



# Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

2 (70)'2021

ISSN 2304-0238  
ISSN 2616-7352

## ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ/ PROBLEMS OF ORGANIZATION AND ECONOMICS OF NEPHROLOGICAL CARE

- АНАЛІЗ СТАНУ НАДАВАННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ  
ДОПОМОГИ ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ В УКРАЇНІ У 2020 РОЦІ  
М. О. Колесник, Н. І. Козлюк, О. О. Разважаєва, Україна ..... 3

## ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

- FABRY DISEASE: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE  
Ergün Parmaksız, Meral Meşe, Turkey ..... 13

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- PROGNOSTIC VALUE OF NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET  
TO LYMPHOCYTE RATIO FOR MORTALITY IN PATIENTS INFECTED WITH SARS-COV-2  
Öner Bozan, Bora Çekmen, Şeref Emre Atiş, Mehmet Taylan Koçer, Mücahit Şentürk,  
Edip Burak Karaaslan, Yavuzselim Koca, Mustafa Taner Yıldırım, Asım Kalkan, Turkey ..... 19

- MOLECULAR FACTORS PREDICTING STEROID RESISTANCE IN PEDIATRIC  
NEPHROTIC SYNDROME  
Burlaka Ie.A., Bagdasarova I.V., Ukraine ..... 32

- COVID-19 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ВД СТАДІЇ  
І.О. Дудар, Е.К. Красюк, А.Ю. Шимова, Є.М. Григор'єва, М.О. Маласаєв,  
О.В. Ференц, І.М. Шіфріс, В.М. Савчук, І.В. Буржинська, Ф.О. Пруський, Україна ..... 38

- PSYCHOLOGICAL IMPACT OF COVID-19 PANDEMIC ON NURSES:  
A QUALITATIVE STUDY  
Farzana Danial, Irfan Ullah Khattak, Pakistan ..... 48

- MORTALITY PREDICTORS IN ACUTE KIDNEY INJURY PATIENTS WHO UNDERWENT  
CONTINUOUS VENOVENOUS HEMODIAFILTRATION: A RETROSPECTIVE,  
SINGLE-CENTER STUDY  
Alper Alp, Nakan Akdam, Harun Akar, Yavuz Yeniçerioglu, Turkey ..... 56

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- INFECTIONS IN THE SOLID-ORGAN TRANSPLANT RECIPIENT  
Manal El Said, Saudi Arabia, Egypt ..... 64

- ГІПЕРУРИКЕМІЯ ТА ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК  
О.Л. Компанієць, Україна ..... 77

- ІСТОРІЯ ВИВЧЕННЯ ПАТОЛОГІЇ НИРОК У ДЗЕРКАЛІ НУМІЗМАТИКИ.  
ПОВІДОМЛЕННЯ З РОЗВИТОКУ УРОЛОГІЇ  
О.В. Syniachenko, М.О. Колесник, Н.М. Степанова, М.В. Єрмолаєва, Україна ..... 82

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ ..... 89

- З 80-РІЧНИМ ЮВІЛЕЄМ! ДОКТОРУ МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРУ ДРАННІКУ ГЕОРГІЮ  
МИКОЛАЙОВИЧУ – 80 РОКІВ ..... 92

- З 90-РІЧНИМ ЮВІЛЕЄМ! ДОКТОРУ МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРУ, АКАДЕМІКУ  
НАМН УКРАЇНИ ЛЮБОМИРУ АНТОНОВИЧУ ПИРОГУ – 90 РОКІВ. .... 94

- У СКОРБОТІ... СИНЯЧЕНКО ОЛЕГ ВОЛОДИМИРОВИЧ ..... 95

- ПОВІДОМЛЕННЯ ..... 96

# ГЕМОДІАЛІЗАТОРИ З ВИСОКОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТА

## **WEGO**

**WEGO – експерт з очищення крові**

Представник в Україні – ТОВ «Діалайф»,  
м. Білгород-Дністровський Одеської області,  
пров. Офіцерський, 2, тел.0484935761.

Виробник:

WEIHAI WEIGAO BLOOD PURIFICATION PRODUCTS CO, LTD.  
[www.wego-healthcare.com](http://www.wego-healthcare.com)





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

№ 2 (70) 2021

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 Драннік Георгій Миколайович Дряньська Вікторія Євгенівна Дудар Ірина Олексіївна Зуб Лілія Олексіївна Король Леся Вікторівна Лісовий Володимир Миколайович Майданнік Віталій Григорович	Мартинюк Лілія Петрівна Томіліна Наталя Аркадіївна Фоміна Світлана Петрівна Manoj Khokhar William G. Couser R.T. Krediet F.P. Schena Robert W. Schrier

**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 № 5 від 27.05.2021)

**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** 05.06.2021. **Підписано до друку** 17.06.2021  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 7,9. Замовлення № 170621

**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», 2021



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

№ 2 (70) 2021

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

Manoj Khokhar

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 № 5 from May 27, 2021).

**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** June 05, 2021. **Signed to print** June 17, 2021.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 7,9. Order № 170621

**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, 2021



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



## 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

M.O. Kolesnyk, N.I. Kozlyuk, O.O. Razvazhaeva

doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.01

### Analysis of the status of providing specialized medical and preventive care to nephrological patients in Ukraine in 2020

SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

#### Citation:

Kolesnyk MO, Kozlyuk NI, Razvazhaeva OO. Analysis of the status of providing specialized medical and preventive care to nephrological patients in Ukraine in 2020. Ukr J Nephrol Dial. 2021;2(70):3-12. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.01

**Abstract.** *Objective: rating evaluation of specialized medical and preventive care for renal patients in different regions of Ukraine and Kyiv in 2020 using the method of complex statistical coefficients.*

*Methods. The basis for rating determination was the analysis of the components of specialized medical care for nephrological patients.*

*The source of information was the data from the National Register of Patients with Chronic Kidney Disease and Patients with Acute Kidney Injury in 2020.*

*Results. The rating of the regions of Ukraine and Kyiv in terms of specialized medical and preventive care for nephrological patients in 2020 has been determined.*

*Conclusions: The status of specialized medical and preventive care for nephrological patients during 2020 has worsened in 13, in 5 remained unchanged, and only in 7 regions has improved.*

*It is necessary to plan at least a 3-year program of implementation of governmental and regional measures to improve specialized medical and preventive care for nephrological patients.*

**Keywords:** *rating, medical care, register, chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney allograft, acute kidney injury.*

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

© Kolesnyk M.O., Kozlyuk N.I., Razvazhaeva O.O., 2021.

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

#### Article history:

Received May 24, 2021

Received in revised form  
May 28, 2021

Accepted June 03, 2021



© Колесник М.О., Козлюк Н.І., Разважаєва О.О., 2021

УДК: 616.61:311.4(477)

М. О. Колесник, Н. І. Козлюк, О. О. Разважаєва

## Аналіз стану надання спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні у 2020 році

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

**Резюме.** *Мета роботи: рейтингова оцінка спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України та м. Києві у 2020 році, з використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів.*

*Методи.* Основною визначення рейтингу був порівняльний аналіз складових спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю (табл. 1).

*Джерелом інформації були дані Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок за 2020 рік.*

*Результати.* Визначений рейтинг областей України та м. Києва щодо спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю у 2020 році.

*Висновки:* Порівняно з 2019 роком (табл. 3) стан спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю протягом 2020 року погіршився у 13, покращився у 7 та залишився без змін у 5 областях держави. Необхідно запланувати щонайменше 3-річну програму імплементації державних та регіональних заходів для покращення спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю, яка ні за однією зі складових не відповідає середнім європейським характеристикам.

**Ключові слова:** рейтинг, медична допомога, реєстр, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантована нирка, гостре пошкодження нирок

**Вступ.** Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні є результатом аналізу організації та доступності нефрологічної допомоги, лікування хворих на хронічну хворобу нирок ВГД, лікування хворих на хронічну хворобу нирок ВПД, лікування хворих на хронічну хворобу нирок VT, лікування хворих з ГПН.

**Мета:** рейтингова оцінка спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України за 2020 рік з використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів.

**Матеріали та методи.** Використана методика «Рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України», яка опублікована в Українському журналі нефрології та діалізу №4 (48) 2015 року [1]. Джерелом інформації був Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок за 2020 [2].

