genotype (high risk; 13% Africans Americans and 2% of U.S. Hispanics/Latinos of Caribbean background) have an increased risk for ESKD (odds ratio of ~7) and for FSGS odds ratio of 10 to 29 including HIV nephropathy [29]. The present study showed a lower mean age of ESKD and hemodialysis onset in high vs low-risk allele group. Furthermore, it revealed that heterozygous (HTZ) probands in the

high-risk allele group have lower age rather than low-risk allele group. These results were in agreement with the study by Kanji et al the genetic variation in APOL1 has been associated with earlier onset of ESRD in African Americans without diabetes mellitus as the etiology of ESRD [30]. Clinical APOL1 testing in kidney transplantation possesses specific importance. First transplanted kidneys from living and deceased APOL1 high-risk donors fair slightly worse than non-APOL1 high-risk kidneys. Nevertheless, the allograft survival differences are modest, and the benefits of a transplant outweigh the hazards of remaining on dialysis. Second and importantly APOL1 high-risk genotype vs. low-risk genotype have lower eGFR at follow up and a faster decline in eGFR during the period after kidney donation [31]. Donor APOL1 genotype effects on allograft survival in deceased donor kidney transplant (DDKT) from black donors seem comparable with (or stronger than) established risk factors for allograft failure, such as HLA match, cold ischemia time, and sensitization on the basis of panel reactive antibodies. However, only 30% of the population possess APOL1 high-risk genotypes and may be at risk for early graft failure. Transplantation of a kidney from a healthy living donor with two APOL1 nephropathy risk variants has been associated with FSGS with early allograft failure in recipients as well as subsequent ESKD in the donor [32]. At present, some physicians are testing potential living donors for APOL1 risk alleles before kidney donation [27, 33]. Our study showed a lower mean age of KRT onset in high-risk allele group vs low-risk allele group, i.e. patient at the time of kidney transplantation had younger age in high-risk genotype. The majority of probands of the high-risk allele group possessed heterozygous G1G2 vs. low renal risk variants with homozygous G0G0. Moreover, four of seven patients (57.1%) with allograft kidney developed graft failure during post-transplant period follow-up and the really APOL1 genotype wasn't revealed risk on allograft failure. This result is in disagreement with the study by Kanji et al [30]. Moreover, this result was in agreement with the study by Wei et al. that has demonstrated younger African American study of kidney disease and Hypertension (AASK) participants with high-risk genotype had the greatest KRT risk [34]. Genetic factors such as sickle cell trait have been investigated mostly among African Americans like of APOL1 genetic factors. Many studies have been shown that sickle cell trait (SCT) has an impact on the normal functioning of the kidneys among African Americans with some studies indicating a significant association between SCT and CKD. These studies revealed that genetic variants of APOL1 and non-muscle myosin heavy chain IIA (MHY9) in sickle cell disease (SCD) cause the progression of CKD to ESRD. The mean survival of patients with ESRD and SCD (sickle cell nephropathy) is estimated to be 4 years, even with dialytic treatment [34]. In the study by Masekoameng et al, they have not found a significant association between APOL1 and CKD in SCT patients, indicating that there is no evi-

dence that SCT influences the relationship between APOL1 and CKD [35]. In our study sickle cell nephropathy did not was the cause of APOL1-associated nephropathy in the patients. Moreover, this point should be considered that the prevalence of SCD and SCT in the south area of our country (Iran) is high, but no study has been reported from Iran about APOL1 genetic factors at those populations. The only study of APOL1-associated nephropathy in Iran has been performed by Rikhtegar et al in the northwest of Iran. This descriptive, cross-sectional study examined the existence and frequency of G1 and G2 alleles of the APOL1 gene in Tabriz ESRD patients and concluded that polymorphisms of APOL1 in Tabriz ESRD patients are absent and this genetic change in this region is not a risk factor for CKD and progression to ESRD [36]. Recently, the subject of ESKD risk in living kidney donors possesses specific importance in APOL1-associated nephropathy in the African-Americans race. Reeves-Daniel et al in an original article investigated APOL1 risk variants in 106 Africans-Americans (AA) deceased organ donors and graft survival assessed in 136 resultant kidney transplants. The mean follow-up was  $26.4 \pm 21.8$  months. Twenty-two of 136 transplanted kidneys (16%) were from donors with two APOL1 nephropathy risk variants. Twenty-five grafts failed (18.3%) and eight (32%) had two APOL1 risk variants. Kidneys from AA deceased donors harboring two APOL1 risk variants failed more rapidly after renal transplantation than those with zero or one risk variants. If replicated, APOL1 genotyping could improve the donor selection process and maximize long-term renal allograft survival [37]. Moreover, Cohen et al predicted that the role of APOL1 genotype in living kidney donor outcomes will be equally important, if not more so. APOL1 shares structural and functional similarities with the Bcl2 family of proteins involved in apoptosis. Apoptosis may lead to glomerulosclerosis. Development of subclinical APOL1-associated kidney disease in native kidneys, with subsequent loss of graft function after donation in the presence of cold ischemia and nephrotoxic medications including calcineurin inhibitors. Additional risk factors for post-kidney transplant allograft failure include deceased donor category, preservation and recipient issues and exposure to BK polyomavirus infection. These factors could accelerate graft loss in the donor's kidneys harboring two APOL1 risk variants [38]. Kidney donor risk index (KDRI) compares a variety of donor factors to summarize the risk of graft failure after kidney transplant into a single number. The KDRI expresses the relative risk of kidney graft failure for a given donor compared to the median kidney donor from last year; values exceeding 1 have higher expected risk than the median donor and vice versa. The KDPI is a remapping of the KDRI onto a cumulative percentage scale, such that a donor with a KDPI of 80% has the higher expected risk of graft failure than 80% of all kidney donors recovered last year and can be used to compute KDPI and KDRI for a hypothetical or actual donor

[39]. KDPI > 85% is thought to be equivalent to an extended criteria donor (ECD) kidney (while the KDPI is based on 10 parameters, the historical ECD definition is based on only 4 parameters), but almost twice fewer donors were classified as ECD according to KDPI > 85% in comparison with the historical ECD [39]. The KDRI downgrades the quality of all kidneys donated by African ancestors. However, only of the population possess APOL1 high-risk genotypes and may be at risk for early graft failure [32]. Our study revealed allograft failure in four of seven transplanted kidneys (57.1%) during 3 years follow up that fifty-seven percent of these patients consisted of high-risk alleles in their APOL1 genetic test. This finding shows a high prevalence in comparison with the study by Reeves-Daniel et al that has related graft failure was 16% (22/136). Furthermore, relative risk and odds ratio for allograft failure in the present study was assessed 1 that showed no association between risk effect and odds of allograft failure on two copies of RRVs in APOL1-associated kidney disease. In the present study, donors of two transplanted kidneys (2/7, 28.5%) developed post-donation kidney failure in seven years following transplant nephrectomy and both donors belonged to the high-risk allele group. One of two donors (1/2, 50%) underwent renal transplantation from a deceased donor during follow up. Eleven of twenty patients (55%) with APOL1-associated nephropathy had viral infections (CMV, EBV and parvovirus B19) that two of them (2/11, 18.1%) were in hemodialysis patients and others in kidney transplant patients. Viral infections found in five deceased and one living kidney donors that the frequency of high and low-risk alleles in these patients was equal (three HR vs. three LR alleles). It appears that viral infections to operate as a second hit in more of half of these patients for developing APOL1-associated nephropathy. Endogenous and locally acting (not circulating) APOL1 protein appears to cause nephropathy based on data from kidney transplantation, cell biology and animal models. Most individuals with 2 APOL1 KRVs do not develop nephropathy, a modifier is required. Proven modifiers include HIV-induced alterations in the immune response and administration of interferons. In these settings, APOL1 expression levels are increased via the toll-like receptor 3 (TLR)-dependent pathway. B-cell lymphoma 2 (BCL-2)-antagonist/killer1 (BAK1) is a nuclear-encoded mitochondrial outer membrane protein. APOL1 is also present in mitochondria and its G1 and G2 KRVs can induce mitochondrial dysfunction. APOL1 KRVs induce cell death by mitochondrial translocation and opening of the mitochondrial permeability pore on the inner membrane, other pathways may exist. APOL1 is co-expressed with the mitochondrial outer membrane protein BAK1, involved in mitochondrial dynamics via stabilization of phosphate dikinase regulatory protein 1 (pDRP1) on the mitochondrial outer membrane. Bax/Bak-dependent release of DDP/TIMM8a protein in the intramitochondrial space promotes DRP1-mediated mitochondrial fission and

mitoptosis by redistributing pDRP to the mitochondrial outer membrane and inducing mitochondrial fission [40]. Another lesson in APOL1-associated nephropathy to learn is a significant interaction effect between APOL1 high-risk genotype and particulate matter (PM) 2.5 for kidney disease. For demonstrating this hypothesis, Paranjpe et al performed a cohort study and enrolled 4800 black participants and found a significant interaction between PM2.5 and APOL1 ( $p < 0.001$ ). This suggests that although both PM 2.5 and APOL1 independently increase kidney disease in blacks, the effect of PM2.5 is worse in APOL1 high-risk individuals. Here, air pollution as an environmental factor may serve as a second hit for accentuating kidney disease in APOL1 predisposed individuals that inherited high risk [41].

**Conclusions.** APOL1-associated nephropathy is inherited in an autosomal recessive fashion, only a minority with high-risk genotypes develop CKD in their lifetime. Given to different distribution of ancestry and high prevalence of hypertension-attributed ESKD in the present study, this entity should be considered in other populations who are at risk of APOL1 genotype inheritance. Furthermore, our study revealed an increased risk of ESKD in patients with two copies of renal risk variants of APOL1 genotype. Prevalence of allograft failure in the present study was higher than previous studies but there was no risk associated with renal risk variants of the APOL1 gene.

**Abbreviations.** AA, Africans-Americans; African American study of kidney disease and Hypertension (AASK); AKD, acute kidney disease; AKI, Acute kidney injury; BAK1, B-cell lymphoma 2 (BCL-2)-antagonist/killer1; BM, bone marrow; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; CKD-EPI, chronic kidney disease-epidemiology collaboration; CMV, cytomegalovirus; CT, computed tomography; CTA, computed tomography angiography; CVD, cardiovascular disease; DDKT, deceased donor kidney transplant; DM, diabetes mellitus; pDRP1, phosphate dikinase regulatory protein 1; EBV, epstein-barr virus; ECD, extended criteria donor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; ESRD, stage renal disease; FGGS, focal global glomerulosclerosis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; HA-APOL1, hypertension-attributed apolipoprotein 1; HDL, high density lipoprotein; HIV, human immunodeficiency virus; HIVAN, human immunodeficiency virus-associated nephropathy; HNF1A, hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ ; HR, high risk; HTN, hypertension; HTZ, heterozygous; IF, interstitial fibrosis; IV, intravenous; KDPI, kidney donor profile index; KDRI, kidney donor risk index; KRT, kidney renal transplant; KRVs, kidney risk variants; LDL, low density lipoprotein; LR, low risk; MDRD, modification of diet in renal disease; MHY9, myosin heavy chain IIA; MRI, magnetic resonance imaging; NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; ND, normally distributed; NDRD, non-diabetic renal dis-

ease; PCR, protein-to-creatinine ratio; PER, protein excretion rate; PET, positron emission tomography; PM, particulate matter; PMC, PubMed central; RRVs, renal risk variants; SCD, sickle cell disease; SCr, serum creatinine; SCT, sickle cell trait; SD, standard deviation; SNP, single nucleotide polymorphism; TA; tubular atrophy; TLR, toll-like receptor.

**Ethics approval and consent to participate.** Authors of published articles stated that research was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. They described that subjects (or their parents or guardians) were given their informed consent and the study protocol was approved by the institute's committee on human research.

## References:

1. *Palmer ND, Freedman BL.* APOL1 and progression of nondiabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(9):1344-1346. doi: 10.1681/ASN.2013060589.
2. *Anigilaje EA.* A Putative Role of Apolipoprotein L1 Polymorphism in Renal Parenchymal Scarring Following Febrile Urinary Tract Infection in Nigerian Under-Five Children: Proposal for a Case-Control Association Study. *JMIR Res Protoc.* 2018;7(6):e156. doi:10.2196/resprot.9514
3. *Kronenberg F.* HDL in CKD—The Devil Is in the Detail. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29(5): 1356–1371. doi: 10.1681/ASN.2017070798.
4. *Ross MJ.* New Insights into APOL1 and Kidney Disease in African Children and Brazilians Living With End-Stage Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2019;4(7):908-910. Published 2019 Apr 29. doi:10.1016/j.ekir.2019.04.015
5. *Katsuma A, Yamakawa T, Nakada Y, Yamamoto I, Yokoo T.* Histopathologic findings in transplanted kidney. *Renal Replacement Ther.* 2017;3(6):1-18. doi: 10.1186/s41100-016-0089-0.
6. *Steenkamp DW, Alexanian SM, Sternthal E.* Approach to the patient with atypical diabetes. *CMAJ.* 2014;186(9):678-684. doi:10.1503/cmaj.130185
7. *Rysz J, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górczyńska M, Franczyk B.* The Role and Function of HDL in Patients with Chronic Kidney Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):601. doi:10.3390/ijms21020601
8. *Husain SA, Chang JH.* Searching for Second Hits for the Development of APOL1-Associated Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2019;4(7):911-913. Published 2019 May 17. doi:10.1016/j.ekir.2019.05.007
9. *Mazaheri M, Assadi F.* Simplified algorithm for evaluation of proteinuria in clinical practice: How should a clinician approach? *Int J Prev Med* 2019;10(35):1-5. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_557\_18.
10. *Cheung MK, Wong FY, Liang J.* Assessment and management of diabetic albuminuria. *Hong Kong Pract* 2011; 33:14-19.
11. *Eknayan G, Lameire N, Eckardt KU.* KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (5):343-46. doi: 10.1038/kisup.2012.1.
12. *Yang CY, Chen FA, Chen CF, et al.* Diagnostic Accuracy of Urine Protein/Creatinine Ratio Is Influenced by Urine Concentration. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137460. doi:10.1371/journal.pone.0137460
13. *Kofman T, Audard V, Narjoz C, Gribouval O, Matignon M, Leibler C, Desvaux D, Lang P, Grimbert P.* APOL1 polymorphisms and development of CKD in an identical twin donor and recipient pair. *Am J Kidney Dis.* 2014 May;63(5):816-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.014.
14. *Kofman T, Narjoz C, Raimbourg Q, Lorient MA, Karras A, Roland M, Hill G, Jacquot C, Nochy D, Thervet E.* Collapsing glomerulopathy associated lupus in a black female with homozygous APOL1 mutation. *Lupus.* 2012 Nov;21(13):1459-62. doi: 10.1177/0961203312460114.
15. *Khalighi MA, Gallan AJ, Chang A, Meehan SM.* Collapsing Glomerulopathy in Lambda Light Chain Amyloidosis: A Report of 2 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(4):612-616. doi:10.1053/j.ajkd.2018.04.009
16. *Shah PB, Cooper JE, Lucia MS, Boils C, Larsen CP, Wiseman AC.* APOL1 Polymorphisms in a Deceased Donor and Early Presentation of

- Collapsing Glomerulopathy and Focal Segmental Glomerulosclerosis in Two Recipients. *Am J Transplant.* 2016;16(6):1923-1927. doi:10.1111/ajt.13748.
17. *Zwang NA, Shetty A, Sustento-Reodica N, Gordon EJ, Leventhal J, Gallon L, Friedewald JJ.* APOL1-Associated End-Stage Renal Disease in a Living Kidney Transplant Donor. *Am J Transplant.* 2016;16(12):3568-3572. doi: 10.1111/ajt.14035.
  18. *Chang JH, Husain SA, Santoriello D, Stokes MB, Miles CD, Foster KW, Li Y, Dale LA, Crew RJ, Cohen DJ, Kiryluk K, Gharavi AG, Mohan S.* Donor's APOL1 Risk Genotype and "Second Hits" Associated With De Novo Collapsing Glomerulopathy in Deceased Donor Kidney Transplant Recipients: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2019 Jan;73(1):134-139. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.05.008.
  19. *Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG.* Genetics of Nephrotic Syndrome Presenting in Childhood: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(4):549-557. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.033
  20. *Besse W, Mansour S, Jatwani K, Nast CC, Brewster UC.* Collapsing glomerulopathy in a young woman with APOL1 risk alleles following acute parvovirus B19 infection: a case report investigation. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):125. doi:10.1186/s12882-016-0330-7.
  21. *Attias P, Moktefi A, Matignon M, et al.* Monotypic plasma cell interstitial nephritis as the only clinical manifestation in a patient with previously undiagnosed indolent multiple myeloma: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4391. doi:10.1097/MD.0000000000004391
  22. *Tillman EM, Skaar TC, Eadon MT.* Nephrotoxicity in a Patient With Inadequate Pain Control: Potential Role of Pharmacogenetic Testing for Cytochrome P450 2D6 and Apolipoprotein L1. *Front Pharmacol.* 2020;10:1511. doi:10.3389/fphar.2019.01511
  23. *Abid Q, Best Rocha A, Larsen CP, Schulert G, Marsh R, Yasin S, Patty-Resk C, Valentini RP, Adams M, Baracco R.* APOL1-Associated Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Patient With Stimulator of Interferon Genes (STING)-Associated Vasculopathy With Onset in Infancy (SAVI). *Am J Kidney Dis.* 2020;75(2):287-290. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.010.
  24. *Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA.* Collapsing Glomerulopathy in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep.* 2020 Apr 9;5(6):935-9. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002.
  25. *Sepahi MA, Bhaskar L, Tolouian A, Tolouian R.* Apolipoprotein L1 associated nephropathy; an overview. *J Renal Inj Prev.* 2019;8(4):311-5. doi: 10.15171/jrip.2019.57.
  26. *Aeddula NR, Bardhan M, Baradhi KM.* Sick Cell Nephropathy. [Updated 2020 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526017/>
  27. *Reghine ÉL, Foresto RD, Kirsztajn GM.* HIV-related nephropathy: new aspects of an old paradigm. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s75-s81. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.75
  28. *Kopp JB, Winkler CA.* Genetic testing for APOL1 genetic variants in clinical practice: Finally starting to arrive. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15:126-128. doi: 10.2215/CJN.01810219.
  29. *Franceschini N, Frick A, Kopp JB.* Genetic testing in clinical settings. *Am J Kidney Dis.* 2018;72 (4):569-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.351.
  30. *Kanji Z, Powe CE, Wenger JB, Huang C, Ankers E, Sullivan DA, et al.* Genetic variation in APOL1 associates with younger age at hemodialysis initiation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:2091-7. doi: 10.1681/ASN.2010121234.
  31. *Doshi MD, Ortigosa-Goggins M, Garg AX, Li L, Poggio ED, Winkler CA, et al.* APOL1 genotype and renal function of black living donors. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29:1309-16. doi: 10.1681/ASN.2017060658.
  32. *Freedman BI, Moxey-Mims M.* The APOL1 long-term kidney transplantation outcomes network-APOLLO. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:940-942. doi: 10.2215/CJN.01510218.
  33. *Marin EP, Cohen E, Dahl N.* Clinical applications of genetic discoveries in kidney transplantation: A review. *Kidney 360.* 2020;1(4):300-305; doi: 10.34067/KID.0000312019.
  34. *Wei J, Johansen KL, McCullough CE, Lipkowitz M, Weir M, Lin F et al.* Association between APOL1 genotype and need for kidney replacement therapy in patients without diabetes: Does age matter? *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(2):294-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.01.
  35. *Masekoameng T, Wonkam A.* Sick cell trait and targeted genomic variants in chronic kidney disease an African cohort. Dissertation; 2019.
  36. *Rikhtegar E, Ardalan MR.* Evaluation frequency of APOL1 genes variations (G1 and G2) in ESRD patients residing in northwest of Iran. Med. D. Dissertation. Faculty of Medicine, Tabriz University