**Результати дослідження.** Показники рейтингової оцінки спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю (табл. 1).

Колесник Микола Олексійович  
director@inephrology.kiev.ua

Таблиця 1

№ п/п	Показник	Одиниця виміру	Вплив на рейтинг
<b>I. Критерії організації та доступності спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю</b>			
1.	Відповідність структури організації медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю положенням наказу від 30 вересня 2003 року № 65/462 «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю» <a href="#">зі змінами і доповненнями, внесеними наказом АМН України, МОЗ України N 43/454 від 10 липня 2006 року, наказами НАМН України, МОЗ України N 39/420 від 20 травня 2010 року, N 84/608 від 22 вересня 2011 року, N 74/688 від 30 вересня 2014 року, N 45/540 від 25 серпня 2015 року</a>	відповідає/ не відповідає	стимулятор/ дестимулятор
2.	Кількість відділень нефрології та діалізу	на млн населення	стимулятор
3.	Кількість лікарів-нефрологів	на млн населення	стимулятор
4.	Кількість ГД машин	на млн населення	стимулятор
5.	Розповсюдженість ХХН	на млн населення	стимулятор
6.	Захворюваність на ГПН	на млн населення	стимулятор
<b>II. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД</b>			
1.	Кількість ГД-хворих (усього)	на млн населення	стимулятор
2.	Кількість ГД-хворих, які розпочали лікування у звітному році	на млн населення	стимулятор
3.	Кількість пацієнтів з артеріовенозною фістулою	%	стимулятор
4.	Кількість хворих, яким визначався eKt/v	%	стимулятор
5.	Кількість хворих з eKt/v > 1.2	%	стимулятор
6.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну 110-120	%	стимулятор
7.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну < 110	%	дестимулятор
8.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну > 120	%	дестимулятор
9.	Кількість хворих, які отримували ЕСЗ	%	стимулятор
10.	Кількість хворих, які отримували лікарські засоби заліза (ЛЗЗ) парентерально	%	стимулятор
11.	Кількість пацієнтів з альбуміном < 35.0 г/л	%	дестимулятор
12.	Кількість хворих з АТ < 140/90 перед ГД сесією	%	стимулятор
13.	Кількість хворих, яким визначали вміст фосфору сироватки	%	стимулятор
14.	Кількість хворих, у яких рівень фосфору > 1.45	%	дестимулятор
15.	Кількість хворих, яким визначали вміст кальцію сироватки	%	стимулятор
16.	Кількість хворих, у яких рівень кальцію < 2.1	%	дестимулятор

Продовження Таблиці 1

№ п/п	Показник	Одиниця виміру	Вплив на рейтинг
17.	Кількість хворих, у яких рівень кальцію > 2.54	%	дестимулятор
18.	Кількість хворих, яким визначали вміст паратиреоїдного гормону	%	стимулятор
19.	Кількість хворих, у яких рівень паратиреоїдного гормону < 150	%	дестимулятор
20.	Кількість хворих, у яких рівень паратиреоїдного гормону > 600	%	дестимулятор
21.	Кількість померлих протягом < 91 дня	%	дестимулятор
22.	Кількість померлих протягом ≥ 91 дня < 1 року	%	дестимулятор
23.	Кількість хворих інфікованих вірусом В, С або імунодефіциту	%	дестимулятор
24.	Кількість хворих інфікованих вірусом В, С або імунодефіциту, пролікованих протягом звітного року	%	дестимулятор
25.	Кількість хворих, які лікуються ГД більше 5 років	%	стимулятор
<b>III. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ПД</b>			
1.	Кількість ПД-хворих (усього)	на млн населення	стимулятор
2.	Кількість ПД-хворих, які розпочали лікування у звітному році	на млн населення	стимулятор
3.	Кількість хворих з АТ <140/90	%	стимулятор
4.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну 110-120	%	стимулятор
5.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну < 110	%	дестимулятор
6.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну > 120	%	дестимулятор
7.	Кількість хворих, яким визначався eKt/v	%	стимулятор
8.	Кількість хворих з eKt/v > 1.7	%	стимулятор
9.	Кількість хворих, яким досліджували вміст кальцію сироватки	%	стимулятор
10.	Кількість хворих, у яких рівень кальцію < 2.1	%	дестимулятор
11.	Кількість хворих, у яких рівень кальцію > 2.54	%	дестимулятор
12.	Кількість хворих, яким досліджували вміст фосфору сироватки	%	стимулятор
13.	Кількість хворих, у яких рівень фосфору > 1.45	%	дестимулятор
14.	Кількість хворих, які отримували лікарські засоби заліза (ЛЗЗ)	%	стимулятор
15.	Кількість хворих, які отримували ЕСЗ	%	стимулятор
16.	Кількість хворих, які лікуються понад 3 роки	%	стимулятор
17.	Кількість пацієнтів, які померли протягом < 91 дня	%	дестимулятор
18.	Кількість пацієнтів, які померли протягом ≥ 91 дня < 1 року	%	дестимулятор

Продовження Таблиці 1

№ п/п	Показник	Одиниця виміру	Вплив на рейтинг
19.	Смертність ПД хворих	%	дестимулятор
<b>IV. Хворі на ХХН VТ</b>			
1.	Кількість трансплантацій у звітному році	на млн населення	стимулятор
2.	Кількість хворих з функціонуючим трансплантатом	на млн населення	стимулятор
3.	Кількість хворих з порушеною функцією трансплантату	на млн населення	дестимулятор
4.	Кількість пацієнтів переведених на ГД	%	дестимулятор
5.	Кількість хворих, які втратили трансплантат	%	дестимулятор
6.	Смертність пацієнтів з ТН протягом року	%	дестимулятор
<b>V. Лікування хворих на ГПН</b>			
1.	Кількість пацієнтів з ГПН I-III ст.	на млн населення	стимулятор
2.	Кількість хворих лікованих методами ДНЗТ	на млн населення	стимулятор
3.	Забезпеченість населення України - усі види ДНЗТ	на млн населення	стимулятор
4.	Кількість пацієнтів на ГПН з повним одужанням	%	стимулятор
5.	Кількість пацієнтів на ГПН з частковим одужанням	%	стимулятор
6.	Кількість хворих на ГПН з переходом у ХХН V стадії	%	дестимулятор
7.	Смертність у відділенні реанімації та/або інтенсивної нефрології	%	дестимулятор
8.	Смертність хворих на ГПН в інших відділеннях	%	дестимулятор
9.	Кількість хворих на ГПН з необхідністю ДНЗТ після виписки	%	дестимулятор

Головний етап аналізу даних – це формування ознакової множини і таким чином, забезпечення інформаційної односпрямованості показників, встановлення логічного зв'язку між величиною ознак і узагальнюючим показником, визначення показників-стимуляторів і показників-дестимуляторів. Зв'язок між місцем у рейтингу і показником-стимулятором (наприклад, показник «забезпеченість лікарями-нефрологами» на млн населення

України) є прямим, оскільки чим більша кількість нефрологів, тим вищий рейтинг області. Інші показники мають зворотний зв'язок з рейтингом (наприклад, смертність чи втрата трансплантату), – і є дестимуляторами. В таблиці 1 цей етап поданий у графі «Вплив на рейтинг».

Показники складових спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні за 2020 рік подані у таблицях 2, 3.