- of Medical Sciences, Tabriz, Iran; 2019. Available from: <http://dspace.tbzmed.ac.ir:8080/xmlui/handle/123456789/61268>. Accessed: January 21, 2020. doi: 10.15171/jrip.2019.37.
37. *Reeves-Daniel AM, Depalma JA, Bleyer AJ, Rocco MV, Murea M, Adams PL, et al.* The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011; 11(5):1025-30. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03513.x.
38. *Cohen DM, Mittalhenkle A, Scott DL, Young CJ, Norman DJ.* African American living-kidney donors should be screened for APOL1 risk alleles. *Transplantation.* 2011;92(7):722-725. doi:10.1097/TP.0b013e31822eec39
39. *Bikbov B.* R Open Source Programming Code for Calculation of the Kidney Donor Profile Index and Kidney Donor Risk Index. *Kidney Dis (Basel).* 2018;4(4):269-272. doi:10.1159/000492427
40. *Ma L, Ainsworth HC, Snipes JA, Murea M, Choi YA, Langefeld CD, Parks JS, Bharadwaj MS, Chou JW, Hemal AK, Petrovic S, Craddock AL, Cheng D, Hawkins GA, Miller LD, Hicks PJ, Saleem MA, Divers J, Molina AJA, Freedman BI.* APOL1 Kidney-Risk Variants Induce Mitochondrial Fission. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):891-904. doi: 10.1016/j.ekir.2020.03.020.
41. *Paranjpe I, Chaudhary K, Paranjpe M, O'Hagan R, Manna S, Jaladanki S, Kapoor A, Horowitz C, DeFelice N, Cooper R, Glicksberg B, Bottinger EP, Just AC, Nadkarni GN.* Association of APOL1 Risk Genotype and Air Pollution for Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(3):401-403. doi: 10.2215/CJN.11921019.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Original Papers

I. Topchii, P. Semenovykh, T. Shcherban, V. Galchinska, K. Savicheva

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.08

### Serum Klotho protein level in type 2 diabetic patients depending on the renal function

Government Institution “L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

### Citation:

Topchii I, Semenovykh P, Shcherban T, Galchinska V, Savicheva K. Serum Klotho protein level in type 2 diabetic patients depending on the renal function. Effect of classic soft drink Coca-Cola as a solvent in the administration of tramadol and diazepam on biochemical and histological changes in liver and kidney. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):60-66. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2020.08

**Abstract.** *The study aimed to assess serum Klotho protein level in type 2 diabetic patients depending on kidney function.*

**Methods.** *This observational study included 72 patients with diabetes mellitus (DM) and 26 patients with acute coronary syndrome. The control group consisted of 20 healthy subjects. Depending on the presence of albuminuria and glomerular filtration rate (GFR), the diabetics were divided into the following groups: group I included the patients with normal GFR and without albuminuria (n = 25); group II consisted the patients with normal GFR and albuminuria (n = 23); group III – the patients with reduced GFR and albuminuria (n = 24) and group IV included the patients with acute coronary syndrome (n = 26).*

*The GFR was calculated using the CKD EPI formula (KDIGO 2012). The concentration of Klotho protein was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.*

**Results.** *The development of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients accompanied by a significant decrease of soluble Klotho compared with the controls and the patients of the 1-st group. The level of Klotho protein in the group of patients with albuminuria decreased to (490.66 ± 58.76) pg/ml (p < 0.05). The lowest concentration of Klotho (443.58 ± 46.92) pg/ml was found in the advanced stages of diabetic nephropathy, namely in patients with albuminuria and impaired renal function. Moreover, a significantly decreased serum Klotho was observed in acute coronary syndrome group in comparison with the control group (p < 0.05). There were inverse correlations of Klotho concentration with urinary albumin and blood creatinine levels and a direct correlation between Klotho and GFR.*

**Conclusions.** *The obtained data indicated the key role of Klotho protein in the formation of renal pathology in type 2 diabetes and the feasibility of practical use of Klotho determination as an early diagnostic marker of renal disorders and cardiovascular risk assessment. The strategies improving Klotho production may be useful in the reduction of both renal and vascular lesions progression in type 2 diabetic patients.*

**Keywords:** *diabetes mellitus, diabetic nephropathy, Klotho protein.*

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

© Topchii I., Semenovykh P., Shcherban T., Galchinska V., Savicheva K., 2020.

Correspondence should be addressed to Polina Semenovykh: [polinasemenovykh@ukr.net](mailto:polinasemenovykh@ukr.net)

### Article history:

Article history:

Received June 22, 2020

Received in revised form

June 27, 2020



© Топчій І. І., Семенових П. С., Щербань Т. Д., Гальчінська В. Ю., Савічева К. О., 2020

УДК 616.379-008.64-092:616.61:612.398

І.І. Топчій, П.С. Семенових, Т.Д. Щербань, В.Ю. Гальчінська, К. О. Савічева

## Вміст білка Клото у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від функціонального стану нирок

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої  
НАМН України», м. Харків, Україна

**Резюме.** *Мета роботи:* вивчення клініко-лабораторних показників та вмісту білка Клото в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану нирок.

*Матеріал та методи.* В процесі виконання дослідження обстежено 72 хворих на ЦД 2-го типу та 26 хворих на гострий коронарний синдром (ГКС). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Після первинного обстеження в залежності від рівня ШКФ, альбумінурії та наявності гострого коронарного синдрому (ГКС) пацієнти були розподілені на наступні групи: I група – хворі на ЦД 2 типу без ознак нефропатії – з нормальною ШКФ та без альбумінурії (n=25); II група – хворі на ЦД 2 типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n=23); III група – хворі на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n=24); IV група – хворі на ГКС (n=26). ШКФ розраховували за формулою СКД-EPI (KDIGO 2012). Концентрацію білка Клото визначали методом імуноферментного аналізу.

*Результати.* Розвиток ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжується вірогідним зниженням рівнів розчинного білка Клото в плазмі крові у порівнянні з контролем та з хворими на ЦД без ознак нефропатії. Рівень білка Клото в групі хворих на ДН з альбумінурією знижувався до (490,66 ± 58,76) нг/мл, (p < 0,05). Найнижчі значення Клото (443,58 ± 46,92) нг/мл виявлено на пізніх стадіях ДН – у хворих з альбумінурією та порушенням фільтраційної функції нирок. Доведено, що при ГКС має місце вірогідне зменшення вмісту протеїну Клото в сироватці крові у порівнянні з контролем, (p < 0,05). Встановлено зворотній кореляційний зв'язок концентрації білка Клото з рівнями альбуміну сечі й креатиніну крові та прямий кореляційний зв'язок зі ШКФ, що доводить безперечну роль нирок в розвитку кардіоренального синдрому у пацієнтів з ДН.

*Висновки.* Отримані дані свідчать про безпосередню участь білка Клото в формуванні ниркової патології при ЦД 2 типу і доцільність практичного використання визначення Клото в сироватці крові хворих в якості раннього діагностичного маркера ниркових порушень та оцінки кардіоваскулярного ризику. Розробка стратегій по підвищенню продукції Клото може сприяти зниженню темпів прогресування як ниркових, так і судинних уражень при ЦД 2 типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична нефропатія, білок Клото

**Вступ.** На даний час приблизно 387 мільйонів дорослого населення в усьому світі страждає на цукровий діабет (ЦД). Захворюваність діабетом невинно зростає головним чином за рахунок ЦД 2 типу і, згідно прогнозам епідеміологів, до 2035 року число хворих становитиме 592 мільйонів [1].

Глобальне зростання поширеності ЦД і пов'язаних з ним метаболічних розладів призводить до істотного росту діабетичних ускладнень, які значно знижують якість життя і підвищують рівень смертності пацієнтів [2].

Одним з найбільш важких ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН), яка характеризується склеротичними, запальними та фібротичними змінами в тканині нирок, прогресивним зниженням фільтраційної функції нирок, наслідком чого

є розвиток хронічної ниркової недостатності (уремії). Клінічно ДН проявляється альбумінурією, артеріальною гіпертензією і зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). За даними різних авторів дане ускладнення розвивається у 20-40% пацієнтів на ЦД [3, 4]. Відзначається, що ДН супроводжується більш різким, в порівнянні з недіабетичними нефрологічними захворюваннями, погіршенням функції нирок L. Li і співавт. (2016) [5]. Згідно статистичним даним, у 30-40 % пацієнтів, які потребують нирково-замісної терапії діалізом, ниркова недостатність є наслідком ДН, поширеність якої продовжує наростати, частково через те, що виживаність хворих на ЦД 2 типу покращилась внаслідок зниження випадків смертності від серцево-судинних подій [6, 7]. У 2009-2011 рр. ЦД привів до термінальної стадії хронічної хвороби нирок приблизно у 60 % гемодіалітичних пацієнтів в Малайзії, Мексиці, Сінгапурі і у 40-50 % - в Ізраїлі, Кореї, Японії, США, Новій Зеландії (Centers for Disease Control and Prevention, 2011). Крім того, діабетичне ураження нирок призводить до високої серцево-судинної захворюваності та смертності і суттєвого зниження якості життя хворих. В результаті ДН

Семенових Поліна Станіславівна

polinasemenovukh@ukr.net

стає важким економічним тягарем як для хворого, так і для держави в цілому.

Особливістю ниркових ускладнень у пацієнтів з ЦД 2 типу є гетерогенність патології нирок, що практично не дозволяє диференціювати класичну ДН за визначенням екскреції білка, як при ЦД 1 типу. В даний час з метою діагностики ниркової патології прийнято термін хронічної хвороби нирок (ХХН), який представляє собою узагальнююче поняття і дозволяє оцінити наявність і тяжкість ураження нирок незалежно від причини ушкодження [4, 8]. Під ХХН розуміють наявність одного або більше лабораторних, структурних або функціональних ознак пошкодження нирок тривалістю  $\geq 3$  місяців або ізольоване зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 60$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>.

Розвиток ДН прогресує через кілька клінічних стадій. Спочатку реєструють гіпертрофію нирок і гломерулярну гіперфільтрацію. Надалі, після клінічно безсимптомної стадії, у пацієнтів розвивається мікроальбумінурія (втрата 30-300 мг альбуміну за добу), за яким слідує макроальбумінурія ( $> 300$  мг альбуміну за добу) і подальше зниження ШКФ. Нарешті, може розвинути кінцева стадія ниркового захворювання. Проте, не у всіх пацієнтів з порушенням функції нирок спостерігається альбумінурія, що наводить на думку про те, що при ЦД 2 типу протеїнурія не завжди передують зниженню ШКФ. Крім того, в кількох дослідженнях було описано регресію мікроальбумінурії до нормоальбумінурії. Даний факт пояснюється посиленням контролю глікемії та артеріального тиску [9].

В останні 3 десятиліття були проведені інтенсивні експериментальні та клінічні дослідження з метою виявлення факторів ризику і патофізіологічних механізмів діабетичного ураження нирок. Отримані результати свідчать, що патологічні зміни в нирках при ЦД 2 типу розвиваються в результаті складних взаємодій між метаболічними та гемодинамічними факторами на фоні генетичної схильності. Хронічна гіперглікемія відіграє центральну роль у розвитку та прогресуванні діабетичної хвороби нирок, в той час, як кластер кардіометаболічних порушень (включаючи ожиріння, системну гіпертензію, гломерулярну гіперфільтрацію, альбумінурію та дисліпідемію) також сприяє формуванню фібротичних змін в нирковій тканині і загибелі нефронів. В якості медіаторів даних процесів дослідники розглядають ряд біологічно активних агентів, зокрема, цитокіни, фактори росту і вазоактивні речовини [10, 11].

Проте, незважаючи на значний прогрес в вивченні патологічних шляхів розвитку ДН, дотепер немає єдиної думки про механізми, які приймають участь в формуванні даного захворювання.

Безумовно, потрібні більш сучасні дані та подальші дослідження в цьому напрямку для визначення причин виникнення та прогресування діабетичного ураження нирок.

**Мета роботи:** вивчення клініко-лабораторних показників та вмісту білка Клото у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу залежно від функціонального стану нирок.

**Матеріал та методи.** Дослідження проводились у відділі нефрології на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики. Імуноферментні та молекулярно-генетичні дослідження виконували у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень. Лабораторні дослідження проводились у клініко-діагностичній лабораторії.

Дослідження виконані згідно міжнародних стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу. Хворі, які брали участь в дослідженні, підписували інформовану згоду на участь у ньому. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), директиви ЄЕС №609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., №616 від 03.08.2012 р.

Діагноз ХХН встановлювався згідно класифікації, прийнятої на VI Національному з'їзді нефрологів України в 2017 р. Стан компенсації ЦД оцінювали за концентрацією глікозильованого гемоглобіну HbA<sub>1c</sub>.

В процесі виконання дослідження обстежено 72 хворих на ЦД 2-го типу та 26 хворих на гострий коронарний синдром (ГКС), що перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Критеріями включення пацієнтів були: наявність ЦД 2 типу або гострого коронарного синдрому, підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення пацієнтів були: вік менше 18 років, вагітні жінки, хворі з декомпенсацією ЦД, наявність первинної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції сечовивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), термінальна стадія ниркової недостатності, тяжкі захворювання печінки, злаякісні новоутворення, захворювання системи крові, відсутність інформованої згоди.

Усі хворі та особи контрольної групи були обстежені згідно наступного плану: загально-клінічне обстеження; антропометричне обстеження; лабораторне обстеження (клінічні аналізи крові та сечі); визначення функціонального стану нирок шляхом розрахунку ШКФ; визначення альбумінурії; визначення показників вуглеводного обміну; визначення ліпідного спектру крові; електрокардіографія (ЕКГ); ехокардіографія.

Після первинного обстеження в залежності від рівня ШКФ, альбумінурії та наявності гострого коронарного синдрому (ГКС) пацієнти були розподілені на наступні групи: I група – хворі на ЦД 2 типу без ознак нефропатії - з нормальною ШКФ та без альбумінурії (n=25); II група – хворі на ЦД 2 типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n=23); III група – хворі на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n=24); IV група – хворі на ГКС (n=26).

Серцева гемодинаміка вивчалася методом кількісної ехокардіографії із розрахунками параметрів за Teicholz L. et al. (1972). Рівень альбумінурії визначали методом Робертса-Стольникова. ШКФ розраховували за формулою СКД-ЕРІ (KDIGO 2012). Ліпідний спектр крові - загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ) визначали імуноферментним методом. Вміст глікованого гемоглобіну HbA1c (%) визначали фотометричним іонообмінним методом згідно інструкції до набору реактивів фірми Human (Німеччина). Концентрацію білка Клото визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва Immuno Biologic Laboratories Co. Ltd. (Японія). Діапазон концентрацій, що вимірюються становив від 93,8 до 6000 пг/мл. Мінімальна концентрація Клото, що визначається, не перевищує 6,15 пг/мл.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їх похибки ( $M \pm m$ ) оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента-Фішера. Достовірною вважалася ймовірна похибка менше 5% ( $p < 0,05$ ). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона.

**Результати.** З метою кращого розуміння механізмів асоціації білка Клото з ДН, а також з серцево-судинними ускладненнями, були відібрані хворі на ЦД 2 типу з діабетичним ураженням нирок (наявність альбумінурії та зниження ШКФ) або без ниркових порушень, пацієнти з серцево-судинною патологією (гострий коронарний синдром) і здорові добровольці. В цих групах були оцінені рівні білка Клото в сироватці крові, а також інші клінічні параметри.

При оцінці клінічних та лабораторних характеристик особливу увагу приділяли вивченню обміну глюкози, дослідженню рівнів ліпідів, концентрації креатиніну сироватки крові, вмісту сечовини та сечової кислоти, рівнів альбумінурії та ШКФ. Отримані дані представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

### Основні клінічні характеристики та лабораторні параметри в обстежених групах ( $M \pm m$ )

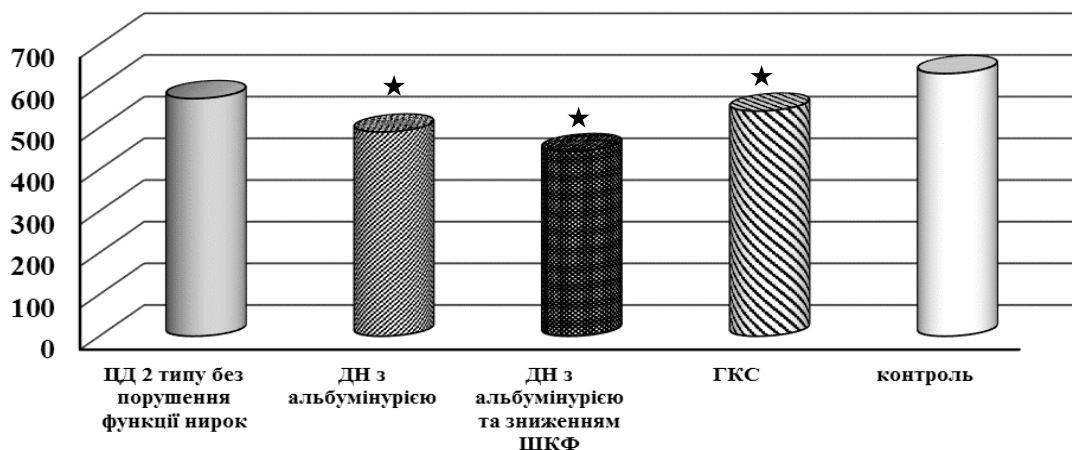
Показник	Контроль n=20	ЦД 2 типу n=25	ЦД 2 типу з ДН n=47	ГКС n=26	p	
1	2	3	4			
Стать %	чол.	47,2	44,6	43,3	54,1	
	жін.	52,8	55,4	56,7	45,9	
Вік, роки	49,62 ± 4,4	57,55 ± 4,8	63,49 ± 5,6	62,21 ± 5,2		
Тривалість ЦД, роки	-	4,22 ± 0,34	8,32 ± 0,58	-		
САТ, мм рт. ст.	122,34 ± 12,46	136,32 ± 11,51	172,13 ± 23,12	128,46 ± 11,34	$p_{1-3} < 0,02$	
ДАТ, мм рт. ст.	78,16 ± 5,24	81,24 ± 6,45	96,24 ± 4,12	76,28 ± 6,52	$p_{1-3} < 0,05$	
HbA1c, %	5,3 ± 1,14	7,2 ± 3,17	7,9 ± 2,13	4,8 ± 1,27	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,04$	
Креатинін, мкмоль/л	73,27 ± 6,52	84,37 ± 8,96	148,43 ± 12,36	78,56 ± 9,37	$p_{1-3} < 0,02$	
Сечовина, ммоль/л	5,48 ± 0,74	6,32 ± 0,47	14,26 ± 0,19	6,61 ± 0,22	$p_{1-3} < 0,05$	
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	112,16 ± 4,65	93,17 ± 7,55	42,56 ± 3,48	96,18 ± 8,24	$p_{1-3} < 0,04$	
ЗХС, ммоль/л	4,12 ± 1,16	5,04 ± 1,17	6,14 ± 2,15	7,02 ± 4,69	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,02$	
ТГ, ммоль/л	1,12 ± 1,23	1,98 ± 0,28	2,64 ± 0,36	1,38 ± 0,36	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$	
ЛПВЩ, ммоль/л	1,43 ± 0,04	1,28 ± 0,08	1,12 ± 0,05	1,18 ± 0,03		
альбумінурія, мг/л	15,23 ± 3,13	27,45 ± 2,15	525,45 ± 5,31*	18,32 ± 2,11	$p_{1-3} < 0,02$	

Абревіатура: HbA1c – глікований гемоглобін, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ЗХС – загальний холестерин, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, САТ - систолічний артеріальний тиск, ТГ – тригліцериди, ЦД – цукровий діабет, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Як видно з наведених в таблиці 1 даних, рівні САТ і ДАТ, концентрації креатиніну та сечовини крові, а також показники альбумінурії були суттєво підвищені у хворих на ДН в порівнянні з контролем та ЦД 2 типу без ознак нефропатії. Крім того, аналіз досліджуваних показників показав, що розвиток ДН залежить від тривалості та ступеня компенсації ЦД і супроводжується порушеннями вірогідним зменшенням ШКФ.

При ДН були виявлені суттєві порушення ліпідного обміну, а саме підвищення вмісту ЗХС і ТГ в сироватці крові. Більш виразні зміни ліпідного спектру крові у пацієнтів з ДН спостерігались при аналізі рівнів ТГ. На відміну від хворих на ЦД, в групі з ГКС мали місце демонстративні зміни ЗХС (табл. 1).