Таблиця 2

Рейтингова оцінка нефрологічної допомоги в Україні за 2020 рік

Організація та доступність нефрологічної допомоги			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ПД			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок VТ			Лікування хворих з ГПН		
Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Івано-Франківська	17	1	Донецька	31	1	Харківська	18	1	Рівненська	6	1	Львівська	11
2	м. Київ	9	2	Херсонська	16	2	Закарпатська	17	2	Тернопільська	5	2	Рівненська	8
3	Волинська	8	3	Чернівецька	13	3	Волинська	16	3	Херсонська	4	3	Івано-Франківська	7
4	Закарпатська	7	4	Закарпатська	10	4	Херсонська	12	4	Волинська	3	4	Херсонська	5
4	Сумська	7	5	Івано-Франківська	8	4	м. Київ	12	4	Чернівецька	3	4	Хмельницька	5
5	Львівська	6	6	Вінницька	7	5	Чернівецька	10	5	Вінницька	1	5	Запорізька	4
5	Чернівецька	6	7	м. Київ	6	6	Запорізька	9	5	Закарпатська	1	6	Донецька	2
6	Запорізька	5	8	Чернівецька	1	7	Вінницька	6	5	Полтавська	1	6	Тернопільська	2
6	Хмельницька	5	9	Миколаївська	-1	7	Дніпропетровська	6	5	Хмельницька	1	6	Черкаська	2
7	Кіровоградська	4	10	Рівненська	-2	8	Тернопільська	4	5	Чернівецька	1	6	Чернівецька	2
7	Черкаська	4	10	Сумська	-2	9	Миколаївська	2	5	м. Київ	1	6	м. Київ	2
8	Одеська	2	10	Хмельницька	-2	9	Сумська	2	6	Київська	0	7	Кіровоградська	1
8	Тернопільська	2	10	Черкаська	-2	9	Черкаська	2	6	Харківська	0	7	Миколаївська	1
9	Житомирська	1	11	Волинська	-3	10	Рівненська	1	7	Кіровоградська	-1	8	Сумська	0
9	Миколаївська	1	12	Запорізька	-4	11	Львівська	0	7	Одеська	-1	9	Волинська	-1
10	Рівненська	0	12	Львівська	-4	11	Одеська	0	7	Сумська	-1	9	Житомирська	-1
11	Київська	-1	12	Полтавська	-4	12	Житомирська	-1	8	Дніпропетровська	-2	9	Чернівецька	-1
12	Вінницька	-3	13	Житомирська	-5	13	Івано-Франківська	-3	8	Донецька	-2	10	Вінницька	-3
12	Херсонська	-3	14	Дніпропетровська	-6	14	Хмельницька	-5	8	Черкаська	-2	10	Закарпатська	-3
13	Полтавська	-4	15	Тернопільська	-7	15	Луганська	-9	9	Житомирська	-4	10	Полтавська	-3
13	Чернівецька	-4	16	Харківська	-8	16	Київська	-14	9	Івано-Франківська	-4	11	Дніпропетровська	-5
14	Харківська	-5	17	Київська	-13	16	Полтавська	-14	9	Львівська	-4	11	Одеська	-5
15	Дніпропетровська	-6	18	Кіровоградська	-15	17	Донецька	-22	9	Миколаївська	-4	12	Київська	-9
16	Донецька	-11	18	Одеська	-15	17	Кіровоградська	-22	10	Запорізька	-12	12	Луганська	-9
17	Луганська	-14	19	Луганська	-19	17	Чернівецька	-22	11	Луганська	-15	12	Харківська	-9

Таблиця 3

## Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні у 2020 році

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Порівняно з 2019 роком
1	Херсонська	34	↑
2	Закарпатська	32	↑
3	м. Київ	30	↑
4	Івано-Франківська	25	↑
5	Волинська	23	±
6	Чернігівська	17	±
7	Рівненська	13	↓
8	Львівська	9	±
9	Вінницька	8	↑
10	Сумська	6	↑
10	Тернопільська	6	↓
11	Хмельницька	4	±
11	Черкаська	4	±
12	Запорізька	2	↑
13	Миколаївська	-1	↓
14	Донецька	-2	↓
15	Харківська	-4	↓
16	Чернівецька	-8	↓
17	Житомирська	-10	↓
18	Дніпропетровська	-13	↓
19	Одеська	-19	↓
20	Полтавська	-24	↓
21	Кіровоградська	-33	↓
22	Київська	-37	↓
23	Луганська	-66	↓

↑ - покращення

↓ - погіршення

± - без змін

Дані таблиці 2 демонструють суттєве коливання отриманих стандартизованих цифрових значень усіх 5 складових оцінки. Слід підкреслити, що значення менше «0» мають негативне стандартизоване значення, більше «0» - позитивне.

Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю подана у таблиці 3.

Порівняно з 2019 роком ситуація щодо надання спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю загалом погіршилась. У 13 областях держави рівень сумарної бальної оцінки знизився, у 5 – залишився без змін. Лише у 6 областях та м. Києві сумарна бальна оцінка підвищилась.

За величиною сумою інтегральних показників визначили Топ-3 області за кількістю лікарів-нефрологів (рис. 1), ГД-машин (рис. 2), хворих на

ХХН VГД або ПД (рис. 3, 4), хворих з функціонуючою трансплантованою ниркою (рис. 5) та пацієнтів з ГПН на млн. населення (рис. 6).

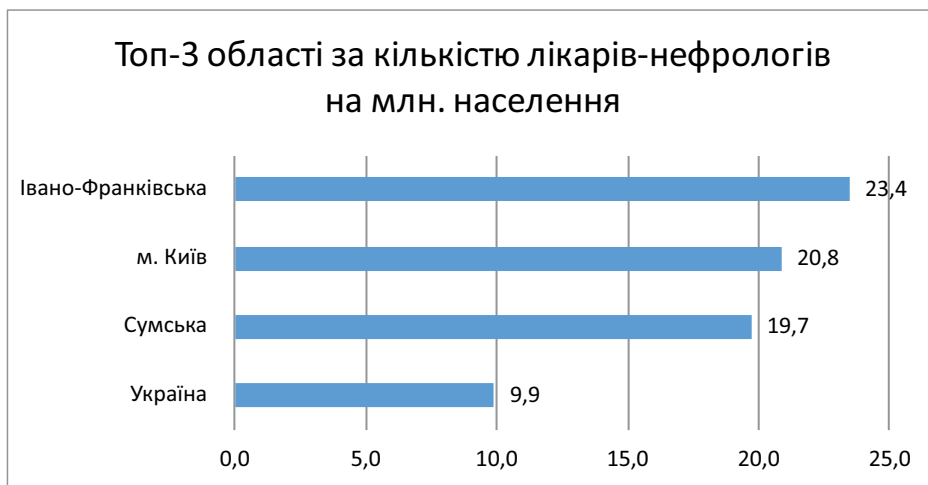


Рис. 1. Топ-3 області за кількістю лікарів-нефрологів.



Рис. 2. Топ-3 області за кількістю ГД-машин.



Рис. 3. Топ-3 області за кількістю хворих на ХХН VГД.



Рис. 4. Топ-3 області за кількістю хворих на ХХН V ПД.



Рис. 5. Топ-3 області за кількістю хворих на ХХР V Т.



Рис. 6. Топ-3 області за кількістю пацієнтів з ГПН.

**Висновки.** Порівняно з 2019 роком (табл. 3.) стан спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю протягом 2020 року погіршився у 13 областях держави! Лише у 6 областях і м.Києві він покращився, а у 5 – залишився без змін.

Необхідно запланувати щонайменше 3-річну програму імплементації державних та регіональних заходів для покращення спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю, ні одна зі складових якої не відповідає середнім показникам країн ЄС.

**Подяка.** Автори висловлюють глибоку вдячність усім координаторам регіональних реєстрів, завдяки високому професіоналізму та відповідальності яких створений національний реєстр за 2020 рік.

**Розкриття потенційних конфліктів інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**Колесник М. О.:** аналіз отриманих результатів,

**Козлюк Н. І.:** формування тексту роботи,

**Разважасва О.О.:** визначення сумарних показників та їх оцінка.

### Література (References):

---

1. *Kolesnyk M, Kozliuk N, Nikolaienko S, Stepanova N, Gonchar YuI, Zakon K.* Rating evaluation of specialized medical care by the patients nephrologic profile of the Ukraine province. *Ukr.J.Neph.Dial.* 2015; №4(48): 3-8. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(48\).2015.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(48).2015.04)
2. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. *Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2019 rik / uklad. NI Kozliuk, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy».* Kyiv; 2020.179 s. [In Ukrainian].



## 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

Ergün Parmaksız, Meral Meşe

doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.02

### Fabry disease: a single-center experience

University of Health Sciences, Kartal Dr Lütfi Kırdar Training Hospital, Istanbul, Turkey

### Citation:

Parmaksız E, Meşe M. Fabry disease: a single-center experience. Ukr J Nephrol Dial. 2021;2(70):13-18. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.02

**Abstract.** Fabry disease (FD) is an inborn X-linked lysosomal storage disorder resulting from  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal) activity deficiency in lysosomes. This results in the accumulation of particularly globotriaosylceramide (Gb3) within lysosomes in a wide variety of cells. This study aimed to analyze the clinical presentation, findings and family screenings of index cases, management and outcomes of FD patients in our center.

**Methods.** Data including demographic characteristics, personal history of comorbidities, laboratory findings at the time of diagnosis were recorded.  $\alpha$ -Gal activity was measured in all males and females as initial analysis. The cut-off trigger was determined as 1.2 mmol/L per hour. Mutation analysis was performed in males and females with decreased  $\alpha$ -Gal activity as a diagnostic assay. In addition, mutation analysis was performed change in females with normal  $\alpha$ -Gal providing they have clinical signs or family history for FD.

**Results.** The individuals from nine FD families were presented.

**Conclusion.** Screening for genetic diseases such as FD has crucial conclusions. The detection of FD in an index case leads to appropriate therapy for that patient. Family screening can be started and additional undiagnosed individuals can be detected.

**Key words:** Fabry disease,  $\alpha$ -galactosidase A, proteinuria.

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

© Parmaksız E., Meşe M., 2021.

Correspondence should be addressed to Ergün Parmaksız: [dregrnprmsz@hotmail.com](mailto:dregrnprmsz@hotmail.com)

### Article history:

Received June 9, 2020  
Received in revised form  
July 16, 2020  
Accepted July 19, 2020



© Пармаксиз Е., Меше М., 2020

УДК: 575.1:616-056.7]-07

Ергюн Пармаксиз, Мерал Меше

## Хвороба Фабрі: досвід одного центру

Університет наук про здоров'я, навчальний госпіталь ім. Карталя Лютфі Кірдара, Стамбул, Туреччина

**Резюме.** Хвороба Фабрі (ХФ) – це Х-зчеплена лізосомна хвороба накопичення, яка викликається мутаціями у гені *GAL A*, що призводять до недостатньої активності  $\alpha$ -галактозидази А, накопичення глікофінголіпідів та небезпечних для життя ускладнень. Метою цієї роботи було проаналізувати клінічну картину, наслідки та результати лікування хворих на ХФ у нашому центрі.

Дані, включаючи демографічну характеристику, анамнестичні дані щодо супутніх захворювань, лабораторні дані на момент встановлення діагнозу ХФ були проаналізовані та представлені. У якості діагностичного тесту використовували аналіз мутації гену  $\alpha$ -*GAL A* у чоловіків та жінок зі зниженою активністю  $\alpha$ -Gal. Крім того, аналізували мутації у жінок з нормальним  $\alpha$ -Gal, за умов наявності клінічних ознак або сімейного анамнезу ХФ.

У роботі представлено клінічну характеристику та результати сімейного скринінгу пацієнтів з ХФ.

**Ключові слова:** хвороба Фабрі,  $\alpha$ -галактозидаза А, протейнурія.

**Introduction.** Fabry disease (FD) is an inborn X-linked lysosomal storage disorder resulting from  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal) activity deficiency in lysosomes [1]. Several mutations in the *GLA* gene located in the position Xq22 may cause decreased  $\alpha$ -Gal activity. This results in the accumulation of particularly globotriaosylceramide (Gb3) within lysosomes in a wide variety of cells. Accumulation of Gb3 in the vascular endothelium leads to microvascular obstruction and ischemic tissue injury in various vital organs such as kidney, heart and nervous system [2, 3].

Variable enzymatic activity leads to a wide spectrum of clinical manifestations in hemizygous patients. Moreover, clinical manifestations of FD are highly heterogeneous depending on random X-chromosomal inactivation in females [4].

The estimated prevalence of FD in males ranges between 1/40000 and 1/117000 [5]. But the precise prevalence is unknown due to female carriers and males with the atypical disease. FD is known as a rare or orphan disease. However, a higher prevalence of FD was reported in specific populations such as patients with chronic kidney disease and/or left ventricular hypertrophy and/or stroke.

Leukocyte  $\alpha$ -Gal activity as the initial diagnostic assay is used in all males. Genetic mutation as an initial assay is recommended in females due to the fact that levels of  $\alpha$ -Gal A activity can overlap with levels found in controls.

Childhood intense and disabling neuropathic pain (acroparaesthesia), angiokeratomas, hypohidrosis, abdominal pain, postprandial diarrhea, corneal and len-

ticular opacities and mortal late complications as the involvement of kidneys, heart, and brain [6] are the clinical features of FD. Fabry nephropathy including podocyte injury, proteinuria, and Fanconi syndrome, might progress to end-stage renal disease throughout the fifth decade of life [7] before enzyme replacement therapy (ERT). Progression of kidney disease slows effectively with ERT in Fabry patients who are especially in the early stages of Fabry nephropathy [8].

On the other hand, most of the females involve delayed onset of symptoms and milder progression. However, some of them with X-chromosomal inactivation may present with severe clinical signs similar to those seen in classically affected male patients.

Earlier diagnosis and initiation of treatment would be expected to extend survival compared to the era before ERT [9].

In terms of treatment, the main goal is to replace the missing or deficient enzyme (alpha-galactosidase A, or  $\alpha$ -Gal). Patients, especially at an early phase of the disease, may get significant clinical benefits from enzyme replacement therapy (ERT), such as beneficial effects on the heart, kidneys, pain, and quality of life [10].

**This study aimed** to analyze the clinical presentation, findings and family screenings of index cases, management and outcomes of FD patients in our center.

**Materials and Methods.** Study design. Hospital records were evaluated retrospectively from 2006 to 2019. That was a case series observational study, population-based with design close to analytic historical cohort study (particularly longitudinal).

**Data collection.** Data including demographic findings (age, gender), personal history of comorbidities (chronic kidney disease, diabetes mellitus, systemic hypertension), laboratory findings (serum urea, creatinine, glucose, sodium, potassium, albumin, hemoglobin, white blood cell, platelet counts) at the time of diagnosis were recorded.

Ergün Parmaksız  
drergnprmsz@hotmail.com

Table 1

**Questionnaire for patients with suspected FD**

Acroparesthesia	
Telangiectasia, angiokeratoma	
Heat, exercise intolerance	
Hypo- or hyperhidrosis	
Mouth dryness	
Stroke history	
Hearing impairment	
Frequent abdominal pain, Diarrhea	

The urine sample was also evaluated. Proteinuria is defined as the presence of proteinuria which is discovered by the use of a dipstick during urinalysis. If proteinuria was detected, 24-hour urine sample was collected to find the degree of proteinuria. Normal range proteinuria was defined as proteinuria below 150 mg/day. Microscopic hematuria is defined as the excretion of more than two red blood cells per high-power field in a centrifuged urine specimen.

**Diagnostic Tools.** A-Gal activity was measured in all males and females as initial analysis. Since there might be false-positive results with dried blood sample (DBS) [11], we used the cut-off trigger as 1.2 mmol/L per hour. This cut-off point was determined from the ROC testing by the Archimed Life Science laboratory in the center.

In our families, sequence analysis was used as molecular testing method. Mutation analysis was performed in males and females with decreased  $\alpha$  – Gal activity as a diagnostic assay. In addition, mutation analysis was performed in females with normal  $\alpha$ -Gal providing they have clinical signs or family history of FD. However, we diagnosed FD with low  $\alpha$ -Gal activity and clinical signs in some patients without genetic tests due to some technical problems in the laboratory during that period. In addition, enzyme activity and clinical signs had been used for diagnosis in some other patients before the introduction of mutations commercially to the clinic. Standard questions were used to collect data on patients with suspected FD (Table 1).

In addition, cardiological, ophthalmological, ear and neurologic examinations of these patients were performed by specialists. Index case was defined as the first identified case in a group of related cases of FD. Relatives of index cases were observed according to the procedure.

FD patients with/without ERT were followed up periodically in our outpatient clinic for one to five years.

**Results.** A total of 56 (38 female/18 male) individuals were evaluated. The cut-off trigger was 1.2 mmol/L per hour for DBS. Thirty-eight (20 female and 18 male) individuals had low  $\alpha$ -Gal activity. We performed mutation analysis for these 30 patients. In addition, we did the mutation analysis for 18 females who had any symptoms without low  $\alpha$ -Gal activity. We detected mutation in 35 (22 female and 13 male) patients. We diagnosed Fabry disease in 8 symptomatic patients with low  $\alpha$ -Gal activity before the introduction of mutations commercially to clinicians. The ratio of FD was 76.7%.