В даному дослідженні ми вивчали вміст розчинного білка Клото в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу, ГКС та здорових донорів (рис. 1).



Примітка. ★ – вірогідно у порівнянні з контролем (здорові донори),  $p < 0,05$

Рис. 1. Концентрація білка Клото у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу, гострий коронарний синдром та здорових донорів.

Як показали результати дослідження, рівень протеїну Клото у досліджуваних хворих коливався від 245,02 до 616,95 пг/мл. У хворих на ДН та ГКС мали місце суттєві зміни вмісту білка Клото в сироватці крові, його рівні були нижчі, ніж у здорових людей та у пацієнтів з ЦД без порушення функції нирок ( $p < 0,05$ ).

Так, в першій групі (ЦД без ниркових порушень) рівень Клото був дещо нижчим, ніж в контролі і становив ( $570,15 \pm 62,25$ ) пг/мл, проте ці зміни не були вірогідними. В другій групі хворих (ДН з альбумінурією) ми спостерігали більш суттєве зни-

ження показника до ( $490,66 \pm 58,76$ ) пг/мл, ( $p < 0,05$ ). Найнижчі значення Клото ( $443,58 \pm 46,92$ ) пг/мл виявлено в третій групі обстежених (ДН зі зниженням ШКФ), ( $p < 0,01$ ). В групі хворих на ГКС вміст Клото в сироватці крові також був вірогідно нижчим, ніж в контролі - ( $540,90 \pm 52,15$ ) пг/мл. В контрольній групі середні значення досліджуваного агента становили ( $630,74 \pm 64,71$ ) пг/мл.

З метою виявлення взаємозв'язку між рівнями білка Клото та основними клініко-лабораторними характеристиками у хворих на ДН нами був проведений кореляційний аналіз, представлений у таблиці 2.

Таблиця 2

### Взаємозв'язок між функціональним станом нирок, клініко-лабораторними характеристиками та вмістом Клото в крові хворих на ДН

Показники, що корелюються	r	p
альбумінурія, г/л	- 0,72	< 0,01
креатинін, мкмоль/л	- 0,64	< 0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	+ 0,57	< 0,05
САТ, мм рт.ст.	- 0,42	< 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	- 0,51	< 0,04
ЗХС, ммоль/л	- 0,60	< 0,05
НbA1c, %	- 0,49	< 0,05
ІМТ	- 0,17	> 0,05

Абревіатура: НbA1c – глікований гемоглобін, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ЗХС – загальний холестерин, ІМТ – індекс маси тіла, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, САТ – систолічний артеріальний тиск, ТГ – тригліцериди, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Кореляційний аналіз продемонстрував сильний зворотній зв'язок рівнів Клото з показниками альбумінурії та концентрацією креатиніну, що доводить безперечну роль нирок в розвитку кардіоренального синдрому у пацієнтів з ДН.

Ми виявили, що рівні Клото зворотно корелювали з глікемічним контрольним показником HbA1c і загальним ХС, що вказує на безумовний взаємозв'язок вмісту даного протеїну з ліпідним та вуглеводним обміном. Крім того, встановлено вірогідні негативні кореляційні зв'язки між рівнем Клото в крові та показниками артеріального тиску (див. табл. 2.).

**Обговорення.** Отримані нами дані стосовно змін концентрації білка Клото при діабеті, ДН та ГКС узгоджуються з роботами інших науковців. Так, Nie F. та співавтори під час обстеження 261 хворого на ЦД 2 типу встановили, що в порівнянні зі здоровими особами, у пацієнтів з нирковими та серцево-судинними ускладненнями, мали місце значно нижчі рівні розчинного Клото в сироватці крові [12]. Автори дійшли висновку, що Клото приймає безпосередню участь в формуванні ниркової патології при ЦД 2 типу і може розглядатися як маркер розвитку та прогресування ДН.

На даний час доведено, що при гострому ішемічному пошкодженні нирок рівень білка Клото в крові і сечі змінюється раніше, ніж рівень відомого біомаркера пошкодження нирок - нейтрофільного ліпокаїну (NGAL), рекомендованого експертами KDIGO як маркера гострого ниркового пошкодження, що дає підставу розглядати Клото як найбільш ранній маркер ниркових уражень [14].

Не викликає сумніву, що ШКФ, золотий стандарт для оцінки функції нирок, значно знижується при ХНН [9]. На даний час, в кількох клінічних та експериментальних дослідженнях встановлено незалежну асоціацію між рівнями Клото (у сироватці та сечі) та ШКФ у дорослих пацієнтів з ХНН. Більш того, було показано, що рівні Клото у сироватці крові поступово знижуються по мірі прогресування ХНН в середньому на 3,2 пг/мл при зменшенні ШКФ на 1 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [15]. Ці результати дозволяють припустити, що зниження рівнів розчинного Клото може свідчити про погіршення функції нирок та зменшення ШКФ у пацієнтів з ХНН.

Високу зворотню кореляцію Клото з факторами прогресування судинних ускладнень ЦД відзначають і інші науковці [13, 14, 15]. Порушення продукції Клото пов'язують з гіперглікемією, оксидативним стресом, гіперкоагуляцією, змінами ліпідного обміну та ендотеліальною дисфункцією.

У зниженні експресії Клото в нирках встановлена роль ішемії, внутрішньониркового підвищення ангіотензину II і запалення [18]. Показано, що розчинна форма Клото (s-Klotho) має широкий спектр плейотропних ефектів та функціонує як гуморальний фактор, який захищає серцево-судинну систему

[18]. Адекватна експресія Клото забезпечує як ниркову, так і кардіоваскулярну протекцію.

Проводяться дослідження по можливості медикаментозної корекції дефіциту Клото при ХНН. При інфузії екзогенного білка Клото пацієнтам з гострим нирковим пошкодженням відзначалося значне поліпшення гістологічної картини тубулоінтерстиціальних і гломерулярних змін [18]. Отримані дані підтверджують роль Клото як білка, що має значний ренопротективний ефект.

В наших попередніх дослідженнях активно вивчалися зміни мінерального обміну при діабетичному ураженні нирок. Зокрема, ми виявили порушення вмісту фактору росту фібробластів 23 (FGF-23), рівнів кальцію та фосфору, які посилювались по мірі прогресування захворювання [16]. Було встановлено взаємозв'язок мінерально-кісткових порушень, і безпосередньо FGF-23, з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень при ХНН. За даними літератури, мембранна форма Клото діє як облігатний ко-рецептор для FGF-23, індуючи екскрецію фосфатів з сечею [17]. При підвищенні продукції s-Klotho в крові стимулюється FGF-23-опосередкована фосфатурія, посилюється вплив FGF-23 на пригнічення гіперпродукції паратгормону, і тим самим послаблюється тяжкість проявів вторинного гіперпаратиреозу, нормалізується кістковий обмін при ХНН (як за рахунок прямого впливу Клото, так і непрямого - за допомогою збільшення рівня кальцитріолу). У зв'язку з цим, стратегії, направлені на підвищення продукції Клото сприятимуть гальмуванню темпів прогресування ХНН, формування ниркової остеодистрофії і серцево-судинних ускладнень.

Таким чином, з огляду на власні дані та з урахуванням результатів інших досліджень можна зробити висновок про безпосередню участь білка Клото в розвитку нефропатії та серцево-судинної патології при ЦД 2 типу. Безумовно, потрібні подальші дослідження в цьому напрямку, але на даний час не викликає сумніву, що розробка стратегій по підвищенню продукції Клото сприятиме зниженню темпів прогресування як ниркових, так і судинних уражень при ДН.

**Висновки.** Розвиток ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжується вірогідним зниженням рівнів розчинного білка Клото в плазмі крові у порівнянні з контролем та з хворими на ЦД без ознак нефропатії. Рівень білка Клото у групі хворих на ДН з альбумінурією знижувався до (490,66 ± 58,76) пг/мл, (p < 0,05).

Найнижчі значення Клото (443,58 ± 46,92) пг/мл виявлено на пізніх стадіях ДН - у хворих з альбумінурією та порушенням фільтраційної функції нирок. Доведено, що при ГКС має місце вірогідне зменшення вмісту протеїну Клото в сироватці крові у порівнянні з контролем, (p < 0,05).

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок концентрації білка Клото з рівнями альбуміну сечі

й креатиніну крові та прямий кореляційний зв'язок зі ШКФ, що доводить безперечну роль нирок в розвитку кардіоренального синдрому у пацієнтів з ДН.

Отримані дані свідчать про безпосередню участь білка Клото в формуванні ниркової патології при ЦД 2 типу і доцільність практичного використання визначення Клото в сироватці крові хворих в якості раннього діагностичного маркера ниркових порушень та оцінки кардіоваскулярного ризику. Розробка стратегій по підвищенню продукції Клото може сприяти зниженню темпів прогресування як ниркових, так і судинних уражень при ЦД 2 типу.

### Література (References):

1. *Shaw JE, Sicree R, Zimmet PZ.* Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 87(1): 4–14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
2. *Reddy MA, Natarajan R.* Role of epigenetic mechanisms in the vascular complications of diabetes. *Subcell Biochem.* 2013; 61: 435-454. doi: 10.1007/978-94-007-4525-4\_19.
3. *Khutorska LA.* Poshyrenist, absoliutnyi i vidnosnyi ryzyk rozvytku diabetychnoi nefropatii u khvorykh na tsukrovyy diabet. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 2012; 16(4): 170-175. Dostupno: [http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/14982/1/BMV4\\_181.pdf](http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/14982/1/BMV4_181.pdf) [In Ukrainian].
4. *Fox CS, Matsushita K, Woodward M.* Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012; 380 (9854): 1662–1673. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
5. *Li L, Zhang X. et al.* Renal pathological implications in type 2 diabetes mellitus patients with renal involvement. *J. Diabetes Complications.* 2017. 31(1): 114-121. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.024.
6. *Duru OK, Middleton T. et al.* The Landscape of Diabetic Kidney Disease in the United States. *Curr. Diab. Rep.* 2018. 18(3):14. doi: 10.1007/s11892-018-0980-x.
7. *Phillips A, Steadman R.* Diabetic nephropathy: the central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histol. Histopathol.* 2002. 17(1):247-252. doi: 10.14670/HH-17.247.
8. *Couser WG, Remuzzi G, Mendis S et al.* The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney int.* 2011. 80(12): 1258-1270. doi: 10.1038/ki.2011.368.
9. *Dedov YY, Shestakova MV.* Dyabetycheskaia nefropatiya. *Unyversum pablyshynh.* 2000. 240 s. [In Russian].
10. *Mise K, Imamura M. et al.* Identification of Novel Urinary Biomarkers for Predicting Renal Prognosis in Patients With Type 2 Diabetes by Glycan Profiling in a Multicenter Prospective Cohort Study: U-CARE Study 1. *Diabetes Care.* 2018. 41(8): 1765-1775. doi: 10.2337/dc18-0030.
11. *Radcliffe NJ, Seah JM et al.* Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J. Diabetes Investig.* 2017. 8(1): 6-18. doi: 10.1111/jdi.12533.
12. *Nie F, Wu D, Du H. et al.* Serum klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications.* 2017. 31(3): 594-598. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.008.
13. *Yu L, Kang L, Ren X-Z. et al.* Circulating -Klotho levels in hemodialysis patients and their relationship to atherosclerosis. *Kidney Blood Press. Res.* 2018. 43: 1174-1182. doi: 10.1159/000492245.
14. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;(113):1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188.
15. *Pavik I, Jaeger P et al.* Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. 28(2): 352–359. doi: 10.1093/ndt/gfs460.
16. *Topchii I, Semenovykh P, Galchiskaya V, Yakymenko Yu, Shcherban T.* Association of fibroblast growth factor 23 with markers of inflammation and fibrosis in diabetic nephropathy. *Georgian Medical News.* 2019. 7-8(292-293):44-49. Dostupno: <http://www.geomednews.org/shared/issues/med292-293.pdf> [In Russian].
17. *Wan M, Smith C.* Fibroblast growth factor 23 and soluble klotho in children with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. 28(1): 153–161. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs411>.
18. *Fountoulakis N, Maltese G, Gnudi L et al.* Reduced levels of anti-ageing hormone Klotho predict renal function decline in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. 103(5): 2026–2032. doi: 10.1210/jc.2018-00004.
19. *Lee EY., Kim SS, Lee J-S, et al.* Soluble a-Klotho as a novel biomarker in the early stage of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *PLOS ONE.* 2014. 9(8): e102984. doi:10.1371/journal.pone.0102984.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Original Papers

Cengiz Karaçin<sup>1</sup>, Emre Yaşar<sup>2</sup>, Özant Helvacı<sup>2</sup>, Galip Güz<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.09

### Comparison of prophylactic versus preemptive treatments in the management of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients

<sup>1</sup>HSU, Dr Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Gazi University, Department of Nephrology, Ankara, Turkey

### Citation:

Karaçin C, Yaşar E, Helvacı Ö, Güz G. Comparison of prophylactic versus preemptive treatments in the management of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):67-72. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.09

**Abstract.** *To prevent acute or chronic rejection in renal transplant recipients, immunosuppressive treatments are applied. However, immunosuppressive treatments increase the risk of cytomegalovirus (CMV) infection. The aim of this study was to evaluate the differences in efficacy and cost of prophylactic and preemptive treatment strategies applied in respect of CMV infection to renal transplant recipients.*

**Methods.** *Patients who underwent renal transplantation in our center between 2010 and 2015, were retrospectively analyzed. The patients were allocated in two groups as those who received prophylaxis or preemptive treatment. A record was made of the kidney function tests (KFT), CMV PCR copy numbers, the presence of CMV infection, antiviral treatments received, and the costs were calculated of the tests and treatments. The groups were compared in respect of CMV infection and costs.*

**Results.** *A total of 71 patients with a median age of 38 years (range, 19-74 years) were included in the study. The prophylaxis group included 43 patients and the preemptive group included 28 patients. CMV infection was detected in 7 (16.3%) of the prophylaxis group and 2 (7.1%) patients of the preemptive group ( $p=0.467$ ). The cost per month of the tests and treatment was lower in the preemptive group than in the prophylaxis group ( $p<0.001$ ).*

**Conclusion.** *No significant difference was determined between the prophylactic and preemptive treatment protocols in respect of the CMV infection in the intermediate-risk group renal transplantation recipients. Preemptive treatment was seen to be a more cost-effective method than prophylactic treatment in Turkey.*

**Keywords:** *cytomegalovirus infection, renal transplantation, preemptive treatment, prophylactic treatment, valganciclovir.*

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

© Karaçin C, Yaşar E, Helvacı Ö, Güz G., 2020.

Correspondence should be addressed to Cengiz Karaçin: [cengizkaracin@yahoo.com](mailto:cengizkaracin@yahoo.com)

### Article history:

Received March 28, 2020

Received in revised form

April 17, 2020

Accepted May 05, 2020



© Карачін Ч., Ясар Е., Гельвакі О., Гюз Г., 2020

УДК 616.61-008.64-089.843:616.9

Ченгіз Карачін, Емре Ясар, Озант Гельвакі, Галіп Гюз

## Порівняння профілактичного та превентивного лікування цитомегаловірусної інфекції у реципієнтів ниркового трансплантату

<sup>1</sup>ГСУ, доктор Абдурахман Юртаслан, онкологічна навчально-дослідна лікарня, відділення медичної онкології, Анкара, Туреччина

<sup>2</sup>Університет Газі, кафедра нефрології, Анкара, Туреччина

**Резюме.** Для запобігання гострого або хронічного відторгнення ниркового трансплантату застосовують імуносупресивне лікування. Однак імуносупресивні лікаські засоби підвищують ризик інфікування цитомегаловірусом (ЦМВ). Метою цього дослідження було оцінити ефективність та вартість профілактичних та попереджувальних стратегій лікування ЦМВ інфекції у реципієнтів ниркового трансплантату.

**Методи.** Ми провели ретроспективний аналіз до якого включили пацієнтів з нирковим алотрансплантатом, які лікувались у нашому центрі між 2010 та 2015 роками. Хворі були розподілені у дві групи як ті, хто отримував профілактичне або превентивне лікування. Аналізували швидкість клубочкової фільтрації (ШЛФ), вірусне навантаження за результатами ПЛР тестування, наявність ЦМВ-інфекції та отримане протівірусне лікування. Витрати на лікування включали вартість тестування та метод терапії. Групи порівнювали щодо інфікування ЦМВ та вартості лікування.

**Результати.** У дослідження включено 71 пацієнт з середнім віком 38 років (діапазон, 19-74 роки). До групи профілактики увійшло 43 пацієнта, в превентивну групу - 28 пацієнтів. ЦМВ-інфекція виявлена у 7 (16,3%) пацієнтів групи профілактики та у 2 (7,1%) пацієнтів превентивної групи ( $p = 0,467$ ). Вартість лікування була нижчою у превентивній групі у порівнянні з групою профілактики ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Суттєвої різниці між протоколами профілактичного та превентивного лікування щодо ЦМВ інфікування серед реципієнтів ниркового трансплантату не визначено. Тим не менш, у Туреччині превентивне лікування є більш рентабельним ніж профілактичне лікування.

**Ключові слова:** цитомегаловірусна інфекція, трансплантація нирок, превентивне лікування, профілактичне лікування, вальганцикловір

**Introduction.** In organ transplantation, effective immunosuppression must be applied to prevent organ rejection [1, 2]. However, effective immunosuppression causes the development of opportunistic infections [1, 2]. One of these opportunistic infections is cytomegalovirus (CMV) [1, 3]. Symptomatic CMV infection can be observed in 15%-20% of renal transplant recipients [4, 5]. Following transplantation from a CMV seropositive donor to a CMV seronegative recipient (D+/R-), the rate of CMV infection increases to as high as 60% [4]. Therefore, in general, prophylactic treatment for CMV infection is administered to recipients in the high and moderate risk groups [6]. Over recent years, as the CMV PCR diagnostic method has started to be used to rapidly and correctly reveal CMV viral replication, a preemptive treatment strategy has come to prominence [7, 8]. Prophylactic treatment is antiviral therapy applied for 3-6 months from 10 days after transplantation [9]. Preemptive treatment is antiviral treatment starting from the determination of asymptomatic CMV infec-

tion following weekly periodic (for 6 months) CMV PCR [6].

These two approaches are similar in respect of CMV infection but studies have shown differences in respect of side-effects [7, 9-12]. However, these studies have been conducted with limited numbers of patients, and there has been variability in the follow-up periods and the antivirals used. Very few studies have compared prophylactic and preemptive treatments in respect of cost-effectiveness in CMV infection. This study aimed to evaluate the differences in efficacy and cost of prophylactic and preemptive treatment strategies applied in respect of CMV infection to renal transplant recipients.

**Material and Methods.** A retrospective evaluation was made in patients who were diagnosed, followed up and treated with renal transplantation in the Nephrology Department of Gazi University Hospital between 01.01.2010 and 01.01.2015. A database was created with data collected from patient files and computer records of demographic data, the etiology of chronic renal failure (CRF), hemodialysis and/or peritoneal dialysis applied, immunosuppressive treatments received, CMV IgG and IgM, CMV PCR, BUN, and creatinine values. In addition, CMV IgG and CMV PCR data of all recipients and donors before transplantation were obtained from the records. The patients included in the study were renal transplantation recipients aged >18

Cengiz Karacın  
cengizkaracin@yahoo.com

years. Patients were excluded from the study if they withdrew from follow up, if data records were incomplete, if they had not taken the antiviral treatment regularly, or if regular CMV PCR measurements had not been taken. A total of 108 patients who met the criteria were included in the study.

The patients were evaluated as two groups, those applied with preemptive treatment and those applied with prophylactic treatment. Patients in the prophylaxis group were treated with 900mg/day valganciclovir for 3 months following renal transplantation (anti-thymocyte globulin [ATG] was applied for 6 months). CMV PCR test was not performed unless there was any deterioration in renal function of the patients in the prophylaxis group. Patients in the preemptive group were applied with regular weekly CMV PCR testing for 6 months, and if CMV PCR copy number reached 400 or more, antiviral treatment was started and continued until reaching clearance of CMV DNAemia in 2 consecutive measurements (CMV PCR copy number <50). Since late reactivation is not uncommon calculations were made of the costs of the antiviral treatments applied in the two-year follow-up period, the CMV PCR tests, and the hospital costs related to CMV infection or disease, and thus the mean monthly testing and treatment costs were calculated. Drug prices in our country change annually. The drug cost of the patients was calculated from the current price of that year. Similarly, CMV PCR test prices also change annually. While calculating the CMV PCR cost of the patients, it was calculated from the current price of that year. Treatment and examination costs of inpatients due to CMV infection were calculated at current prices at that time.