The individuals' characteristics in each FD family are presented below.

**Family 1:**

**R.U.**, a 56-year-old man, the index case, was the father of the family. He was screened during the maintenance hemodialysis program and c[427G>A] [P.[A143T] mutation was detected. In terms of his family screening, mutation at the same locus was detected in both his spouse (consanguineous marriage) and is children. Family pedigree is shown in Figure 1.

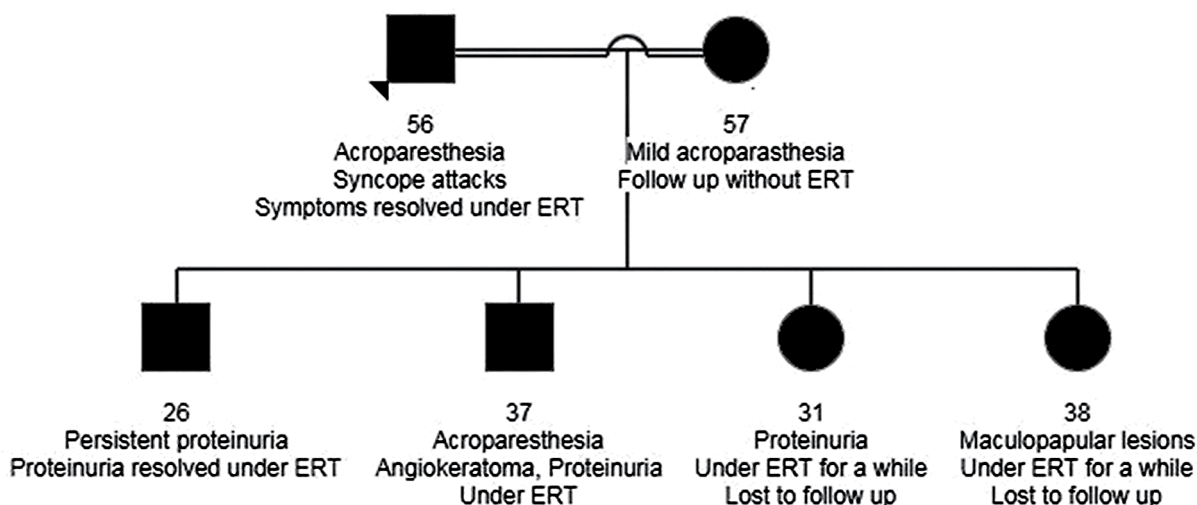


Fig. 1. Pedigree of the family with ages of the members.



**Discussion.** FD is one of the most seen lysosomal storage disorders. It can affect a broad range of vital organs such as kidneys, heart, and brain. However, the disease was always overlooked by clinicians due to non-specific symptoms and lack of awareness among clinicians. Therefore, FD is usually diagnosed approximately with a delay of 20 years [13].

There is no cure for this disease. However, ERT with the early diagnosis may prevent Gb3 accumulation before impairment of vital organs. Therefore, detection of the index cases may lead us to find undiagnosed patients by family screenings.

The mean endogamy ratio in Turkey is 23.2% regarding the data published in 2017 by the Turkish Statistical Institute [14]. 43 from 71 family members were affected in the study of Yalin et al [15]. Therefore, we tried to screen family members of index cases as much as we can. However, in terms of social facts of our country, some family members especially male individuals refused to be screened due to concerns and ignorance of genetic diseases. Parallel to this, some of the patients gave up treatment and lost to follow up. In addition, we could not initiate ERT to four individuals due to social security problems.

Our second family was one of the interesting families in our data in terms of endogamy. All of these family members married their relatives. Only one family member married a non-relative individual.

Regarding twenty three screened family members for Fabry disease, we detect mutation in 12 (52,1%) individuals.

In addition, we could not screen at least half of the family members due to concerns about genetic diseases. Therefore, the ratio of FD would be possibly higher if we could complete all the screenings of the family members.

Regarding the third family, S.S. was far relative to the index case (see Fig 2). She had proteinuria, acroparasthesia and multiple sclerosis symptoms. ERT could not be initiated to her due to normal enzyme levels with lack of mutation. We believe that there are still unknown unique mutations in our country due to high endogamy rates. Since ERT is very expensive, we did not have a chance to give at least one dose of treatment in order to see a response without health insurance.

Our fourth and fifth families had low enzyme activity with nephrologic manifestations of FD despite the

presence of detected any mutation. ERT gradually improved their symptoms. The molecular genetic testing method used in FD is either sequence analysis or gene-targeted deletion/duplication analysis. The proportion of probands with a pathogenic variant detectable by sequence analysis is 95%. Identification of gene-targeted deletions/duplications by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) could be used if the previous method is failed [16]. In our families, sequence analysis was used as molecular testing method. Therefore, we might miss some pathogenic variants detectable by just gene-targeted deletion/duplication analysis.

FD may affect vital organ systems including the central nervous system. The risk of developing neuropsychiatric symptoms is increased in FD [17]. Regarding members of the fifth family, one of them had mental problems possibly due to FD. Her symptoms gradually resolved after the introduction of ERT.

Inactivation of the X gene is random as mentioned in the Lyon hypothesis, therefore in some women, severe disease may be seen [18]. In our clinic, we detected female individuals with persistent proteinuria and/or chronic kidney disease in line with this data.

Diagnosis of FD is typically confirmed by biochemical and/or molecular genetic testing. Over a thousand mutations in the GLA gene have been identified [19, 20]. However, enzyme activity had been used for diagnosis before the introduction of mutations commercially. Therefore, we diagnosed FD with just low enzyme activity and clinical signs and then started treatment in some families.

**Conclusions.** Screening for genetic diseases such as FD has crucial conclusions. First, the detection of FD in an index case leads to appropriate therapy for that patient. Second, family screening can be started and additional undiagnosed individuals can be detected. Third, genetic counseling can be provided to those patients and the transmission of the disease from generation to generation may be prevented by prenatal screening.

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

#### Authors Contributions.

**Ergün Parmaksız:** Writing the manuscript, data collection and research management;

**Meral Meşe:** Data collection and clinical data analysis.

#### References:

1. *Kint JA.* Fabry's disease: alpha. galactosidase deficiency. *Science* 1970;167(3922):1268-9. doi: 10.1126/science.167.3922.1268.
2. *Germain DP.* Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30.
3. *Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Pinto A, Licata G.* Anderson Fabry disease: A multi-organ disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19: 5974–96. doi: 10.2174/13816128113199990352.
4. *Maier EM, Osterrieder S, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M, Roscher AA, Muntau AC.* Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2006; 95: 30-38. doi: 10.1080/08035320600618809.
5. *Zarate YA, Hopkin RJ.* Fabry's disease. *Lancet.* 2008; 372: 1427–35. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5.