Cytomegalovirus infection was defined by the detection of CMV DNAemia (CMV PCR >400 copy). The patients with asymptomatic CMV DNAemia or latent infection were also included in the CMV infection group.

Ethical approval for the study was granted by the Ethics Committee of Gazi University (decision No: 524, dated: 16.10.2015).

**Statistical Analysis.** Data obtained in the study were analyzed statistically using Statistical Package for the Social Sciences software. Descriptive statistics were stated as number and percentage for categorical variables and mean (M)  $\pm$  standard deviation (SD) or median (Me) with minimum and maximum values for continuous variables. The conformity of the data to normal distribution was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. In the comparisons of categorical variables, the Pearson Chi-square test and Fisher's Exact test were used. For parametric data, the Student's t-test was applied. All the statistical analyses were applied two-way and a value of  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

**Results.** A total of 71 patients with a median age of 38 years (range, 19-74 years) were included in the study. The prophylaxis group included 43 patients and the preemptive group, 28 patients. Except for anti-thymocyte globulin (ATG) use, the clinical characteristics and demographic data of the patients were similar in both groups. ATG was not administered to any patient in the preemptive group (Table 1).

All the renal transplantation recipients and donors were serologically CMV IgG+ and CMV PCR negative. All the renal transplant recipients were in the intermediate-risk group in respect of CMV infection (D+/R+).

Table 1

### Demographic and clinical data of the included patients

Analyzed data	Total (n=71)	Prophylaxis Group (n=43)	Preemptive Group (n=28)	p-value
Male	43 (60.6)	26 (60.5)	17 (60.7)	0.983
Female	28 (39.4)	17 (39.5)	11 (39.3)	
Age (years), median (range)	38 (19-74)	38 (21-74)	38 (19-61)	0.572
<b>Etiology– n (%)</b>				
HT	14 (19.7)	6 (14.0)	8 (28.6)	0.220
GN	13 (18.3)	7 (16.3)	6 (21.4)	
DM	5 (7.0)	3 (7.0)	2 (7.1)	
ADPKD	4 (5.6)	3 (7.0)	1 (3.6)	
Other	21 (29.6)	18 (42)	3 (10.7)	
Unknown	14 (19.8)	6 (14.0)	8 (28.6)	
Hemodialysis, n (%)	50 (70.4)	32 (74.4)	18 (64.3)	0.361
Peritoneal dialysis, n (%)	14 (19.7)	9 (20.9)	5 (17.9)	0.750

Table 1 continuation

Analyzed data	Total (n=71)	Prophylaxis Group (n=43)	Preemptive Group (n=28)	p-value
<b>Immunosuppressive treatment, n (%)</b>				
ATG	21 (29.6)	21 (48.8)	0 (0)	<0.001
Simulect	21 (29.6)	15 (34.9)	6 (21.4)	0.225
MMF	63 (88.7)	39 (90.7)	24 (85.7)	0.704
Tacrolimus	67 (94.4)	42 (97.7)	25 (89.3)	0.293
Cyclosporin	8 (11.3)	5 (11.6)	3 (10.7)	0.905
mTOR	5 (7.0)	5 (11.6)	0 (0)	0.149
Other	15 (21.1)	8 (18.6)	7 (25.0)	0.519

Abbreviations. HT: Hypertension, DM: Diabetes Mellitus, GN: Glomerulonephritis, ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ATG: Anti-thymocyte Globulin, MMF: Mycophenolate mofetil

CMV infection was determined in 7 (16.3%) patients in the prophylaxis group and in 2 (7.1%) patients in the preemptive group. No statistically significant difference was observed between the groups in respect of

CMV infection ( $p=0.467$ ). The monthly cost of testing and treatment was determined to be statistically significantly lower in the preemptive group than in the prophylaxis group ( $p<0.001$ ) (Table 2).

Table 2

#### Comparison of the Prophylaxis versus Pre-emptive groups according to the presence of CMV-infection and monthly treatment costs

	Prophylaxis Group (n=43)	Pre-emptive Group (n=28)	p-value
CMV Infection present, n (%)	7 (16.3)	2 (7.1)	0.47
Monthly cost – TL (ss)	98 ± 65.7	58 ± 30.1	<0.001

Abbreviations. CMV: Cytomegalovirus, TL: Turkish Liras

CMV reactivation occurred in one of the patients in the pre-emptive treatment group in the 2nd month after transplant, while the other occurred in the 3rd month. In 7 patients in the prophylaxis group, CMV reactivation occurred at the 2nd, 3rd, 5th, 6th, 7th, 9th, and 40th months after transplantation, respectively.

The comparison between the preemptive group and the prophylaxis subgroup not administered with ATG according to the presence of CMV infection and treatment costs is shown in Table 3.

Table 3

#### Comparison of the Prophylaxis (ATG -) versus Pre-emptive groups according to CMV-infection presence and monthly treatment

	Prophylaxis Group (n=22)	Pre-emptive Group (n=28)	p-value
CMV infection present – n(%)	3 (13.6)	2 (7.1)	0.45
Monthly cost – TL (ss)	112 ± 83.8	58 ± 30.1	0.003

Abbreviations. CMV: Cytomegalovirus, TL: Turkish Liras

No statistically significant difference was determined between the two groups in respect to the CMV infection ( $p=0.45$ ). The monthly cost of testing and

treatment was determined to be statistically significantly lower in the pre-emptive group than in the prophylaxis group ( $p=0.003$ ).

The mean BUN, creatinine, and GFR values of all the patients who developed CMV infection (n=9) were determined to be  $29.89 \pm 16.34$  mg/dL,  $1.61 \pm 0.85$  mg/dL, and  $48.72 \pm 28.23$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, respectively before CMV infection and  $35.77 \pm 15.90$  mg/dL,  $1.80 \pm 0.91$  mg/dL, and  $47.11 \pm 23.73$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> after infection developed. No statistically significant difference was determined between the pre-post CMV infection in respect of BUN, creatinine and GFR mean values (p=0.260, p=0.202, p=0.680, respectively). No statistically significant difference was determined between the preemptive and prophylaxis treatment groups in respect of pre-post CMV infection BUN, creatinine and GFR mean values (preemptive group: p=0.260, p=0.202, p=0.680, respectively, and prophylaxis group: p=0.566, p=0.658, p=0.779, respectively).

**Discussion.** In this study, we investigated the difference between prophylactic and preemptive treatment groups according to the development of CMV infection and cost-effectiveness. No difference was determined between the two groups according to the development of CMV infection. The study showed no statistical differences in the effectiveness of compared protocols. The monthly average testing and treatment costs were seen to be lower in the pre-emptive treatment group than in the prophylaxis group.

CMV infection or reactivation may be seen at rates of up to 60% in renal transplantation recipients [4]. The highest risk group is CMV IgG- patients with a CMV IgG+ transplanted organ (D+/R-) [13]. CMV IgG+ recipients are in the intermediate-risk group in respect of CMV infection, regardless of the CMV serology of the donor (D+/R+ or D-/R+). The lowest risk group comprises CMV negative recipients with a CMV negative transplanted organ (D-/R-) [1]. In a randomized, controlled trial by Reischig et al, the CMV infection rates were found to be 6% in the preemptive group and 9% in the prophylaxis group, with no difference determined between the groups [10]. In the same study, the vast majority of patients were found to be in the intermediate risk group in respect of CMV infection (D+/R+) [10]. Kielberger et al conducted a randomised controlled trial of patients with similar characteristics, and reported the CMV infection rate to be 6% in both the preemptive and prophylaxis groups, with no difference between the groups [14]. Similarly in the current study, the CMV infection rate was determined as 7.1% in the preemptive group and as 13.6% in the prophylaxis group not applied with ATG as immunosuppression. Consistent with the findings of the studies by Reischig

and Kielberger, no difference was determined between the current study groups in respect of CMV infection. Witzke et al conducted a randomized controlled study on intermediate-risk group patients and reported the CMV infection rate as 11.5% in the prophylaxis group and 39.7% in the preemptive group (p<0.001) [15]. In their study, the CMV PCR follow-up was applied once every 2 weeks [15]. In the current study, CMV PCR follow-up was applied weekly. The higher rate of CMV infection seen in the pre-emptive group in the Witzke study could be related to the long interval of CMV PCR follow-up.

In the study by Reischig et al, the cost of the preemptive treatment group was shown to be higher than those of the prophylactic treatment group [10]. As that study was conducted in 2009, the costs of the drugs and CMV PCR tests could have been different from current costs. Kielberger et al also found that costs were lower in the prophylaxis group than in the preemptive group [14]. In contrast to the Reischig et al study, the costs in our study were seen to be lower in the preemptive group than in the prophylaxis group, which was thought to be due to the lower current cost of the CMV PCR test in Turkey. In addition, the fact that different antivirals have been used in studies could have affected these results.

The present study has some limitations. As all the patients were in the intermediate-risk group for CMV infection, it is not possible to comment on the cost-effectiveness of preemptive treatment in other risk groups. Since the study did not include acute or chronic rejection patients' data and associated biopsy results, the preemptive and prophylaxis groups could not be compared. Moreover, sufficient information about side-effects also was not available in the medical records.

**Conclusion.** The results of the study showed that preemptive treatment with weekly CMV PCR follow-up was an effective method as an alternative to the prophylactic treatment method for renal transplant recipients in the intermediate-risk group. Although there may be differences from country to country, the preemptive treatment cost was seen to be lower.

**Disclosure statement.** The authors declare no conflict of interest

#### Authors Contributions.

**Karaçin C:** Writing manuscript, data collection;

**Yaşar E:** Data collection and analyzed clinical data of the patients;

**Helvacı Ö:** Data collection;

**Güz G:** Management of the research.

#### References:

1. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant*. 2007;21(2):149-58. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00618.x.
2. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int*. 2004;66(1):329-37. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00735.x.

3. *Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Dierkhising RA, Kremers WK, Patel R, et al.* Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13(12):1703-9. doi: 10.1002/lt.21280.
4. *Helantera I, Egli A, Koskinen P, Lautenschlager I, Hirsch HH.* Viral impact on long-term kidney graft function. *Infectious disease clinics of North America.* 2010;24(2):349-50. doi: 10.1016/j.idc.2010.02.003.
5. *Humar A, Snyderman D.* Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2009;9 Suppl 4:S78-86. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02897.x.
6. *Paya CV.* Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2001;32(4):596-603. doi: 10.1086/318724.
7. *Ono G, Medina Pestana JO, Aranha Camargo LF.* Late cytomegalovirus (CMV) infections after kidney transplantation under the preemptive strategy: Risk factors and clinical aspects. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society.* 2019;21(2):e13035. doi: 10.1111/tid.13035.
8. *Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2018. doi: 10.1097/tp.0000000000002191.
9. *Florescu DF, Qiu F, Schmidt CM, Kalil AC.* A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplant. *Clin Infect Dis.* 2014;58(6):785-803. doi: 10.1093/cid/cit945.
10. *Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecova M, Klaboch J, Treska V.* Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2008;8(1):69-77. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02031.x.
11. *Kotton CN.* Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(12):711-21. doi: 10.1038/nrneph.2010.141.
12. *Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM.* Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):Cd005133. doi: 10.1002/14651858.CD005133.pub3.
13. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 7:1-85.
14. *Kielberger L, Bouda M, Jindra P, Reischig T.* Pharmacoeconomic impact of different regimens to prevent cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Kidney & blood pressure research.* 2012;35(6):407-16. doi: 10.1159/000335962.
15. *Witzke O, Nitschke M, Bartels M, Wolters H, Wolf G, Reinke P, et al.* Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation.* 2018;102(5):876-82. doi: 10.1097/tp.0000000000002024.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.10

### COVID-19 and kidney

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Kolesnyk M. COVID-19 and kidney. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):73-79. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.10

**Abstract.** *At the beginning of COVID-19 pandemic attention of healthcare professionals and scientists were already drawn to the appearance of markers of pathologic changes of the urinary system in SARS-CoV-2-infected patients, signs of acute kidney disease (AKD) (including acute kidney injury (AKI) or development of AKI in patients with chronic kidney disease (CKD). This necessitates verification of pathologic changes markers of the urinary system in SARS-CoV-2-infected patients and clarification of their nosologic relevance.*

*The present study aimed to analyze the present information regarding the capacity of SARS-CoV-2 to cause kidney injury (acute kidney disease, including AKI) in patients without such changes before infecting or in patients with CKD, and to verify these changes according to the classification of urinary system disease and Nomenclature for kidney function and disease: report of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference 2020.*

*The presence of the pathologic changes markers of the urinary system in SARS-CoV-2-infected patients necessitates its verification via the use of tools of diagnostics of urinary system disease.*

*Infecting with SARS-CoV-2 may cause (isolated) asymptomatic proteinuria, isolated erythrocyturia, hemoglobinuria; AKD (including AKI) in patients without preexisting urinary system injuries, AKI in patients with CKD, and may complicate hemodialysis and peritoneal dialysis. The frequency of AKI and mortality rate in patients with COVID-19 and CKD are much higher than without the last one.*

*The AKI frequency is higher in ICU (18 – 37,5%) than in patients with moderate or mild COVID-19 (0,5 – 15%).*

*Patients with all CKD stages with moderate or severe COVID-19 must be admitted to the hospital with further determination by a multidisciplinary team (infectionist, nephrologist, ICU physician, etc, according to the clinical situation) of necessary monitoring and treatment capacity for prevention of AKD progression and life-threatening complications or their adequate therapy.*

*After confirmation of SARS-CoV-2 absence and release from the hospital, patients with AKD or all stages of CKD should be followed up, and monitoring frequency depends on AKD or CKD stage.*

**Key words:** *COVID-19, acute kidney disease, acute kidney injury, chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, renal replacement therapy, intensive care unit.*

**Conflict of interest:** the author did not declare any conflict of interest.

© Kolesnyk M., 2020.

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



© Колесник М., 2020

УДК: 616.98:578.834]:616.61

М. Колесник

## COVID-19 та нирки

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

**Резюме.** Вже на початку пандемії COVID-19 увагу лікарів та науковців привернула поява у SARS-CoV-2 інфікованих пацієнтів маркерів патологічних змін сечової системи, ознак гострої хвороби нирок (включаючи ГПН) або ж виникнення ГПН у хворих на ХХН.

Це диктує необхідність верифікації маркерів патологічних змін сечової системи у пацієнтів з COVID-19 та їх нозологічного визначення.

**Мета роботи:** проаналізувати наявну інформацію щодо здатності SARS-CoV-2 викликати ураження нирок (у тому числі гостру хворобу нирок, включаючи ГПН) у пацієнтів, які не мали цих змін до інфікування або ж у хворих на ХХН та верифікувати ці зміни відповідно до класифікації хвороб сечової системи та *Nomenclature for kidney function and disease: report of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference 2020*.

Наявність маркерів патологічних змін сечової системи у SARS-CoV-2 інфікованого хворого потребує їх верифікації шляхом використання інструментів діагностики хвороб сечової системи.

Інфікування SARS-CoV-2 може викликати безсимптомну протеїнурію (ізолювану), ізолювану еритроцитурію, гемоглобінурію; ГХН (включаючи ГПН) у пацієнтів без передуючих уражень сечової системи, ГПН у хворих на ХХН, ускладнювати перебіг ХХН ВГД, ПД.

Частота виникнення ГПН та рівень смертності у пацієнтів з COVID-19 та ХХН значно вища ніж без неї.

Частота ГПН вища у хворих ВІТ, ніж у разі COVID-19 середньої тяжкості або легкої.

Хворі на ХХН усіх стадій з COVID-19 середнього або тяжкого ступеня підлягають госпіталізації з подальшим визначенням мультидисциплінарною командою (інфекціоніст, нефролог, інтенсивіст, інші, – відповідно до клінічної ситуації) необхідного об'єму моніторингу і лікування для недопущення прогресування ГХН та формування життєзагрозливих станів або ж їх адекватної терапії.

Після підтвердження відсутності SARS-CoV-2 та виписки, пацієнти з ГХН або ХХН усіх стадій підлягають подальшому моніторингу, частота якого визначається стадією ГХН або ХХН.

**Ключові слова:** COVID-19, гостра хвороба нирок, гостре пошкодження нирок, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, діалізна ниркова замісна терапія, відділення інтенсивної терапії.

**Вступ.** Коронавірусна хвороба (COVID-19) спричиняється вірусом SARS-CoV-2. Основними клінічними симптомами COVID-19 є лихоманка (98%), непродуктивний кашель (76%), міалгія та загальна слабкість (по 18%) із супутніми лімфопенією (63%) та лейкопенією (25%). У 16-20% пацієнтів хвороба має тяжкий або критичний перебіг [1-3].

COVID-19 маніфестує як гостре респіраторне захворювання, прогресуючий перебіг якого може індукувати тяжкі ураження легень, нирок, серця та інших органів і систем з формуванням гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС) та синдрому поліорганної недостатності [4, 5].

Коронавірусні інфекції, - тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-Co-V) та середньосхідний респіраторний синдром (MERS-Co-V) вже

були відомі певний час [3, 5-7]. Однак викликана SARS-Co-V-2 COVID-19 є більш контагіозною хворобою, ніж вищезазначені захворювання, передається від людини до людини повітряно-крапельним, фекально-оральним шляхом або унаслідок прямого контакту [3, 6, 7].

Хворіють пацієнти різного віку: новонароджені, пацієнти похилого та старечого віку, хворі із супутніми захворюваннями (переважно цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією) та вагітні жінки. Саме особи похилого і старечого віку, хворі на цукровий діабет та/або з артеріальною гіпертензією найбільш схильні до інфікування COVID-19 і частіше потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) [8].

У ранньому повідомленні із Китаю, 44% госпіталізованих пацієнтів із COVID мали протеїнурію, а 26,7% - гематурію. Також високою була частота підвищення креатиніну сироватки крові (14%), а ШКФ була нижчою за 60 мл/хв x 1,73 м<sup>2</sup>, у 13%. Однак, на жаль, ці зміни не були верифіковані, хоча зрозуміло, що вони потребують ретельного дослідження у багатоцентрових рандомізованих дослідженнях [9, 10].

**Колесник Микола Олексійович**

director@inephrology.kiev.ua

Особливу загрозу COVID-19 несе для хворих на ХХН ВД.

У ГД центрі лікарні Ремнін університету м.Вухань, між 14 січня та 17 лютого 2020 року, 37 пацієнтів на ГД із 230 та 4 медичних працівники були інфіковані вірусом SARS-CoV-2. Із 7 померлих пацієнтів на ГД 6 мали COVID-19 [9].

Таким чином, з клінічної точки зору необхідним щонайменше є: застосування інструментів діагностики у інфікованих вірусом SARS-CoV-2 пацієнтів для верифікації виявлених патологічних маркерів хвороб сечової системи [1]; моніторинг стану та визначення об'єму лікування COVID-19 пацієнтів з ГХН (включаючи ГПН), хворих на ХХН I-IV ст., ХХН I-IV ст. з ГПН, з ХХН VГД, ПД.

У разі встановлення у COVID-19 хворих маркерів патологічних змін сечової системи, вони повинні верифікуватись згідно положень класифікації хвороб сечової системи 2017 року [1]: ГХН (включаючи ГПН) за стадіями, ХХН за стадіями та методами лікування V стадії; ізольована лейкоцитурія, еритроцитурія, протеїнурія.

Ця робота присвячена переважно розгляду двох проблем, - ГПН у хворих на COVID-19 з передіснуючою ХХН або без неї, COVID-19 у хворих на ХХН ВД.

**Гостре пошкодження нирок.** Гостре пошкодження нирок (ГПН) розвивається, за даними різних авторів, у 2%–40% хворих на COVID-19, госпіталізованих до ВІТ у Європі та США [11-15].

Загалом механізми ураження нирок у хворих на COVID-19 з'ясовуються. Однак, на сьогодні, деякі з них описані.

1. SARS-CoV-2 віруси є цитотоксичними і викликають пряме пошкодження ендотелію та тубулярного епітелію [16].
2. Лихоманка, рвота, діарея, гіпотензія, шок, спричиняють гіпоперфузію нирок і як наслідок ГПН [17].
3. У всіх пацієнтів, які потребували госпіталізації до ВІТ, визначались високі рівні цитокінів IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, TNF- альфа, - цитокіновий шторм [18, 19].
4. Застосовувані для лікування НПЛЗ, противірусні лікарські засоби та противірусні антибіотики є нефротоксичними [20].
5. Гіпоксія, кардіо-ренальний синдром, рабдоміоліз, синдром активації макрофагів, ендотеліоз та гіперкоагуляція [15, 21, 22].
6. SARS-CoV-2 може пошкоджувати епітелій каналців нирок та подоцити через ІАПФ-залежний шлях та викликати мітохондріальну дисфункцію, гострий тубулярний некроз, формування протеїн-реабсорбційних вакуолей, колапсуючої гломерулопатії [15].

Вище перелічені механізми є складовими патогенезу у хворих на COVID-19 (рис. 1).

Смертність є значно вищою у хворих на COVID-19 та ГПН, ніж без ГПН (92% vs 8%) [10].

У попередніх дослідженнях SARS та MERS-CoV інфекцій, ГПН розвивалось у 5-15% пацієнтів та призводило до смерті 60-90% з них [23].

У дослідженні 71 пацієнтів із тяжкими респіраторними симптомами COVID-19 у 11% ГПН уже розвинулося на момент госпіталізації до ВІТ. Серед COVID хворих та ГПН 18% потребували ГД та 10% померли [11].

Аутопсійні дані 27 хворих, що померли від COVID-19, продемонстрували, що чим більше супутніх захворювань вони мали, тим вища вірогідність ідентифікації антигенів SARS-CoV-2 у тканинах нирок [14]. Із 42 хворих, госпіталізованих із COVID-19, у 75% протягом двадцятиденного спостереження розвивався неповний синдром Фанконі; у 88% з них була протеїнурія, у 55% - втрата фосфатів із сечею, у 43% - підвищення екскреції сечової кислоти та у 30% - глюкозурія [3, 4, 20]. Синдром Фанконі асоціювався розвитком тяжкого ГПН у 88% хворих. 7 із 42 пацієнтів померли, шість з яких перебували у ВІТ з причини ГПН.

Результати одноцентрового дослідження 701 пацієнта із COVID-19 продемонстрували, що 43,9% з них мали протеїнурію, 26,7% - гематурію на момент госпіталізації, а частота підвищення креатиніну сироватки крові, азоту сечовини та рШКФ < 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> відповідно складала у 14,4%, 13,1%, та 13,1% [24]. У подальшому ГПН розвинулося у 5,1% пацієнтів, при цьому ризик смерті збільшився удвічі у 2 стадії та в 4 рази у 3 стадії, - ГПН було незалежним фактором ризику госпітальної смертності [24, 25].

20% хворих, госпіталізованих до ВІТ із COVID-19 та ГПН, потребують НЗТ у середньому через 15 днів після початку захворювання [10]. C.Ronco et al. [19] для визначення показань до діалісної ниркової замісної терапії рекомендують дотримуватися Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) supportive care guideline in critically ill patients at risk of AKI. Показаннями до ДНЗТ у пацієнтів із ГПН на тлі COVID-19 Ronco C et al. [19] вважають олігурію із рефрактерною гіперволемією, гіперкаліємією, тяжкий ацидоз та азотемією.

У деяких ГПН пацієнтів бактеріальна інфекція приєднується до SARS-CoV-2, і розвивається сепсис-подібний синдром. У таких хворих застосовується поетапна екстракорпоральна терапія (усунення ендотоксинів, цитокінів, екстракорпоральна оксигенація поєднані з імунomodуляцією), причому послідовність цих методів має бути індивідуалізованою та базуватися на патофізіологічних механізмах і змінах клінічної картини захворювання [26, 27].

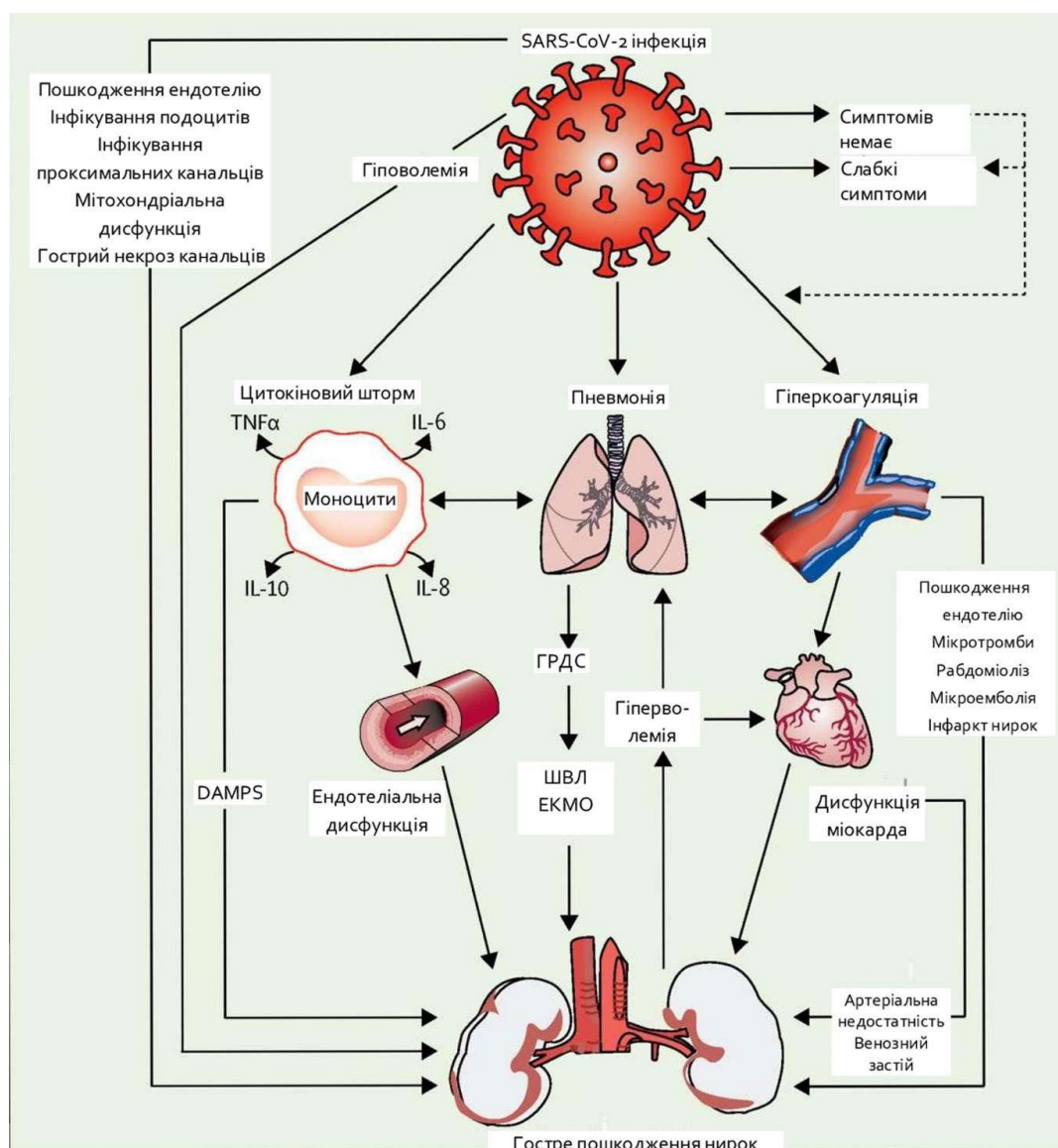


Рис. 1. Патогенез ГПН у хворих на COVID-19

Постійна НЗТ успішно застосовувалась у лікуванні SARS, MERS та сепсису [6, 7, 10, 28]. Високопоточна гемофільтрація (ВПГФ) у дозі 6 д/год видаляла запальні цитокіни (IL-6) та покращувала критерії SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – послідовної оцінки органної недостатності) на сьомий день у пацієнтів із сепсисом [29], тому цей метод лікування може бути ефективним у пацієнтів із септичним синдромом на тлі COVID-19.

**Вплив COVID-19 на перебіг ХХН.** Вплив COVID-19 на перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН) досі детально не описаний [9].

Northwell COVID-19 Research Consortium оцінив прогресування додіалізної ХХН [23] у 5449 пацієнтів, госпіталізованих до 13 лікарень Нью-Йорка у період між 1 березня та 5 квітня 2020. У більше ніж у 36% пацієнтів розвинулося гостре пошкодження нирок (ГПН), 14% з них потребували діалізної ниркової замісної терапії (ДНЗТ). Крім

того, у 90% хворих, які потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ), розвинулося ГПН; майже 25% з них потребували ГД [9].

Значна протеїнурія та особливо гематурія також підвищували ризик смерті у хворих на ХХН та COVID-19 [25].

У ще не опублікованому мета-аналізі 30 досліджень, які охоплюють 53 тисячі пацієнтів у Китаї, наявність ХХН асоціювалася із підвищенням ризику тяжкого перебігу COVID-19 у шість разів [27].

Наявність ХХН до інфікування SARS-CoV-2 негативно впливала на рівень смертності, варіюючи від подвійного збільшення ризику смерті (ВР 2,10) до підвищення ризику смерті у чотири рази (ВР 3,97) [25]. Хворі на ХХН зазвичай мають високий індекс коморбідності, що разом з дисфункцією імунної системи та навантаженням SARS-CoV-2 поглиблює структурні ураження нирок, прискорюючи прогресування останніх [3, 4].

Спеціалізована медична допомога хворим на COVID-19 та ХХН I-V і ГПН у ВІТ, передбачає ретельний моніторинг ШКФ, погодинного діурезу, водно-електролітного обміну, КЛР. Інша важлива складова лікування – адекватна корекція водного балансу, уникнення гіпо- та гіперволемії, зменшення ризику набряку легень, перевантаження правого шлуночка. Відносно високий позитивний кінцевий експіраторний тиск може бути використаний у разі гострого респіраторного дистрес-синдрому [20, 28].

За даними мета-аналізу [29] 22 когортних досліджень передіснуюча ХХН спостерігалась у 5,2 % COVID-19 хворих, - 11% з них розвинулось ГПН.

**COVID-19 у хворих на ХХН ВД.** Результати дослідження UK Renal Registry [30] свідчать, що частота COVID-19 у хворих, лікованих методами ДНЗТ складає 13,9% [30], а рівень смертності – 10%.

У ГД центрі університетської клініки м.Вухань серед 230 хворих та 37 медичних працівників COVID-19 була діагностована у 37 пацієнтів (16,1%) та 4 осіб медперсоналу (12,1%); 6 хворих (16,2%) померли [9].

Результатами дослідження Persaud N: ESKD patients on dialysis at high risk for Covid-19 death [31] смертність хворих на ХХН ВД складала 30%. За даними Ломбардійського реєстру захворюваність на COVID-19 у пацієнтів з ХХН ВД складала 10-30% [32].

Накопичений досвід свідчить, що у значній кількості діалітичних пацієнтів інфікування SARS-CoV-2 протікає безсимптомно [32].

Проведене PLR тестування [32] 192 хворим на ХХН ВД продемонструвало, що клінічні прояви Covid-19 спостерігались у 22 пацієнтів (14,5%), а серед 170 безсимптомних хворих PLR був позитивним у 14 (8,5%). На підставі отриманих даних автори вважають, що встановлення безсимптомного носійства SARS-CoV-2 є ключовим для мінімізації розповсюдження Covid-19 серед хворих на ХХН ВД, які лікуються у ГД центрах.

### Висновки:

- 1) Наявність маркерів патологічних змін сечової системи у SARS-CoV-2 інфікованого хворого потребує їх верифікації шляхом використання інструментів діагностики хвороб сечової системи.
- 2) Інфікування SARS-CoV-2 може викликати ГХН (включаючи ГПН) у пацієнтів без передуючих уражень сечової системи, ГПН у хворих на ХХН I-IV ст., погіршувати перебіг ХХН ВГД, ПД.
- 3) Частота виникнення ГПН та смертність у пацієнтів з COVID-19 та ХХН значно вища ніж без неї.
- 4) Захворюваність і смертність у хворих на COVID-19 та ХХН I-IV стадії, ХХН ВД вища ніж у разі їх відсутності.
- 5) Визначити місце, об'єм і здійснювати лікування хворих на COVID-19 та ГХН II/III стадії повинна мультидисциплінарна команда (інфекціоніст, нефролог, інтенсивіст, інші – за наявності показань) у закладах охорони здоров'я з можливістю застосування методів ДНЗТ та кисневої підтримки.
- 6) Хворі на ХХН усіх стадій з COVID-19 середнього або тяжкого ступеня підлягають госпіталізації з подальшим визначенням мультидисциплінарною командою (інфекціоніст, нефролог, інтенсивіст, інші, – відповідно до клінічної ситуації) необхідного моніторингу і об'єму лікування для недопущення прогресування ХХН та формування життєзагрозливих станів або ж їх адекватної терапії.
- 7) У зв'язку зі значною частотою безсимптомного перебігу COVID-19 у хворих на ХХН ВД, регламентація їх обстеження на SARS-CoV-2 підлягає перегляду.
- 8) Після підтвердження відсутності SARS-CoV-2 та виписки, хворі на ГХН або ХХН усіх стадій, підлягають подальшому моніторингу, об'єму та частота якого визначається стадією ГХН або ХХН.

**Конфлікт інтересів:** автор статті не задекларував конфлікту інтересів.

### Література (References):

1. Klyafikatsiia khvorob sechovoi systemy. Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu. 2018; №1 (57): 4-23. Available from: <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/issue/view/35/1-57-2018-pdf>. [In Ukrainian].
2. Nomenclature for kidney function and disease: report of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney International. 2020. 97:1117–1129. Available from: <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2820%2930233-7>.
3. Nancy A. Melville. Nephrologists on Lessons Learned With Kidney Disease in COVID-19. Medscape. (Accessed April 08, 2020). Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/928346>.
4. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. Kidney International. 2020. 97 (5): 824-828. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
5. Pei G, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. JASN. 2020; 31 (6): 1157-1165. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>.

6. *Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med.* 2014; 160(6): 389-97. doi: 10.7326/M13-2486.
7. *Ding YHeL, Zhang Q, et al.* Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004; 203(2), 622-30. doi: 10.1002/path.1560.
8. *XH Y, TY L, ZC H, et al.* [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology.* 2020; 49 (5): 411-417. doi: 10.3760 / cma.j.cn112151-20200312-00193.
9. *Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu L, Liang W, et al.* 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. (Accessed at March 02, 2020). Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027201v2.full.pdf>.
10. *Zhou F, Yu T, Du R, et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
11. Acute kidney injury in COVID-19 patients. ESICMtv Webinar. (Accessed 29 April 2020). Available from: <https://www.esicm.org/blog/?p=2789>.
12. *Fanelli V, et al.* Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Critical Care.* 2020; 24 (1): 144. doi: 10.1186/s13054-020-02872-z .
13. *Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.
14. *Bi-Cheng Liu, et al.* Expert consensus on the diagnosis and treatment of acute kidney injury in COVID-19: The Chinese Society of Nephrology.
15. *Su H, Yang M, Wan C, et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98 (1):219-227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003.
16. *Farkash E, et al.* Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-COV-2. *JASN.* 2020; 31 (8):1683-1687. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040432>.
17. *Ronco C, Reis T.* Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Neph.* 2020;308–310. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>.
18. *Honore PM, Hoste E, Molnar Z, et al.* Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? *Ann Intensive Care.* 2019; 9; 56. doi: 10.1186/s13613-019-0530-y.
19. *Ronco C, Bellomo R, Kellum JA.* Acute kidney injury. *Lancet.* 2019; 394: 1949-1964. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
20. *Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
21. *Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al.* Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
22. *Harrison P.* COVID-19 and the Kidney: Another Target to Attack. European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) 57th Congress. 2020. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/932005>.
23. *Li Z, Wu M, Guo J, et al.* Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. 2020. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212
24. *Cheng Y, Luo R, Wang K, et al.* Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>.
25. *Husain-Syed F, Ricc Z, Brodie D, et al.* Extracorporeal organ support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury: from native to artificial organ cross-talk. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 1447-1459. doi: 10.1007/s00134-018-5329-z.
26. *Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al.* Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 654-672. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7.
27. Chinese Society of Nephrology. Recommendations for prevention and control of new coronavirus infection in blood purification center (room) (First trial version), Chinese Society of Nephrology 2020. Available from: <http://www.cjn.org.cn/EN/abstract/abstract3298.shtml>
28. *Ghani RA, Zainudin S, Ctkong N, et al.* Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology (Carlton).* 2006; 11 (5): 386-393. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00600.x.
29. *Setor K. Kunutsor, Jari A. Laukkanen.* Renal complications in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2020 Jul 10;1-9. doi: 10.1080/07853890.2020.1790643.

30. Covid-19 surveillance report for renal centers in the UK: All regions and centres – up to 3 June 2020. The Renal Association. Bristol, UK. 2020:12 p. Available from: [https://renal.org/wp-content/uploads/2020/06/ALL\\_REGIONS\\_CENTRES\\_covid\\_report\\_03062020.pdf](https://renal.org/wp-content/uploads/2020/06/ALL_REGIONS_CENTRES_covid_report_03062020.pdf)
31. *Persaud N.* ESKD patients on dialysis at high risk for Covid-19 death. *Renal & Urology News*. June 3 2020. Available at: <https://www.renalandurology-news.com/home/news/nephrology/hemodialysis/eskd-patients-on-dialysis-at-high-risk-of-COVID-19-death/>
32. *Rombola G., Heidempergher M., Pedrini L. et al.* Practical indications for the prevention and management of SARS-CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. *J Nephrol*. 2020; 15: 717-719. doi: 10.1007/s40620-020-00727-y.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

K. Wendo<sup>1</sup>, R. Olszewski<sup>1,2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.11

### 3D printing and urology: Review of the clinical applications

<sup>1</sup>UCLouvain, Brussels, Belgium

<sup>2</sup>Department of Oral and Maxillofacial surgery, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

Citation:

Wendo K, Olszewski R. 3D printing and urology: Review of the clinical applications. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3(67):80-93. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.11

**Abstract.** *Three-dimensional (3D) printing is a process that translates a 3D virtual model into its physical 3D replica. In medicine, Neurosurgery, Orthopedics and Maxillo-facial surgery were the first specialties to successfully incorporate this technology in their clinical routine, as an aid to surgical interventions.*

*The study aimed to provide a clear overview of the potential areas of applications of 3D printing (3DP) for management of renal diseases, based on a review of the literature.*

*Method.* We carried out a review of the literature according to PRISMA recommendations. We searched three databases (Medline, Scopus and Cochrane) with two specific queries: one using MeSH-terms and the second one based on free terms, all terms were related to nephrology and three-dimensional printing technology.

*Results.* 3D-printed models were mostly employed for the management of renal tumors and lithiasis. They provided enhanced visualization of structures and the possibility to perform procedures rehearsals which seemed to improve surgical procedures. Models were also reported to positively impact patients' understanding of their condition and the interventions. Trainees and experienced urologists also benefited from the supportive role of 3D-printed models and reported improved confidence and efficiency. Rare reports discussed their use for kidney transplantation, ureteropelvic junction obstruction syndrome treatment, nuclear medicine or cultural issues. Due to a meager data amount and heterogeneity of studies, no advanced statistical analysis was possible.

*Conclusion.* 3D-printed models of renal anatomical structures are feasible and are valuable tools to support renal disease management, and for educational purposes.

**Keywords:** kidney, urology, nephrology, 3D printing, education, surgery, anatomic models.

**Conflict of interest statement:** the authors declared no competing interests.

© Wendo K., Olszewski R., 2020.