6. *Pastores GM, Thadhani R.* Advances in the management of Anderson. Fabry disease: enzyme replacement therapy. *Expert Op in Biol Ther* 2002; 2: 325-33. doi: 10.1517/14712598.2.3.325.
7. *Porsch DB, Nunes AC, Milani V, Rossato LB, Mattos CB, Tsao M, et al.* Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. *Ren Fail* 2008;30: 825–30. doi: 10.1080/08860220802353777.
8. *Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M. et al.* End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 769–75). doi: 10.1093/ndt/gfp554. Epub 2009 Oct 21.
9. *Waldek S, Patel M, Banikazemi M. et al.* Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009;11: 790-6. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb.
10. *Lidove O, West ML, Pintos.Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, PariniR, Carvalho LR, Kampmann C, Pastores GM, Mehta A.* Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease – a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med.* 2010 Nov;12(11):668.79. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f13b75.
11. *Finsterer J, Stöllberger C, Voigtländer T.* Comparison of two tests for serum alpha-galactosidase in non neuromuscular left ventricular hypertrabeculation/concompaction. *Jpn Heart J* 2004;45:179-81. doi: 10.1536/jhj.45.179.
12. *Lenders M, Weidemann F, Kurschat C. et al.* Alpha-Galactosidase A p.A143T, a non-Fabry disease-causing variant. *Orphanet J Rare Dis* 2016 May 4;11(1):54. doi: 10.1186/s13023-016-0441-z.
13. *Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, Rolfs A, Rivera A, Waldek S, Germain DP.* Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010 Sep;103(9):641.59. doi: 10.1093/qjmed/hcq117. Epub 2010 Jul21.
14. Turkish Statistical Institute database. Endogamy ratio in Turkey. [Internet]. Available from: [www.tuik.gov.tr/](http://www.tuik.gov.tr/) (cited July 15, 2018).
15. *Yahn SF, Eren N, Sinangil A, Yilmaz VT, et al.* Fabry Disease Prevalence in Renal Replacement Therapy in Turkey. *Nephron.* 2019 Feb 8;142(1):26-33. doi: 10.1159/000496620.
16. *Mehta A, Hughes DA.* Fabry Disease. 2002 Aug 5 [Updated 2017 Jan 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>
17. *Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G,* editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
18. *Lyon MF.* Gene action in the X. chromosome of the mouse (*Mus musculus L.*). *Nature* 1961; 190: 372-3. doi: 10.1038/190372a0.
19. *Saito S, Ohno K, Sakuraba H.* Fabry-database.org: database of the clinical phenotypes, genotypes and mutant  $\alpha$ -galactosidase A structures in Fabry disease. *J Hum Genet.* 2011 Jun; 56(6):467-8. doi: 10.1038/jhg.2011.31.
20. *Altarescu G, Beerl R, Eiges R, Epsztejn.LitmanS, Eldar. Geva T, Elstein D, et al:* Prevention of lysosomal storage diseases and derivation of mutant stem cell lines by preimplantation genetic diagnosis. *Mol Biol Int* 2012; 2012: 797342. doi: 10.1155/2012/797342.



# 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

Oner Bozan<sup>1</sup>, Bora Çekmen<sup>2</sup>, Seref Emre Atiş<sup>3</sup>, Mehmet Taylan Kocer<sup>1</sup>, Mücahit Senturk<sup>1</sup>, Edip Burak Karaaslan<sup>1</sup>, Yavuzselim Koca<sup>1</sup>, Mustafa Taner Yıldırım<sup>4</sup>, Asim Kalkan<sup>1</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.03

## Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for mortality in patients infected with SARS-CoV-2

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Prof. Dr. Cemil Taicioğlu City Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Karabük University, Faculty of Medicine, Karabük, Turkey

<sup>3</sup>Mersin City Hospital, Mersin, Turkey

<sup>4</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Prof. Dr. Cemil Taicioğlu City Hospital, Istanbul, Turkey

## Citation:

Bozan O, Çekmen B, Atiş SE, Kocer MT, Senturk M, Karaaslan EB, Koca Ya, Yıldırım MT, Kalkan A. The effect of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio on prognosis in patients with SARS-CoV2. Ukr J Nephrol Dial. 2021;2(70):19-31. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.03

**Abstract.** The COVID-19 pandemic, which originated in China and spread all over the world, continues to be a significant public health crisis. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) are valuable parameters that can be evaluated in routine blood tests and provide information about the inflammation in many diseases.

This study aimed to evaluate the effect of NLR and PLR on mortality.

**Methods.** Our cross-sectional cohort study included patients who were hospitalized due to COVID-19 with positive polymerase chain reaction test results and patients whose test results were negative at the time of the first admission to the hospital, but whose computed tomography imaging was suspicious for COVID-19 and test results were found to be positive in repeated tests during their hospitalization. Prognosis of the hospitalization outcomes was investigated and discharge, hospital admission, intensive care unit (ICU) admission, and mortality data during the 30 days were recorded and the relationship between these parameters was evaluated.

**Results.** The mean age of the patients was  $57.5 \pm 16.7$  years. Cough was the most common symptom and was present in over half of patients. Almost one-third of patients (27.1%) had at least three symptoms at presentation. Both increased levels of NLR and PLR were observed to significantly predict the mortality of patients with COVID-19 ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ , respectively). Sensitivity and specificity were 65.2% and 80.4% for NLR (AUC: 0.767, cut-off  $> 5.49$ ) and 43.5% and 81.9% for PLR, respectively (AUC: 0.622, cut-off  $> 228.13$ ).

**Conclusions.** The present study has concluded that NLR and PLR are effective mortality predictors in patients infected with SARS-CoV-2.

**Key words:** COVID-19, hospital mortality, neutrophil to lymphocyte ratio, prognostic factors, platelet to lymphocyte ratio.

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

© Bozan O., Çekmen B., Atiş S. E., Kocer M. T., Senturk M., Karaaslan E. B., Koca Ya., Yıldırım M. T., Kalkan A., 2021.

Correspondence should be addressed to Öner BOZAN: [onerbozan@gmail.com](mailto:onerbozan@gmail.com)

## Article history:

Received December 5, 2020

Received in revised form

February 25, 2021

Accepted February 26, 2021



© Бозан О., Чекмен Б., Атіш С. Е., Кочер М. Т., Сентурк М., Карааслан Е. Б., Коца Я., Йільдирмак М. Т., Калкан А., 2021.

УДК: 616.155.2/3:[616.988.7:578.834]-037

Онер Бозан<sup>1</sup>, Бора Чекмен<sup>2</sup>, Сереф Емре Атіш<sup>3</sup>, Мехмет Тайлан Кочер<sup>1</sup>, Мюкахіт Сентурк<sup>1</sup>,  
Едіп Бурак Карааслан<sup>1</sup>, Явузселім Коца<sup>1</sup>, Мустафа Танер Йільдирмак<sup>4</sup>, Асим Калкан<sup>1</sup>

## Значення співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів та співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів у прогнозуванні смертності хворих інфікованих SARS-CoV2

<sup>1</sup>Міська лікарня ім. проф. Джеміл Ташчиоглу, відділення екстреної медицини, Стамбул, Туреччина

<sup>2</sup>Університет Карабюк, медичний факультет, Карабюк, Туреччина

<sup>3</sup>Мерсінська міська лікарня, Мерсін, Туреччина

<sup>4</sup>Міська лікарня ім. проф. Д-р Джеміл Ташчиоглу, відділення інфекційних хвороб та клінічної мікробіології, Стамбул, Туреччина

**Резюме.** Пандемія COVID-19, яка виникла в Китаї та поширилась в усьому світу, залишається значним тягарем в галузі охорони здоров'я. Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (СНЛ) та співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (СТЛ) – діагностичні маркери, які можна оцінити за допомогою загального аналізу крові та надати інформацію щодо наявності запального процесу.

Наше дослідження мало на меті оцінити значення співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів та співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів у прогнозуванні смертності хворих інфікованих SARS-CoV2.

**Методи.** До поперечного когортного дослідження включено пацієнтів, інфікованих SARS-CoV2, які мали позитивний результат ПЛР тесту і пацієнти, результати яких були негативними під час першого звернення до лікарні, але візуалізація комп'ютерної томографії була підозрілою на COVID-19 та мали позитивний ПЛР тест під час повторного звернення або госпіталізації. Оцінювали результати лікування та смертність протягом 30 днів після підтвердження діагнозу COVID-19.

**Результати.** Середній вік пацієнтів становив  $57,5 \pm 16,7$  року. Кашель був найпоширенішим симптомом і був у більш ніж половини пацієнтів. Майже у третини пацієнтів (27,1%) були принаймні три симптоми під час госпіталізації. Визначено, що підвищення як СНЛ, так і СТЛ є маркерами смертності пацієнтів із COVID-19 ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ , відповідно). Чутливість та специфічність тестів становила 65,2% й 80,4% для СНЛ (AUC: 0,767, граничне значення  $> 5,49$ ) та 43,5% й 81,9% для СТЛ (AUC: 0,622, граничне значення  $> 228,13$ ).

**Висновки.** СНЛ та СТЛ є ефективними маркерами для прогнозування клінічного перебігу та смертності у пацієнтів інфікованих SARS-CoV2.

**Ключові слова:** COVID-19, госпітальна смертність, співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, прогностичний маркер, співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів

**Introduction.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first identified in the Wuhan city of China in December 2019. The COVID-19 pandemic, which originated in China and spread all over the world within a very short period of time, continues to be a significant public health crisis [1]. According to data published by the Republic of Turkey Ministry of Health on September 22, 2020, a total of 306,302 patients were diagnosed with COVID-19 throughout Turkey and 7,639 patients died due to the pandemic [2]. Supportive and empirical treatment is given to the patients, but there is no specific treatment and vaccine yet. Identifying the risk factors affecting the clinical course of the disease is of great im-

portance in determining the treatment approach to be applied and predicting the prognosis of the disease [3].

Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) are valuable parameters that can be evaluated in routine blood tests and provide information about the inflammation in many diseases including cerebral hemorrhage, acute pulmonary embolism, venous thromboembolism, and subarachnoid hemorrhage [4, 5, 6]. In the study, the mean NLR in healthy people was  $1.70 \pm 0.70$  (Range: 8.38, Min: 0.23, Max: 8.61) and the mean PLR was  $117.05 \pm 47.73$  (Range: 93.60, Min: 19.11, Max: 1598.77) [7]. A recent study on COVID-19 has shown that patients with high NLR have a worse prognosis [8]. In other similar studies, higher PLR values have been shown to be associated with an increase in length of stay in the hospital. Studies have shown that these two parameters have important effects in predicting hospitalization and prognosis [9].

Öner Bozan

onerbozan@gmail.com

**This study aimed** to investigate the prognostic value of NLR and PLR in mortality among patients with COVID-19 infection who applied to the pandemic hospital in the early pandemic period and were hospitalized.

**Materials and Methods.** This cross-sectional cohort study was approved by the ethics committee of the hospital where the study was conducted (48670771-514.10-209). The study included patients aged 18 years and above, who were diagnosed with COVID-19 between 11.03.2020, the date when the first case was identified in Turkey, and 26.04.2020. According to the national guide published by the Ministry of Health, the diagnoses of the patients were made based on the examination of the swab sample taken from the upper or lower respiratory tract of the patients by PCR. Those whose PCR result was positive were diagnosed with COVID-19. Patients whose test results were negative at the time of the first admission to the hospital, but whose computed tomography imaging was suspicious for COVID-19 and test results were found to be positive in repeated tests during their hospitalization were also included in the study.

The patients with missing information in their files, those who did not apply to the emergency department but were referred by an external center, and those who did not have complete blood count results were excluded from the study. Leukocyte, neutrophil counts, and hemoglobin values in admission day, length of stay in the hospital, the reason for going to the hospital, patients comorbidities (total number of comorbidities), and demographic data of the patients with SARS-CoV-2, which were obtained from the hospital information system, were recorded by emergency physicians in the Case Form created via Google Forms.

Prognosis of the hospitalization outcomes was investigated and discharge, hospital admission, intensive care unit (ICU) admission, and mortality data during the 30-day period were recorded. The patients were divided into two groups as the deceased and surviving patients according to their clinical outcomes. Our primary outcome was the effects of NLR and PLR values

on 30-day mortality, and the secondary outcome was to detect common signs and symptoms in admission day in COVID-19 patients.

**Statistical Analysis.** The Kolmogorov Smirnov and the Shapiro–Wilk test as well as graphical methods (skewness, kurtosis, histogram, Q-Q plot, and box-plot) were used to check the normality assumptions of the data. Normally distributed variables were presented as mean  $\pm$  standard deviation, whereas non-normally distributed variables were given as a median and interquartile range. Categorical variables were presented as numbers and percentages. The Independent Samples t-test was used for normally distributed numerical variables, and the Mann-Whitney U test for non-normally distributed variables when comparing two groups based on the patient outcome, the setting, and NLR levels. To compare the categorical variables, the Chi-square test or Fisher's exact test was used according to the expected values in any of the cells of a contingency table were below 5.

Independent predictors of mortality were investigated with univariate and multivariate logistic regression models. Both clinically important and statistically significant variables in univariate analysis were selected to be included in the multivariate models. However, if the variables showed a strong correlation with each other, only one of them was included in the model. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to examine the relationship between mortality and PLR and NLR. The method proposed by DeLong et al. was used for calculating the area under ROC curves (AUCs) [10].

Jamovi project (Version 1.2.24) and JASP (Version 0.13.1) were used to analyze the data of the study. A p-value  $<0.05$  was accepted as statistically significant.

**Results. Baseline characteristics of the whole study group.** Overall, 772 patients (48.4% females) whose test was positive during hospitalization, were included in the study. Table 1 shows the patients' demographic data, admission symptoms, clinical outcomes, and some laboratory findings of the patients. The mean age of the patients was  $57.5 \pm 16.7$  years (range 19-98 years).

Table 1

**The patients' demographic data, admission symptoms, survival status, and laboratory values of the entire study cohort**

	n (%) / Mean $\pm$ SD	Median [IQR]
Age	57.5 $\pm$ 16.7	58.0 [19.0- 98.0]
Sex (%)		
Male	398 (51.6)	
Female	374 (48.4)	
Comorbidities		
Hypertension (%)	276 (35.8)	
Diabetes Mellitus (%)	213 (27.6)	
Malignancy (%)	33 (4.3)	
Asthma (%)	47 (6.1)	

Continuation of Table 1

	<b>n (%) / Mean ± SD</b>	<b>Median [IQR]</b>
Coronary artery disease (%)	93 (12.0)	
Cerebrovascular disease (%)	27 (3.5)	
Chronic kidney disease (%)	56 (7.3)	
Chronic liver disease (%)	8 (1.0)	
Chronic obstructive pulmonary disease (%)	36 (4.7)	
Number of comorbidities		
<3	671 (86.9)	
≥3	101 (13.1)	
Symptoms at admission		
Fever (%)	266 (34.5)	
Cough (%)	459 (59.5)	
Shortness of breath (%)	285 (36.9)	
Myalgia and muscle pain (%)	280 (36.3)	
Loss of appetite (%)	29 (3.8)	
Headache (%)	53 (6.9)	
Diarrhea (%)	36 (4.7)	
Nausea and vomiting (%)	69 (8.9)	
Abdominal pain (%)	13 (1.7)	
Chest pain (%)	13 (1.7)	
Taste-odor loss (%)	10 (1.3)	
Sore throat (%)	17 (2.2)	
Number of symptoms (median [IQR])	2.0 [1.0, 3.0]	
Number of symptoms (%)		
<3	563 (72.9)	
≥3	209 (27.1)	
Survival status (%)		
Survived	680 (88.1)	
Deceased	92 (11.9)	
Hospitalization Setting (%)		
Ward	671 (86.9)	
Ward-to-Intensive care unit	77 (10.0)	
Intensive care unit	24 (3.1)	
Length of Stay in hospital (days)	10.6 ± 7.5	9.0 [0.0- 60.0]
Length of Stay in Intensive care unit (days)	1.4 ± 5.0	0.0 [0.0- 50.0]
Laboratory parameters		
White blood cell count (103/μL)	6.9 ± 3.7	
Hemoglobin (g/dL)	125.7 ± 21.6	127.5 [115.0-139.0]
Neutrophil count (103/μL)	5.1 ± 3.4	4.2 [3.2-6.1]
Lymphocyte count (103/μL)	1.4 ± 1.4	1.2 [0.9- 1.6]
Platelet count (103/μL)	200.0 ± 81.5	188.5 [148.5-236.0]
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	6.2 ± 5.78	3.4 [2.3-5.5]
Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)	180.8 ± 115.3	153.0 [108.1-209.1]

Min: Minimum, Max: Maximum, SD: Standard Deviation

Cough was the most common symptom and was present in over half of patients. Almost one-third of patients (27.1%) had at least three symptoms at presentation.

Comparison of the patient characteristics according to the hospitalization setting. According to the hospitalization setting, patients' demographic data and some laboratory values of patients are shown in Table 2.