Correspondence should be addressed to Kevin Wendo: [kevin.wendo@student.uclouvain.be](mailto:kevin.wendo@student.uclouvain.be)

#### Article history:

Received April 08, 2020

Received in revised form

April 30, 2020

Accepted June 02, 2020



© Вендо К., Ольшевський Р., 2020

УДК: 004.9:616.6

К. Вендо<sup>1</sup>, Р. Ольшевський<sup>1,2</sup>

## 3D-друк та урологія: огляд клінічних застосувань

<sup>1</sup>Університет Каталік де Лувен, Брюссель, Бельгія

<sup>2</sup>Університетська клініка Сен-Люк, Брюссель, Бельгія

**Резюме.** Тривимірний (3D) друк - це процес, який перетворює 3D-віртуальну модель у її фізичну 3D-репліку. Нейрохірургія, ортопедія та щелепно-лицьова хірургія були першими медичними спеціальностями, які успішно включили цю технологію у свою клінічну практику, як допоміжний засіб для хірургічних втручань. Представлений огляд літератури мав на меті визначити потенційні області застосування 3D-друку (3DP) для діагностики та лікування хвороб сечової системи.

**Методи.** Аналіз наукової літератури, на основі баз даних Medline, Scopus і Cochrane, був проведений відповідно до рекомендацій PRISMA за двома конкретними запитами: 1) MeSH-терміни, 2) вільна термінологія щодо урології, нефрології та тривимірної технології друку.

**Результати.** 3DP моделі в основному використовувались для лікування пухлин нирок та нефролітазу. Вони забезпечували кращу візуалізацію, що надавало можливість проводити репетиції оперативного втручання. Крім того, 3DP моделі позитивно впливали на розуміння пацієнтами їх стану та об'єму втручання. У деяких повідомленнях обговорювалось використання 3DP моделі для інших інвазивних втручань в урологічній практиці та трансплантації нирки. Через мізерну кількість даних та неоднорідність досліджень, статистичний аналіз не був можливим.

**Висновок.** 3DP модель нирок є здійсненним та цінним інструментом для візуалізації, навчання та лікування хвороб сечової системи.

**Ключові слова:** нирки, урологія, нефрологія, 3D-друк, освіта, хірургія, анатомічні моделі.

**Introduction.** “3D printing” (3DP), or additive manufacturing, is a technique translating a virtual image into its physical reproduction. This technology, created by Charles Hull, initially served industrial purposes. Medicine is one of its many fields of applications, 3DP is employed to reproduce physical constructs of anatomic regions [1, 2].

The printing of anatomical-specific models required several steps. First, images of the anatomy of interest are captured using Tomodensitometry (TDM), Magnetic resonance imaging (MRI) and Ultrasonography (US) [1-4].

Second, the “Segmentation”: the anatomical region of interest is extracted, “segmented”, from the radiological image. This process is performed by dedicated segmentation software, using an automated algorithm or manually. Multiple segmentation software are available but differ in cost, accessibility and accuracy. This step is often reported as time-consuming. Once, the segmentation is realized, the virtual model is exported into Standard Tessellation Language (STL) format which can be read by 3D printers [1-3, 5].

Third, before the actual 3D printing process, an additional stage may take place: during this step, residual gaps are removed and final features of the model are fixed (color, ...). This step is realized through specific software, “Computer-aided Design” (CAD) software. Like unto segmentation software, a range of CAD software exists [6].

Fourth, the 3DP printing process occurs. Different 3D printing techniques exist but only four are usually used in for medical purposes: Fused deposition modeling (FDM), Stereolithography (SLA), Selective laser sintering (SLS) and Inkjet printing (IP). FDM: deposition of a heated and liquified thermoplastic filament slice-by-slice, followed by its cooling and hardening. SLA: successive slices of a photosensitive resin cured by ultraviolet light. SLS: sintering of successive layers of powdered material by a laser. IP: deposition of a binder solution on powdered substrate layers [3, 4, 6, 7].

Finally, a post-printing step may occur for specific arrangements (sterilization...) [2, 3].

3D printing is not a novelty in the medical field. Indeed, it has been applied and validated in neurosurgery, maxillofacial surgery and orthopedics, for preoperative planning, perioperative navigation, production of implants for in vivo implementation, and in education [2, 8]. The incorporation of 3D printing technology in nephrology is relatively new. The main application is oncologic. Indeed, teams printed 3DP models to provide enhanced visualization of 3D spatial rela-

**Kevin Wendo**

**kevin.wendo@student.uclouvain.be**

tionships between tumoral masses and the surrounding tissues and to assess their depth. The 3DP technology was also involved in managing complex renal lithiasis due to their size or abnormalities of kidney structures (i.e. horseshoe kidneys). Patients' satisfaction as well as trainees' skill appeared to be improved by 3DP models of educational possibilities [1-5, 7-11].

To date, no systematic review neither RCT was performed to objectively evaluate the real role of 3DP. Therefore, this study aimed to objectively, based on a review of the literature, highlight the potential clinical applications of 3DP to support renal disease management, as well as its limits and future perspectives.

**Methods.** We used the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and Systematic Reviews, the Centre for Review and Dissemination's (CRD) handbook and the PRISMA Statement to conduct the review and to report appropriately findings and data of the present study [12, 13, 14]. We searched the three following electronic databases using two different queries, Medline (via PubMed), Scopus and Cochrane, and used both text-free and MeSH based queries to cover a larger amount of potentially eligible elements. We employed terms relating to the nephrology field and 3D printing technology (**Supplementary file, Table S1**). The last search was performed on the 15th of May 2018. No handsearch (conference, reports) was undertaken and other sources (internet, reference lists) searched. For the study selection strategy, we used Covidence, a Cochrane Collaboration software, to perform the duplicates removal and the titles and abstracts screening, and Endnote, a reference management software.

*Inclusion criteria:*

- English or French written articles,
- no publication date restriction,
- both pediatrics- and adult-oriented articles,
- the articles discussing the clinical and surgical applications of 3DP in nephrology and urology,
- Contribution of 3DP for multidisciplinary management of renal diseases.

Clinical and surgical applications of 3DP were defined as follows: 1) any use of 3DP to provide support and assistance in a diagnostic, prognostic, follow-up and therapeutic approach of renal diseases, 2) therapeutic approaches include pre-interventional procedures, 3) educational applications of 3D printing. Educational applications were defined as patient education and as teaching and training of medical trainees, novices and experimented physicians in understanding and managing renal diseases.

*Exclusion criteria:*

- articles referring to other medical specialties or veterinarian subjects,
- articles discussing only experimental and technical aspects of 3DP in renal diseases, or any other medical and scientific field,
- articles describing technical or developmental aspects of the technique itself,

- articles underlying only 3D-Imaging approach of renal diseases,
- articles discussing experimental and technical aspects of tissue engineering in any scientific and medical fields (nephrology included),
- articles not focusing on clinical applications of 3DP in nephrology and urology.

Duplicates were automatically detected and removed after importing references into Covidence. A review of the duplicates found was undertaken manually to avoid possible wrong matches. For each element, the investigator was aware of authorship and publication details if available. Despite the use of eligibility criteria to include or exclude elements, we chose to be overinclusive at this stage.

Elements with ambiguous titles and without abstracts were included after discussion between authors. Any disagreement was resolved by discussion and unanimous consent between authors.

Each element was entirely reviewed and included after a strict confrontation with the inclusion and exclusion criteria. For each article, the investigator was aware of authorship and publication details if available. Disagreements were resolved by discussion and unanimous consent between authors.

To standardize extraction and analysis of data, we further developed a data extraction form inspired by the CRD's guidance handbook, (**Supplementary file, Table S2**). Disagreements were resolved by discussion between the two review authors.

Data were expressed as frequencies and proportions in the case of categorical variables.

**Results. Search results.** 295 records were identified through database searching. 109 duplicates were removed, and the 186 remaining elements were screened using the method described earlier. 60 articles were included in the full-text review assessment. Among 60 full-text articles, 22 ones were excluded and 38 studies were included in our study (Fig. 1).

**Studies background.** Among the included studies, 28 ones are either reported case studies of procedures or teaching reports. Other articles are review articles. The full background information is presented in Figures 2 and 3. Image data sources. Tomodensitometry appears to be the major source of image data. 1 team has reported having used both CT- scanner and MRI to acquire image data [15]. 3 studies have indicated no detail about their imaging data source [16-18]. (Fig. 2a).

**Image processing.** Moreover, we distinguished commercial from free and open-source segmentation software. Fig. 2b and 2c display the brand-named reported software. Zhang et al have reported the use of two different segmentation software in their study [19]. 4 studies have mentioned no imaging segmentation software which impedes a reliable analysis of their frequency of utilization [18, 20-22]. Even though they cited potential segmentation software, Dullius et al have not clearly indicated the software employed by their team[23].

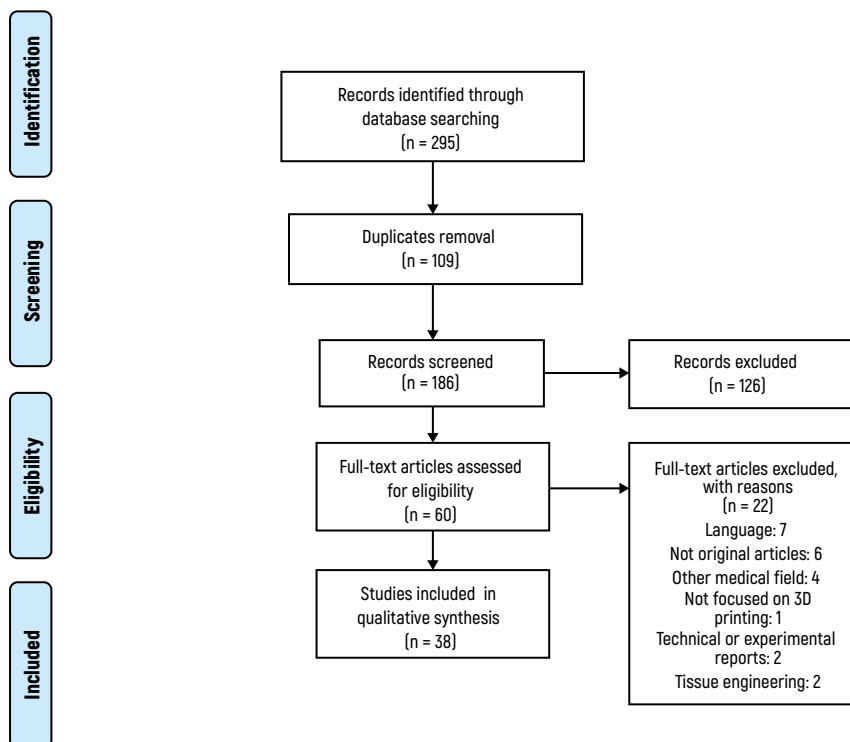


Fig. 1. Studies inclusion flow diagram (derived from PRISMA Studies Inclusion Flow Diagram).

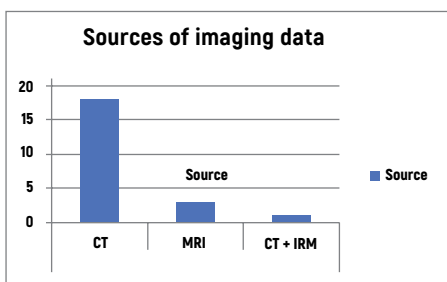


Figure 2a: Sources of imaging data

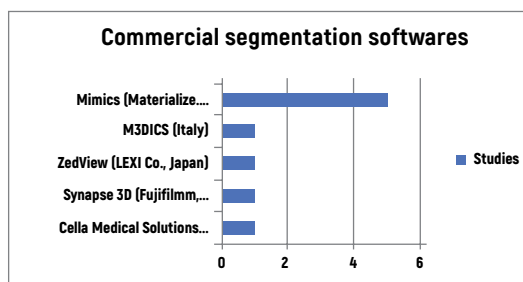


Figure 2b: Commercial segmentation software

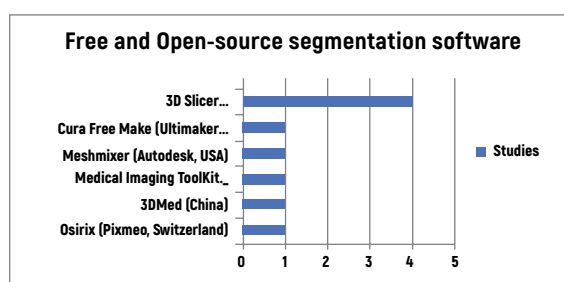


Figure 2c: Free and Open source segmentation software

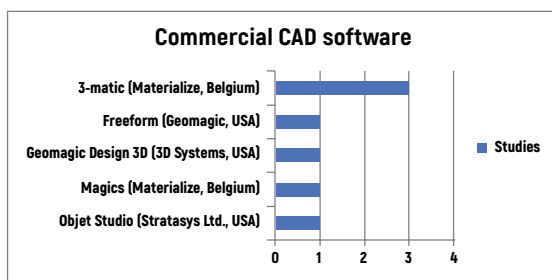


Figure 2d: Free and Open source segmentation software

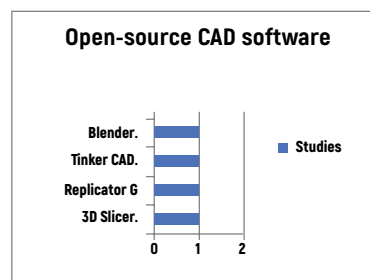


Figure 2d: Free and Open source segmentation software

Fig. 2. Background information. All parameters are expressed according to the number of studies.

Likewise, we divided the CAD software pool into 2 groups, commercial and free, and open-source. Only 10 teams have reported their use of CAD software in their 3D printing workflow [15, 24-32]. Fig. 2d and 2e show the CAD software and their frequency of use. Christiansen et al have associated two commercial CAD software in their study [26].

We also attempted to quantitatively measure the time required to process the radiological images. However, unfortunately, only 4 teams have indicated the details on the duration of their image postprocessing step: Golab et al, 2h; Wake et al, 7h; Gershman et al, 8 to 12h [24, 25, 32]. Sampogna et al have demonstrated that

their first models required multiple hours which was reduced to less than an hour with the experience gained [27]. With such sparse information, any classification appeared useless.

3D printing. We exhibited the results from our analysis of the 3D printers used by the different teams. Only 16 studies communicated information concerning this parameter [15, 16, 18, 19, 22-28, 30-33]. 3 teams have indicated their 3DP models were printed with the assistance of a third-party company, 2 with 3D Systems Ltd. and 1 with Stratasys Ltd [34-36]. Fig. 3a shows the frequency of use for 3D printers. Stratasys Ltd. (USA) is the most represented brand.

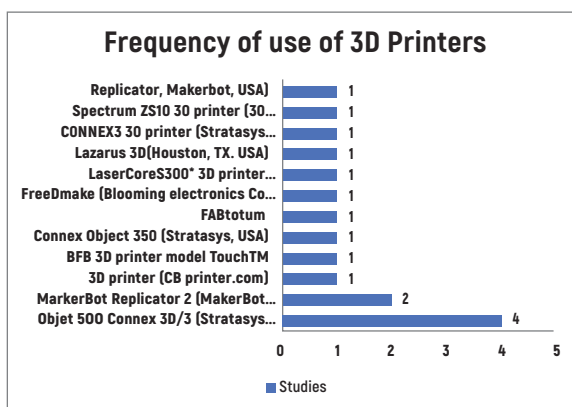


Figure 3a: 3D Printers

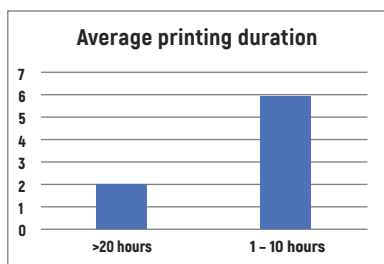


Figure 3b: Ranges of average printing duration

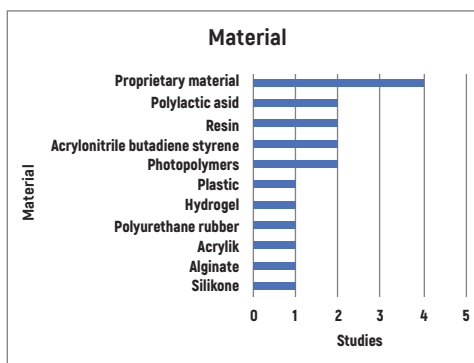


Figure 3c: Material

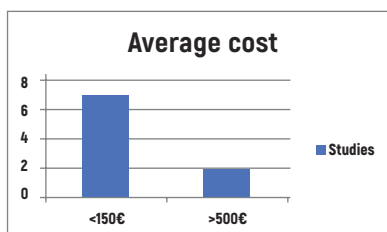


Figure 3d: Average cost

Fig. 3. Background information. All variables are displayed according to the number of studies.

Like unto image processing, we attempted to quantify the printing time. Besides, in order to classify the values of this variable, we determined ranges of time. Fig. 3b shows the average duration of the collected printing time values.

**Material.** Fig. 3c displays the different type of material and their frequency of utilization. Proprietary materials are the main classes employed which can complicate objective studies as the detailed composition can be inaccessible.

*Cost.* Only 12 studies contained information concerning the fees involved to produce their 3DP models [16, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 30-33, 36]. Among the studies, 9 indicated the global cost. The 3 other studies have provided the following: Weng et al have indicated that each printed model cost 4\$/production hour, Marconi et al have given the only cost of their printed material of 150-200€, and Turney et al have written that the “consumable” price was 9750€. No other details about this meaning were given [16, 21, 30]. Fig. 3d illustrates the ranges of cost in which we classified the different re-

ported cost estimations. Since the limited data collection, we did not undertake any further statistical analysis as a generalization of results would be hardly reachable.

*Medical Applications.* Because of the restraint number of studies, we decided to divide the results according to the pathologies discussed. Most reports discussed on renal tumors and renal lithiasis. Other articles focused on renal transplantation, organ substitution, ureteropelvic junction obstruction syndrome and nuclear medicine. For clarity, we gathered common findings in Table 1.

Table 1

**Benefits of 3DP models**

<b>Visual benefits of 3DP models use</b>	Comprehension/Perception/Evaluation of normal and altered anatomy
	Visualization of location and size of the tumor, its vasculature and its spatial relationship to renal vasculature and other anatomical structures
	Assessment of NSS feasibility and preservation of healthy parenchyma
	Better localization of nephrolithiasis
<b>Benefits of preoperative use of 3DP models</b>	Reliable simulation of tumor excision (Prediction of tumor excision time and resected tumor volume)
	Confidence in planned strategy
	Visualization of tumor extent from different angles
	Significant reduction of blood loss during operation
	Procedures simulation
	Assessment of feasibility of planned procedures
	Helpful tool for surgical technicians and anesthesiologists
	Identifying cardinal anatomical structures
	Reduction of the operating time
<b>Benefits of using 3DP models for team-work or decision making</b>	Visualization of vascular elements and their best access
	Useful to choose entry points to provide best exposure
	Valuable in adjusting surgery variables
	Valuable even for experienced surgeons in complex cases
	Efficient communication tool between different specialists
<b>Benefits of intraoperative use of 3DP models</b>	Helpful in determining the role of each member of a multidisciplinary group
	Navigation and orientation role
	Helpful thanks to concordance between actual procedure and 3D model-based planning
	Valuable for visualization of surrounding structures, resection range
	Valuable to prevent injuries to major structures (i.e. hilum)
	Helpful to perform reconstructions
<b>Benefits for Patients' education</b>	Valuable to assess proximity to hilar vessels and collecting system
	Enhanced communication with physicians
	A better understanding of the disease and the surgical procedure and its related consequences
	The patient's informed consent process improvement

**Adult population.**

Renal tumors. As aforementioned, renal tumors represent the main area of pathologies for which urologists attempted to implement 3DP to support their sur-

gical strategy. Therefore, we commence by analyzing the collected data on 3DP applications to manage renal cancers.

*Surgery.* Maddox et al have investigated the impact of 3DP models on preoperative planning of robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) for 7 patients, by performing a surgical rehearsal and comparing their results to those contained in their RAPN database. Some differences arose: the patients included in the study had longer warm ischemia time (25 vs 21.6 min), more complex tumors (higher mean Nephrometry score), larger average tumor size, and higher pathologic stage. None of these differences were statistically significant. Those same patients showed fewer complications, fewer positive surgical margins, and shorter hospitalization, but were not significant. Only one significant difference was found: a lower estimated blood loss ( $p = 0.01$ ) after preoperative planning with 3DP models. They have attributed the absence of differences to be likely secondary to the small cohort and limitations of the study design [34]. Wake et al have studied the impact of 3DP models on surgery planning and demonstrated that 3DP models led the surgeons to alter their strategy concerning the nephrectomy type (total or partial), the technical approach (open or laparoscopic procedure), the approach (transperitoneal or retroperitoneal), and the clamping. The most frequent adjustments were the approach and the clamping (30-50%). A strong concordance was observed between strategies planned with models and the actual surgical procedure. As operating surgeons had more than 12 years of experience, the authors have suggested 3DP models can be helpful even for experienced surgeons [25]. Komai et al have reported their use of 3DP kidney models in planning minimally invasive off-clamp partial nephrectomy. Their models have been printed with a removable tumoral mass, they named this characteristic the “4D Navigation” as both surgeons and patients visualized the pre- and post-operative kidney state. They have indicated that those models help depict partial resections of important structures (i.e. vasculature, collecting system) and anticipating surgical maneuvers. They have argued that “4D Navigation” models were better than those with not-removable tumors as visualization of the tumor bed and the safety margins were possible [28].

Von Rundstedt et al have reported a strong similarity in tumor excision time, resected tumor volume and morphology between their patient-specific model and the actual resected tumor. They have so argued that models allowed accurate predictions of tumor resection time which can be a predicting factor for the feasibility of RAPN within a moderate ischemia time. They also have emphasized on the similar pattern of the rehearsal and the actual tumor excisions procedures [15]. Gershman et al have employed models for nephron-sparing surgery (NSS) and have recommended to use 3DP models only for elective complicated cases. In this context, they have indicated that models can appear very helpful to reach complete tumoral mass excision and ensure the maximal preservation of renal healthy parenchyma [24]. Golab et al, in two papers, have reported that using 3DP models reduced the operation time and

improved patient and procedure safety [22, 31]. They also have indicated that their model expedited a surgical strategy approved by both cardiac and urologic surgeons [22] and suggested that 3DP models could serve centers not familiar with laparoscopic partial nephrectomy (LPN) [31].

In their study, Libby et al have printed a 3DP model of a renal carcinoma extended to the IVC, to support their management. The model depicted the localization of the tumor thrombus, which was located below the hepatic venous drainage, ensuring the surgeon that no bypass was required. They also have pointed out that the anesthesiologists also had a better understanding of the risks of the procedure thanks to the physical replica [20]. Zhang et al have addressed the impact of 3DP models on surgical planning in LPN by surveying experienced urologists for face and content validation of their models. The participants rated the overall usefulness, realism and usefulness in surgical planning and training with a mean score between 7 and 8 (/10). They have also reported a volume difference between the model and actual tumor specimen (the deviation was  $3.4 \pm 1.3$  mm), potentially caused by a possible stretching of the tumor after its excision [19]. Porpiglia et al have tested the face and content of patient-specific 3DP models before an NSS during a congress, by surveying attending urologists. Participants highly scored (8/10) the 3DP models for their overall usefulness, their potential role in comparison to standard imaging and virtual models, their usefulness in surgical planning and their potential support in better understanding the surgical complexity. The authors have concluded that both a urologist and a radiology technician were essential to perform the manual segmentation of the renal tumor [37].

*Education. Patients' education.* Bernhard et al have specifically studied the impact of 3DP models on patients' understanding of their condition before partial nephrectomy (PN). Statistically significant improvement in their comprehension of renal basic anatomy, physiology and the surgical procedure was observed. The understanding of tumor characteristics was also enhanced without reaching statistical significance. Their overall satisfaction was also highly rated. The authors have indicated that the significative progress to understand the planned procedure illustrated the difficulty for patients to interpret CT images and the difficulty for physicians to adapt their message [33]. Silberstein et al have also reported that 3DP models may help patients to better understand and accept an NSS as the perception of their renal tumor characteristic is clearer [38]. Similarly, Porpiglia et al have reported that all patients responded favorably to the use of 3DP during the discussion with their surgeon (9-10/10) [37].

*Medical students, residents, health professionals.* Knoedler et al have investigated the impact of kidney 3DP models on medical students in characterizing renal tumors with the R.E.N.A.L. Nephrometry scoring systems. Their results showed a statistically significant improvement in students' ability to characterize most

of the properties of the renal mass in comparison to CT images alone, except for the E(Endophytic) component of the scoring system [35]. Silberstein et al have studied how 3DP models could improve trainees' understanding of renal tumors before excision. Residents demonstrated an improvement in their capacity to perceive tumor characteristics. They have reported that using translucent resins allowed them to visualize the tumor and its depth. The authors have also envisioned models being involved in the diagnosis, with percutaneous biopsies [38]. Marconi et al have explored the capacity of 3DP models to transfer anatomical knowledge by questioning medical students, expert surgeons and radiologists about some abdominal organs' anatomy, including kidneys, on 2D CT images, 3D virtual reconstructions and 3DP models. The results have shown that the number of correct answers was significantly improved by 3DP models compared with 2D scans and that participants spent less time on 3DP models than 2D scans also. The authors have also pointed out with 3DP models, radiologists marked low scores and medical students could have similar scores to theirs. The authors have hypothesized they did not have their usual landmarks or had to report anatomical details unusual for them [21]. Porpiglia et al have reported that attending participants in the congress highly rated (9-10/10) 3DP models for their potential support for patient counseling and surgical training [37].

**Renal lithiasis.** As only 6 studies discussed the impact of renal lithiasis management [17, 26, 30, 32, 36, 39]. Due to the heterogeneity in their endpoints and approach, we briefly expose their aims and results.

**Surgery.** Golab et al have performed a Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL) using a patient-specific 3DP surgical guide (SG) for a puncture in a patient with bilateral nephrolithiasis, in a horseshoe kidney context. They have indicated that the SG reduced the time necessary to establish access (3min) to the kidney and the needle precisely reached the calculus located in the renal pelvis. The treatment was complete. They have highlighted the advantage of a printed patient-specific SG: place, angle and depth of insertion are considered altogether [32]. Christiaensen et al have compared the efficacy of five advanced imaging modalities (3DP model, 3D CAD model, a volume-rendered model on autostereoscopic 3D display, and two types of volume-rendered models on 2D screen) intraoperatively to treat a complex nephrolithiasis case (multiple stones, horseshoe kidney). Concerning the 3DP model modality, they have reported it not be advantageous during the navigation phase in the abdomen as it did not illustrate surrounding anatomical structures relevant in navigating to the kidney. But they indicated that their 3DP model to be beneficial for renal pelvis identification as it simultaneously illustrated renal pelvis and surrounding vasculature. In locating kidney stones, they only indicated that models provided some additional insights [26].

**Education. Patients' education.** Atalay et al have evaluated the influence of patient-specific 3DP pelvicalyceal system models on communicating information to patients before a percutaneous nephrolithotripsy. They have reported that all 5 patients included in the study demonstrated a significant improvement in their comprehension of basic kidney anatomy ( $p=0.017$ ), lithiasis position ( $p=0.02$ ), the planned procedure ( $p=0.017$ ), and in understanding the potential complications related to the surgery ( $p=0.015$ ). Their overall satisfaction with knowledge conservation have been also improved ( $p=0.02$ ) [36].

**Residents and experienced physicians.** Atalay et al have assessed the impact of pelvicalyceal models on residents' understanding of pelvicalyceal anatomy before the actual PCNL procedure, for 5 patients with complex unilateral nephrolithiasis. The residents were tasked to identify landmarks (number of anterior and posterior calyces, stones locations, most adequate calix entry access) first based on CT images only and then, using patient-specific models. The results have shown a statistically significant improvement in each one of these studied items, after the models' presentation. Participants considered models beneficial for procedures planning and agreed on their potential training support for complex interventions, combined with 2D images. According to the authors, the collaboration between urologists, radiologists and bioengineers was the crucial step for model creation [39]. Ghazi et al have validated an immersive simulation platform for PCNL. The Face, Content and Construct validation was performed by 15 participants, urologists and interventional radiologists (5 experts and 10 novices) who carried out all steps of a full-immersion simulation PCNL procedure in a hybrid operating room. Face (realism) and content (educational effectiveness) validity were both considered excellent by the participants. Construct validity has been also considered as 'very good' [17]. Turney et al have created a 3DP model of a collecting system to practice PCNL access. They have indicated the model facilitated the identification of posterior and anterior calyces and perception of their spatial orientation to renal pelvis when planning access. They also declared that a limited number of punctures (+20) could be performed on the model without any leakage of contrast. They suggested that such a custom-model training platform could be useful for planning complex procedures and be implemented in the training program [30].

**Renal transplantation.** Kusaka et al have reported their use of 3DP models for renal transplantation. They have highlighted the enhanced perception of the spatial relationship between anatomic structures and the ability to accurately perform procedure rehearsals. They have also pointed out the supportive role of models with surgical planning, as surgeons shared an identical understanding of anatomy, and in obtaining informed consent. Among the limits, they have indicated costs, imaging resolution and production time [29].

**Kidneys replacement.** Weng et al have used 3DP generic models to replace harvested organs in a deceased young adult due to cultural customs about body integrity. This solution helped the young adult's parents accept organ harvesting [16].

**Nuclear medicine.** Dullius et al have reported their production of both static and dynamic renal phantoms able to simulate normal renal function. The constructs demonstrated similar results for renal scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA to those of normal kidneys and renal obstruction context. They envisioned their use in clinical training for renal anomalies diagnosis [23].

#### **Pediatric population.**

Only 2 articles have discussed pediatric topics, the first one is a case report and the second one is an educational report.

**Renal tumor.** Giron-Vallejo et al have reported the use of 3DP models to support their management of a bilateral Wilms tumor in a 10-month-old infant [40]. They have explained their models depicted remaining healthy tissue which caused to alter their surgical strategy: performing a bilateral NSS instead of a left total nephrectomy and a right NSS based on 2D imaging alone. Also, they have indicated the model was a useful tool to communicate with the family and between the pediatric radiologist and surgeon. As limitations, they have reported the poor support for vascular dissection as meager vascular information was extracted from the imaging data. They have suggested future studies to assess the impact of 3DP renal tumor models on surgical procedures improvement and pediatric oncologic outcomes, and their capacity to facilitate the anticipations of frequent complications in NSS [40].

**Ureteropelvic junction obstruction.** Cheung et al have employed 3DP models to develop a low-cost pediatric pyeloplasty simulator platform. They tested the simulator with 24 pediatric urology fellows (novices) and 3 faculty members for a training course. Participants have been performed a right-side laparoscopic pyeloplasty on the model and a 5-0 VICRYL suture in 60 minutes. The model has consisted of a kidney, a replaceable dilated renal pelvis and a ureter with an obstructed ureteropelvic junction (UPJ), and an overlying peritoneum. The participants assigned a mean score (out of 5) between 3 and 4 for: Esthetic, Peritoneum, UPJ and Usability (use for personal skills training and teaching). Only the Overall feel criteria was score 2.82. The participants have reported the following limitations: the UPJ was easily torn, and the inaccurate wall thickness and the feature size were not realistic due to the printing material used. The authors have highlighted some advantages of 3DP in education: specific organ courses, simulation of multiple clinical situations, training with other specialties. They have envisioned to apply the same technology for other procedures, to make left-sided training possible, and to assess patients' outcome and surgical variables to develop a more solid validation of their teaching model [18].

**Discussion.** We attempted to highlight how 3DP might have impacted patients' outcomes and physicians' efficiency in urology so far. The results are encouraging since 3DP models were reported to be beneficial in each main reported studied field (surgery, education, ...) and in both adult and pediatric patients. In surgery, 3DP models provided operators with valuable spatial and tactile additional information on anatomic structures of interest, they seemed to improve procedures' efficiency and they facilitated multi-disciplinary decisions. In education, 3DP models tended to support patients' understanding of their respective conditions and the related procedures and risks; 3DP constructs appeared to be an aid for teaching medical students and training residents and confirmed physicians. Surgery and education are the two main fields explored, in other areas 3DP models were also reported to be beneficial for clinical incorporation. We highlighted some topics considered pertinent to the discussion.

First, in urology, CT and MRI are the sources of the most represented images as illustrated in Fig 1a. No teams indicated any issue about these modalities or any use of 3D US-derived kidney 3DP models. The relative recent incorporation of 3DP printing in nephrology can explain the absence of comments related to image data sources and their limits or unexplored potential. Also, urological teams involved in 3D printing might have directly worked on limitations reported by more experienced teams in other medical fields, reducing their learning curve with 3DP.

Second, segmentation is an operator-dependent process in which precision depends on the operator's knowledge of anatomy, his understanding of specialists' clinical demands, and his mastering of segmentation software. To this end, 2 studies involved a bioengineer to perform the image post-processing and 3DP [36, 37]. As the participation of a bioengineer to produce models was not systematic and as other teams expressed satisfaction with their models, we can cautiously argue that bioengineers, despite their knowledge of IT tools, can be replaced by other categories of operators. Radiologists seem to be the most appropriate to take the vacant seat. Indeed, they routinely process imaging data, possess anatomy and clinical knowledge and are used to collaborate with specialists and their specific terminology [2, 11]. With such a strong background, which bioengineers usually don't master at first, radiologists should not let this new technology escape. Some other teams relied on third-party companies for either or both segmentation and printing steps [2, 34, 35, 38]. This attitude might require financial resources that are not available to all. As the clinical incorporation of 3DP becomes more frequent and the printing stages are more standardized, we envision physicians (except radiologists) developing imaging post-processing skills. Such operators might involve fewer costs for the institution.

Third, as displayed in Fig 1b and 1d, Mimics (Materialize, Belgium), a commercial software, is the most used one to segment imaging data. Despite precise

models produced with this software, comparative studies, including the main imaging processing software, are mandatory to objectively evaluate the efficiency-cost balance of that software. Hence, research and clinical groups, especially those discovering this technology, would determine the most appropriate segmentation software to answer their local needs, based on their resources. especially novices with this technology.

As demonstrated in Fig 2a, many different printers have been used. Comparison studies, like those discussed above for segmentation software, assessing the quality-costs balance of printers are also required to support teams in their 3D printers selection and avoid unnecessary use of various printers for identical purposes. Material selection is crucial as it impacts both the cost and potential use of a printed model [6]. As no standardization exist, different categories of material can be used to print 3DP models. Objective studies assessing the frontier between constructs produced with basic material and those made with high-quality, and potentially expensive, materials are mandatory. Indeed, such studies can guide inexperienced teams in their selection of an appropriate material. Standardization of methods might be beneficial in reaching the best balance between the accuracy required and the cost, according to patients' condition complexity.

Fourth, as indicated in the 'Image processing' section and in Fig 2b, images post-processing and printing process can be cumbersome steps and represent a limitation for the incorporation of 3DP models in clinical routine [3]. A solution to this problem could be a dedicated person which could involve additional fees. As the technology evolves, steps might become automated reducing the duration of the whole process. Indeed, Sampogna et al indicated that they reduced their image processing time by acquiring radiological images with good quality and by using established segmentation protocol [27]. Similarly, Marconi et al reduced their image processing duration thanks to a solid image acquisition protocol [21].

All case reports involved pre-procedural constructs and only 1 study created a post-procedural model [24]. As imaging technology evolves, we might explore the possibility to print 2 pre-procedural models: one that

is a replica of the anatomy of interest and a second one illustrating the post-repair anatomy. Such post-operative models could guide the operative surgeon during the preoperative planning and the actual procedure as a physical visualization of the defined endpoint is available. Moreover, as surgical rehearsals are feasible on models, depending on their material properties, the perspective suggested can enhance the clinical experience of 3DP [3]. Komai et al proposed a similar option: they printed a kidney model with a removable tumor which they called '4D navigation'. This concept, which seems suited for tumoral mass, can be hardly applicable to all types of structural diseases. This possibility should be explored [28].

Fifth, a few studies demonstrated that 3DP models were more beneficial for patients 'education than conventional 2D imaging [28, 33, 36]. Larger scale studies should be undertaken to validate 3DP models as reliable communications tools. Such objective validation could support its clinical incorporation. The use of generic models should be compared to patient-specific models to highlight any difference in knowledge acquisition and retention, as generic models would involve fewer costs.

Knoedler et al have demonstrated the positive impact of 3DP models on the knowledge acquisition of medical students [35]. We envision anatomical 3DP models associated with conventional anatomy teaching to support students' learning process as physical replicas can be easily manipulated and even be brought home.

Atalay et al have highlighted the added-value of 3DP replicas for residents in urology as the simulation of clinical situations increases their confidence in their management skills [39]. 3DP offers an opportunity for clinical supervisors to teach residents in a very concrete manner the management of both frequent and rare conditions. Research groups could be created with the only purpose to promote and to develop skills training by involving 3D printing technology, like the Center for Research in Educational and Simulation Technologies (CREST) in endourology [41].

Finally, we gathered the main limitations encountered by the different teams in Table 2.

Table 2

### Reported limits of 3DP models use

High cost
Small cohorts
Time-consuming technology
No assessment of 3D model impact on renal function preservation
No objective assessment of 3DP model role as a teaching tool
No objective assessment of patient counseling improvement
No objective evaluation of 3D model impact on patients' understanding of disease and therapeutic plan
Retrospective studies

Table 2 continuation

No simulation possible due to the hard plastics material.
Lack of perinephric fat and realistic blood supply
Lacking renal vasculature and collecting system details
Only certain aspect of procedures suitable for simulation
Potential segmentation difficulties in endophytic tumours

The cost was marked as a limiting factor. As Gershman et al indicated only some elective cases should be managed with 3DP models, we envision criteria to determine eligible cases for which 3DP models could improve management efficiency and potentially patients' outcome [24]. These criteria could be established by experts, who would be experimented physicians accustomed to 3DP, and would consider local experience, disease gravity and patient's financial resources. Such standardization would allow better control of fees. As we discuss the cases eligibility, digital 3D reconstruction strength should also be considered and investigated. Christiansen et al have reported that a virtual 3D virtual model provided more important spatial information compared with other imaging modalities, 3DP models included, in treating complex kidney stones [26]. Establishing an objective frontier between 3D virtual models and the requirement of 3DP models is essential as time and money could be spared.

*Study limitation.* The present study is also not without limitation. Unfortunately, our review of the literature was not strengthened by any thorough statistical analysis due to the very restraint amount of available data and to their heterogeneity in terms of strength and settings. However, despite this valuable limitation, we attempted to illustrate our findings in a way that concerned physicians can easily capture what 3DP has to offer for renal disease management. We demonstrated its contribution to custom-made and personalized treatments for both pediatric and adult patients, and we showed how its use aided residents and confirmed physicians in improving their clinical efficiency.

*Future perspectives.* The attempt to integrate 3DP in nephrology and urology is relatively recent. We gathered the main suggestions for further developments in Table 3.

Table 3

### Future perspectives for 3DP models use

Objective validation of 3D printing impact on clinical routine by randomization
Objective assessment of 3D printing role in urological surgery
Objective assessment of 3D printing role in improving procedures performance
Objective assessment of the impact on patients' understanding and patients' outcomes
Objective validation of 3D model-based surgery training for residents
Larger case-control studies
Automated image segmentation
Refining image processing to increase delineation quality and resolution
Replacing high-quality and expensive 3D printers by low-cost printers
Use of materials mimicking human tissue facilitating procedures rehearsal

Larger scale studies are mandatory to validate 3DP models as clinical tools to facilitate disease management as well as educational tools for patients, medical trainees and experienced physicians [1]. Clear and well-defined segmentation and printing process protocols could reduce the duration and cost of the whole process and facilitate the clinical incorporation of 3DP [21, 27]. As virtual models can be exported as digital files, we envision virtual platforms that would facilitate sharing of those files and through them, advice and experience, like the National Institutes of Health 3D Print Exchange repository [11].

**Conclusions.** In the present study, we attempted to depict the actual clinical incorporation of 3D printing in urology. We exposed its reported impact in surgery, education and other fields. Objective validation, cost-quality balance and educational applications are some of the fields to investigate to facilitate the promotion of clinical incorporation of 3D-printed models. 3D-printed models of renal structures are possible and can aid and support disease management. Further studies are mandatory to validate their clinical relevance.

**Conflict of Interest Statement.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding Statement.** No funding received.

Authors' contributions. Both K.W. and R.O. contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and the writing of the manuscript.

## References:

- Manning TG, O'Brien JS, Christidis D, Perera M, Coles-Black J, Chuen J, Bolton DM, Lawrentschuk N. Three dimensional models in uro-oncology: a future built with additive fabrication. *World J Urol.* 2018;36(4):557-563. doi: 10.1007/s00345-018-2201-2.
- Marro A, Bandukwala T, Mak W. Three-Dimensional Printing and Medical Imaging: A Review of the Methods and Applications. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2016;45(1):2-9. doi:10.1067/j.cpradiol.2015.07.009
- Wake N, Chandarana H, Huang WC, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Application of anatomically accurate, patient-specific 3D printed models from MRI data in urological oncology. *Clin Radiol.* 2016;71(6):610-614. doi:10.1016/j.crad.2016.02.012.
- Colaco M, Igel DA, Atala A. The potential of 3D printing in urological research and patient care. *Nature Reviews Urology.* 2018;15(4):213-21. doi: 10.1038/nrurol.2018.6
- Li C, Cheung TF, Fan VC, Sin KM, Wong CW, Leung GK. Applications of Three-Dimensional Printing in Surgery. *Surg Innov.* 2017;24(1):82-88. doi:10.1177/1553350616681889
- Kim GB, Lee S, Kim H, Yang DH, Kim YH, Kyung YS, et al. Three-Dimensional Printing: Basic Principles and Applications in Medicine and Radiology. *Korean journal of radiology.* 17(2):182-97. doi: 10.3348/kjr.2016.17.2.182
- Özgür BC, Ayyıldız A. 3D printing in urology: Is it really promising? *Turkish Journal of Urology.* 2018;44(1):6-9. doi: 10.5152/tud.2018.20856
- Powers MK, Lee BR, Silberstein J. Three-dimensional printing of surgical anatomy. *Current Opinion in Urology.* 2016;26(3):283-8. doi: 10.1097/MOU.0000000000000274
- Youssef RF, Spradling K, Yoon R, et al. Applications of three-dimensional printing technology in urological practice. *BJU Int.* 2015;116(5):697-702. doi:10.1111/bju.13183
- Westerman ME, Matsumoto JM, Morris JM, Leibovich BC. Three-dimensional Printing for Renal Cancer and Surgical Planning. *European Urology Focus.* 2016;2(6):574-6. doi: 10.1016/j.euf.2016.12.009
- Ballard DH, Trace AP, Ali S, Hodgdon T, Zygmunt ME, DeBenedictis CM, et al. Clinical Applications of 3D Printing: Primer for Radiologists. *Academic Radiology.* 2018;25(1):52-65. doi: 10.1016/j.acra.2017.08.004
- Higgins JPT GSe. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <https://handbook-5-1.cochrane.org>.
- Dissemination. *CfRa.* Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Centre for Reviews and Dissemination; Layerthorpe, York, UK: 2009. 978-1-900640-47-3. [http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic\\_Reviews.pdf](http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf).
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- von Rundstedt FC, Scovell JM, Agrawal S, Zaneveld J, Link RE. Utility of patient-specific silicone renal models for planning and rehearsal of complex tumour resections prior to robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int.* 2017;119(4):598-604. doi:10.1111/bju.13712
- Weng JY, Wang CC, Chen PJ, Lim SW, Kuo JR. The Application of a Three-Dimensional Printed Product to Fill the Space After Organ Removal. *World Neurosurg.* 2017;107:1045.e17-1045.e19. doi:10.1016/j.wneu.2017.07.149
- Ghazi A, Campbell T, Melnyk R, Feng C, Andrusco A, Stone J, Erturk E. Validation of a Full-Immersion Simulation Platform for Percutaneous Nephrolithotomy Using Three-Dimensional Printing Technology. *J Endourol.* 2017 Dec;31(12):1314-1320. doi: 10.1089/end.2017.0366
- Cheung CL, Looi T, Lendvay TS, Drake JM, Farhat WA. Use of 3-dimensional printing technology and silicone modeling in surgical simulation: Development and face validation in pediatric laparoscopic pyeloplasty. *Journal of Surgical Education.* 2014;71(5):762-7. doi: 10.1016/j.jsurg.2014.03.001

19. Zhang Y, Ge HW, Li NC, Yu CF, Guo HF, Jin SH, et al. Evaluation of three-dimensional printing for laparoscopic partial nephrectomy of renal tumors: a preliminary report. *World Journal of Urology*. 2016;34(4):533-7. doi: 10.1007/s00345-015-1530-7
20. Libby RS, Silberstein JL. Physical Model of Clear-Cell Renal Carcinoma With Inferior Vena Cava Extension Created From a 3-Dimensional Printer to Aid in Surgical Resection: A Case Report. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(5):e867-e869. doi:10.1016/j.clgc.2017.04.025
21. Marconi S, Pugliese L, Botti M, Peri A, Cavazzi E, Latteri S, et al. Value of 3D printing for the comprehension of surgical anatomy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2017;31(10):4102-10.
22. Golab A, Słojewski M, Brykczynski M, Lukowiak M, Boehlke M, Matias D, et al. Three-Dimensional Printing as an Interdisciplinary Communication Tool: Preparing for Removal of a Giant Renal Tumor and Atrium Neoplastic Mass. *The heart surgery forum*. 2016;19(4):E185-E6. doi: 10.1532/hf.1500
23. Dullius M, Fonseca M, Botelho M, Cunha C, Souza D, editors. Three new renal simulators for use in nuclear medicine. *EPJ Web of Conferences*. 2014;66: 11010. doi: 10.1051/epj-conf/20146611010
24. Gershman B, Psutka SP, Matsumoto JM, King BF, Kawashima A, Morris JM, et al. Use of Personalized Printed 3-Dimensional Kidney Models for Simulation before Nephron Sparing Surgery: Methodology and Examples from a Case Series. *Urology Practice*. 2016;3(2):124-33. doi: 10.1016/j.urpr.2015.05.008
25. Wake N, Rude T, Kang SK, Stifelman MD, Borin JF, Sodickson DK, et al. 3D printed renal cancer models derived from MRI data: application in pre-surgical planning. *Abdominal Radiology*. 2017;42(5):1501-9. doi: 10.1007/s00261-016-1022-2
26. Christiansen AR, Shorti RM, Smith CD, Prows WC, Bishoff JT. Intraoperative utilization of advanced imaging modalities in a complex kidney stone case: a pilot case study. *World Journal of Urology*. 2018;36(5):733-43. doi: 10.1007/s00345-018-2260-4
27. Sampogna G, Pugliese R, Elli M, Vanzulli A, Forgiione A. Routine clinical application of virtual reality in abdominal surgery. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies*. 2017;26(3):135-43. doi: 10.1080/13645706.2016.1275016
28. Komai Y, Sugimoto M, Gotohda N, Matsubara N, Kobayashi T, Sakai Y, et al. Patient-specific 3-dimensional Printed Kidney Designed for 4D Surgical Navigation: A Novel Aid to Facilitate Minimally Invasive Off-clamp Partial Nephrectomy in Complex Tumor Cases. *Urology*. 2016;91:226-32. doi: 10.1016/j.urology.2015.11.060
29. Kusaka M, Sugimoto M, Fukami N, Sasaki H, Takenaka M, Anraku T, et al. Initial experience with a tailor-made simulation and navigation program using a 3-D printer model of kidney transplantation surgery. *Transplantation Proceedings*. 2015;47(3):596-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.12.045
30. Turney BW. A new model with an anatomically accurate human renal collecting system for training in fluoroscopy-guided percutaneous nephrolithotomy access. *Journal of Endourology*. 2014;28(3):360-3. doi: 10.1089/end.2013.0616
31. Golab A, Smektala T, Kaczmarek K, Stamirowski R, Hrab M, Słojewski M. Laparoscopic Partial Nephrectomy Supported by Training Involving Personalized Silicone Replica Poured in Three-Dimensional Printed Casting Mold. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2017;27(4):420-2. doi: 10.1089/lap.2016.0596
32. Golab A, Smektala T, Krolkowski M, Słojewski M. Percutaneous Nephrolithotomy Using an Individual 3-Dimensionally Printed Surgical Guide. *Urologia Internationalis*. 2016. doi: 10.1159/000446291
33. Bernhard JC, Isotani S, Matsugasumi T, Duddalwar V, Hung AJ, Suer E, et al. Personalized 3D printed model of kidney and tumor anatomy: a useful tool for patient education. *World Journal of Urology*. 2016;34(3):337-45. doi: 10.1007/s00345-015-1632-2
34. Maddox MM, Feibus A, Liu J, Wang J, Thomas R, Silberstein JL. 3D-printed soft-tissue physical models of renal malignancies for individualized surgical simulation: a feasibility study. *Journal of Robotic Surgery*. 2018;12(1):27-33. doi: 10.1007/s11701-017-0680-6
35. Knoedler M, Feibus AH, Lange A, Maddox MM, Ledet E, Thomas R, et al. Individualized physical 3-dimensional kidney tumor models constructed from 3-dimensional printers result in improved trainee anatomic understanding. *Urology*. 2015;85(6):1257-61. doi: 10.1016/j.urology.2015.02.053
36. Atalay HA, Canat HL, Ülker V, Alkan I, Özkuvanci Ü, Altunrende F. Impact of personalized three-dimensional (3D) printed pelvicalyceal system models on patient information in percutaneous nephrolithotripsy surgery: A pilot study. *International Braz J Urol*. 2017;43(3):470-5. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0441

37. *Porpiglia F, Bertolo R, Checcucci E, Amparore D, Autorino R, Dasgupta P, et al.* Development and validation of 3D printed virtual models for robot-assisted radical prostatectomy and partial nephrectomy: urologists' and patients' perception. *World Journal of Urology*. 2018;36(2):201-7. doi: 10.1007/s00345-017-2126-1
38. *Silberstein JL, Maddox MM, Dorsey P, Feibus A, Thomas R, Lee BR.* Physical models of renal malignancies using standard cross-sectional imaging and 3-dimensional printers: A pilot study. *Urology*. 2014;84(2):268-72. doi: 10.1016/j.urolgy.2014.03.042
39. *Atalay HA, Ülker V, Alkan U, Canat HL, zkuvancl U, Altunrende F.* Impact of Three-Dimensional Printed Pelvicaliceal System Models on Residents' Understanding of Pelvicaliceal System Anatomy before Percutaneous Nephrolithotripsy Surgery: A Pilot Study. *Journal of Endourology*. 2016;30(10):1132-7. doi: 10.1089/end.2016.0307
40. *Girón-Vallejo Ó, García-Calderón D, Ruiz-Pruneda R, Cabello-Laureano R, Doménech-Abellán E, Fuster-Soler JL, et al.* Three-dimensional printed model of bilateral Wilms tumor: A useful tool for planning nephron sparing surgery. *Pediatric Blood and Cancer*. 2018;65(4):PDF. doi: 10.1002/pbc.26894
41. *Sweet RM.* The CREST Simulation Development Process: Training the Next Generation. *J Endourol*. 2017;31(S1):S69-S75. doi:10.1089/end.2016.0613

## ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В “УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ”

У зв'язку з індексуванням журналу міжнародними пошуковими системами та підвищенням вимог до оформлення наукового матеріалу, редколегія формалізує вимоги до видання для ефективного розповсюдження матеріалів у світовій мережі Інтернет та приєднання до міжнародних наукових баз даних.

Правила для авторів складені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються у біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), які сформульовані Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors) та містяться на ресурсі ICMJE.org.

### ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

1. Точка зору
2. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги
3. Оригінальні наукові роботи
4. Школа нефролога
5. Редакційна інформація, інформація про наукові форуми, коментарі, рецензії, знаменні дати.

Перший розділ. В цьому розділі друкуються статті, які відображають точку зору на конкретну проблему автора чи авторів.

Другий розділ висвітлює можливі шляхи покращення організаційної складової діяльності нефрологічної служби в Україні на всіх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги та її економічний аналіз.

У третьому розділі розміщуються статті, які знайомлять з результатами оригінальних досліджень.

Розділ “Школа нефролога” друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

Останній розділ інформує про основні науково-практичні події, публікує рецензії, редакційну інформацію і т.п.

**Рукопис разом з дозволом на його використання направляється до редакції тільки в електронному варіанті через он-лайн систему, яка міститься на сайті журналу. У редакції здійснюється двостороннє сліпе (анонімність рецензента та автора) наукове рецензування і літературне редагування статей.**

**Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням**

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

До публікації приймаються оригінальні роботи, огляди літератури, лекції, короткі повідомлення, рекомендації практичним лікарям, опис випадків з практики, інформація про наукові форуми.

Редакція не приймає раніше опубліковані роботи або статті, прийняті до друку в інших виданнях.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами. Файл зі статтею представляти у форматі Microsoft Word (розширення \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

### ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
2. Назва статті англійською мовою;
3. Назва установи та організації, в якій працюють автори англійською мовою;
4. Резюме статті англійською мовою;
5. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) англійською мовою;
6. УДК;
7. Ініціали та прізвища авторів мовою, якою написана стаття;
8. Назва статті (мовою оригіналу);
9. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто (мовою статті);
10. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті;
11. Резюме мовою статті;
12. Текст статті;
13. Розкриття потенційних конфліктів інтересів;
14. Інформація про внесок кожного учасника;
15. Список використаних джерел під назвою «Література (References)», оформлений відповідно до стандарту Vancouver style;
16. Відомості про відповідального автора: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

**Формат тексту рукопису.** Текст статті друкується шрифтом Times New Roman, розмір 14 pt, з полуторним міжрядковим інтервалом. Відступи з кожного боку сторінки 2 см. На всі ілюстрації, графіки і таблиці мають бути посилання в тексті.

Виділення в тексті можна робити курсивом або напівжирним шрифтом, НЕ підкресленням. З тексту слід видалити всі перенесення, повторювані пропуски, зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word “знайти і замінити”).

Файл з текстом статті містить всю інформацію для публікації, у тому числі рисунки і таблиці після їх першого згадування.

**Структура рукопису** має відповідати наведеному шаблону (залежно від типу роботи).

**УДК** розміщується у верхньому лівому куті.

**Автори.** Прізвище авторів вказувати після ініціалів (**О. С. Іванов, С. І. Петров**), жирним шрифтом, мовою оригіналу та англійською мовою, вирівнювання за центром. ПІБ авторів англійською необхідно вказувати відповідно з закордонним паспортом, або як в раніше опублікованих зарубіжних журнальних статтях. Автори, які публікуються вперше і не мають закордонного паспорта, мають скористатися стандартом транслітерації КМУ—2010.

Багато додати посилання на власні офіційні інтернет сторінки автора(ів) (<https://.....>), Scopus ID, Researcher ID або ORCID ID для розміщення гіперпосилання на сайті журналу та pdf-версії статті.

**Назва статті** англійською мовою та мовою оригіналу розміщується за центром після прізвищ авторів жирним шрифтом («**Оцінка резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД СТ. та підходи до її збереження**»). Англійська назва має бути грамотною з точки зору англійської мови та повністю відповідати україно/російськомовній назві за змістом.

**Установа.** Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому реєстрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

**Реферат** (якщо робота оригінальна) має бути структурованим: мета, матеріали і методи, результати, висновки. Реферат має повністю відповідати змісту роботи, **обсяг тексту не менше 1 800 знаків** (з пропусками). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно, але з таким самим обсягом.

Англійська версія резюме статті за змістом і структурою (Aim, Methods, Results, Conclusions) повністю відповідає україно/російськомовній.

**Ключові слова.** Необхідно вказати ключові слова — від 3 до 10 для індексування статті в пошукових системах. Ключові слова повністю відповідають українською/російською та англійською мовою. Для вибору ключових слів англійською використовують тезаурус Національної медичної бібліотеки США (Medical Subject Headings — MeSH).

**Текст статті** (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки. **Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.**

#### **Розкриття потенційних конфліктів інтересів**

Автори повинні розкривати всі відносини або інтереси, які можуть мати прямий або потенційний вплив чи надати упередженість в роботі. Хоча автор, можливо, не відчуває, що існує який-небудь конфлікт, розкриття відносин і інтересів забезпечує більш повний і прозорий

процес, що призводить до точної і об'єктивної оцінки роботи.

Усвідомлення реального або передбачуваного конфлікту інтересів - це перспектива, на яку мають право читачі. Це не означає, що фінансові відносини з організацією, яка спонсорувала дослідження або компенсацію, отриману за консультативну роботу є недоречними.

Приклади потенційних конфліктів інтересів, які прямо або побічно пов'язані з дослідженням, можуть включати, але не обмежуються наступним:

- Наукові гранти від фінансових агентств (прохання надати дані про спонсора дослідження та номер гранту)
- Гонорари за виступи на симпозиумах
- Фінансова підтримка участі в симпозиумах
- Фінансова підтримка освітніх програм
- Зайнятість або консультації
- Підтримка з боку спонсора проекту
- Посада в консультативній раді або раді директорів або в інших відносинах управління
- Кілька філій
- Фінансові відносини, наприклад, пайову участь або інвестиційний інтерес
- Права інтелектуальної власності (наприклад, патенти, авторські права і роялті від таких прав)
- Утримання чоловіка і / або дітей, які можуть мати фінансовий інтерес до роботи

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті переконання, які можуть вплинути на ваше дослідження.

Відповідальний автор збирає форми розкриття конфлікту інтересів від усіх авторів. В авторській співпраці, де допускаються формальні угоди про представництво, для відповідного учасника досить підписати форму розкриття від імені всіх авторів.

#### **Приклади розкриття інформації**

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

Конфлікт інтересів: автор А отримав дослідні гранти від компанії А. Автор В отримав гонорар доповідача від компанії X і володіє акціями в компанії Y. Автор С є членом комітету Z.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

**Подяка.** Автори 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 ново-

го рядка під порядковим номером. Вимоги до оформлення 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 eTXT Антиплагіат <https://www.etxt.ru/antiplagiat>, що є необхідною умовою для передачі статті для подальшого рецензування. Рівень індивідуальності дослідження має бути не нижчий 80%.
2. Науковий стиль викладення матеріалу.
3. Тавтологію – повторювання у тексті.
4. Універсальність викладення матеріалу (читабельність). Текст статті має легко та просто сприйматися, не бути переобтяженим аббревіатурами, спеціальною вузькопрофільною термінологією або такою, що не набула міжнародної адаптації. Речення мають бути простими, лаконічними і нести завершений зміст.
5. Кількість посилань на статті та наукові матеріали з ідентифікатором DOI (не менше 80 %).
6. Відповідність вимогам видання.

### **ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:**

1. Використовують у реченнях «зайві» слова і вирази. Усього зайвого треба уникати. Керуйтеся правилом: «Якщо слово з речення можна викинути і при цьому зміст не втрачено – слово треба викинути». Це саме стосується і більших за обсягом фрагментів тексту.
2. Не вірно вказують одиниці виміру. Системні одиниці виміру системи СІ наводять без крапки (м, г, га, моль), а нестандартизовані одиниці – за скороченнями.

3. Треба розрізняти символи «—», «-» та «-». Перший із них у рукописах не використовують.
4. Більшість редакторських правок обумовлені невірним вживанням слів «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі».
5. У статтях не використовують вирази «на протязі» – заміняємо «протягом», «найбільш потужний» – «найпотужніший», «при» – «у разі» і т. п.
6. Зайве використання слова «було». Треба уникати слова «було»: без нього, зазвичай, зміст речення не зміниться.
7. Скорочення наукових термінів у статті треба звести до мінімуму.
8. Назви таблиць і рисунків (та примітки до них) повинні бути «вичерпними». Читач не повинен додатково перечитувати «Матеріал і методи досліджень» або назву роботи, щоб розібратися у змісті таблиці чи рисунка.
9. Статті найчастіше відхиляються редколегією через відсутність статистичного опрацювання первинних даних (загальні вимоги до фахових публікацій).
10. Не рекомендовано вживати в тексті пасивний залог: «проби відбиралися», замість цього – «проби відбирали»; «дослідження здійснювалися» – «дослідження здійснили».
11. Якщо виникають питання щодо оформлення чи представлення певних даних у статті – можна брати зразок останнього номеру журналу.
12. Відсутня можливість редагування рисунків, таблиці, 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.**