Table 2

**Comparison of the patients' demographic data and some laboratory values of the ward, ward-to-ICU, and ICU patients**

	Setting		P-value
	Ward (n=671)	Ward-to-ICU and ICU (n=101)	
Age, mean $\pm$ SD	56.3 $\pm$ 16.9	65.6 $\pm$ 12.9	<0.001*
Sex (%)			
Male	337 (50.2)	61 (60.4)	0.072**
Female	334 (49.8)	40 (39.6)	
Comorbidities			
Hypertension (%)	222 (33.1)	54 (53.5)	<0.001**
Diabetes Mellitus (%)	168 (25.0)	45 (44.6)	<0.001**
Malignancy (%)	27 (4.0)	6 (5.9)	0.424**
Asthma (%)	43 (6.4)	4 (4.0)	0.462**
Coronary artery disease (%)	68 (10.1)	25 (24.8)	<0.001**
Cerebrovascular disease (%)	18 (2.7)	9 (8.9)	0.005**
Chronic kidney disease (%)	41 (6.1)	15 (14.9)	0.003**
Chronic liver disease (%)	7 (1.0)	1 (1.0)	0.999**
COPD (%)	24 (3.6)	12 (11.9)	0.001**
Number of comorbidities $\geq$ 3	70 (10.4)	31 (30.7)	<0.001**
Symptoms on admission			
Fever (%)	232 (34.6)	34 (33.7)	0.946**
Cough (%)	414 (61.7)	45 (44.6)	0.002**
Shortness of breath (%)	228 (34.0)	57 (56.4)	<0.001**
Myalgia and muscle pain (%)	257 (38.3)	23 (22.8)	0.004**
Loss of appetite (%)	25 (3.7)	4 (4.0)	0.784**
Headache (%)	52 (7.7)	1 (1.0)	0.022**
Diarrhea (%)	30 (4.5)	6 (5.9)	0.454**
Nausea and vomiting (%)	59 (8.8)	10 (9.9)	0.86**
Abdominal pain (%)	10 (1.5)	3 (3.0)	0.236**
Chest pain (%)	11 (1.6)	2 (2.0)	0.683**
Taste-odor loss (%)	10 (1.5)	0 (0.0)	0.375**
Sore throat (%)	15 (2.2)	2 (2.0)	0.999**
Laboratory parameters			
White blood cell count (103/ $\mu$ L), mean $\pm$ SD	6.5 $\pm$ 2.9	9.5 $\pm$ 6.4	<0.001*
Hemoglobin (g/dL), mean $\pm$ SD	126.1 $\pm$ 21.4	123.5 $\pm$ 22.3	0.284*
Neutrophil count (103/ $\mu$ L)	4.0 [3.1- 5.7]	5.8 [4.1- 8.6]	<0.001***
Lymphocyte count (103/ $\mu$ L)	1.2 [0.9- 1.7]	0.9 [0.7- 1.4]	<0.001***
Platelet count (103/ $\mu$ L)	190.0 [151.0- 234.5]	182.0 [132.0- 246.0]	0.469***
NLR	3.2 [2.2-5.0]	6.2 [3.7-9.9]	<0.001***
PLR	151.3 [107.7-200.0]	175.2 [114.5-273.1]	0.008***

*COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, ICU: Intensive care unit, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio*

\* Independent samples t-test was used. Descriptive statistics were presented as mean  $\pm$  standard deviation for numerical variables.

\*\* Pearson Chi-squared or Fisher Exact test was used. Descriptive statistics were presented as number (%).

\*\*\* Mann-Whitney U test was used. Descriptive statistics were given as median [IQR]. IQR: Interquartile range

Bold p-values were accepted as statistically significant ( $p < 0,05$ ). IQR: Interquartile range, SD: Standard deviation

Ward-ICU and ICU patients were significantly older than ward patients and had more comorbidities. Hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cerebrovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) were significantly more frequent in ward-ICU and ICU patients than in ward patients. While cough, myalgia and muscle pain, and headache were significantly more common in ward patients than in ward-ICU and ICU patients, only shortness of breath was more common in Ward-ICU and ICU patients. In addition, NLR and PLR were significantly higher in Ward-ICU and ICU patients compared with ward patients.

**Comparison of patient characteristics according to the survival status.** Patients' demographic data and laboratory values of patients who died and survived are exhibited in **table 3**. The deceased patients were older than the discharge patients. Both numbers of comorbidities and frequency of HT, DM, CAD, CVD, CKD, and COPD were higher in deceased patients than in discharge patients. Cough, myalgia and muscle pain, and headache were more common in the survived patients than in the deceased patients, whereas shortness of breath was more common in the deceased group. NLR and PLR were significantly higher in the deceased than in the survived patients (Table 3).

Table 3

**Comparison of the patients' demographic data and some laboratory values between the survived and deceased patients**

	Outcomes		p-value
	Survived (n=680)	Deceased (n=92)	
Age, mean $\pm$ SD	56.0 $\pm$ 16.7	68.5 $\pm$ 11.6	<0.001*
Sex (%)			
Male	343 (50.4)	55 (59.8)	0.116**
Female	337 (49.6)	37 (40.2)	
Comorbidities			
Hypertension (%)	227 (33.4)	49 (53.3)	<0.001**
Diabetes Mellitus (%)	176 (25.9)	37 (40.2)	0.006**
Malignancy (%)	27 (4.0)	6 (6.5)	0.268**
Asthma (%)	43 (6.3)	4 (4.3)	0.609**
Coronary artery disease (%)	72 (10.6)	21 (22.8)	0.001**
Cerebrovascular disease (%)	17 (2.5)	10 (10.9)	0.001**
Chronic kidney disease (%)	42 (6.2)	14 (15.2)	0.003**
Chronic liver disease (%)	7 (1.0)	1 (1.1)	0.999**
COPD (%)	26 (3.8)	10 (10.9)	0.006**
Number of comorbidities $\geq$ 3	74 (10.9)	27 (29.3)	<0.001**
Symptoms on admission			
Fever (%)	236 (34.7)	30 (32.6)	0.779**
Cough (%)	419 (61.6)	40 (43.5)	0.001**
Shortness of breath (%)	233 (34.3)	52 (56.5)	<0.001**
Myalgia and muscle pain (%)	257 (37.8)	23 (25.0)	0.023**
Loss of appetite (%)	27 (4.0)	2 (2.2)	0.563**
Headache (%)	52 (7.6)	1 (1.1)	0.034**
Diarrhea (%)	30 (4.4)	6 (6.5)	0.424**
Nausea and vomiting (%)	60 (8.8)	9 (9.8)	0.914**
Abdominal pain (%)	11 (1.6)	2 (2.2)	0.661**
Chest pain (%)	11 (1.6)	2 (2.2)	0.661**
Taste-odor loss (%)	10 (1.5)	0 (0.0)	0.618**
Sore throat (%)	16 (2.4)	1 (1.1)	0.709**

Continuation of Table 3

	Outcomes		p-value
	Survived (n=680)	Deceased (n=92)	
Laboratory parameters			
White blood cell count (x103/ $\mu$ L) , mean $\pm$ SD	6.5 $\pm$ 3.0	9.6 $\pm$ 6.4	<0.001*
Hemoglobin (g/dL) , mean $\pm$ SD	126.1 $\pm$ 21.3	122.7 $\pm$ 22.9	0.175*
Neutrophil count (x103/ $\mu$ L)	4.0 [3.1- 5.7]	6.1 [4.4- 9.2]	<0.001***
Lymphocyte count (x103/ $\mu$ L)	1.2 [0.9- 1.7]	0.9 [0.6- 1.3]	<0.001***
Platelet count (x103/ $\mu$ L)	189.5 [151.0- 236.2]	181.5 [137.2- 230.0]	0.396***
NLR	3.2 [2.2- 5.0]	6.6 [4.3- 11.4]	<0.001***
PLR	150.7 [106.8- 200.0]	188.9 [129.1- 321.9]	<0.001***

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio

\* Independent samples t-test was used. Descriptive statistics were presented as mean  $\pm$  standard deviation for numerical variables.

\*\* Pearson Chi-squared or Fisher Exact test was used. Descriptive statistics were presented as numbers (%).

\*\*\* Mann-Whitney U test was used. Descriptive statistics were given as median [IQR]. IQR: Interquartile range

Bold p-values were accepted as statistically significant ( $p < 0,05$ ). IQR: Interquartile range, SD: Standard deviation

**Comparison of patient characteristics according to the NLR groups (below and above median).** According to the median of the NLR value, the patients were divided into two groups, and these two groups were compared with respect to comorbidities, symptoms, and laboratory findings (Table 4).

Table 4

**Comparison of the patient groups according to the NLR groups determined by the median value of NLR in terms of patients demographic data and laboratory values**

	NLR Groups		p-value
	Patients with NLR below median value ( $\leq 3.38$ ) (n=384)	Patients with NLR over median value ( $> 3.38$ ) (n=383)	
Age, mean $\pm$ SD	54.3 $\pm$ 16.2	60.9 $\pm$ 16.5	<0.001*
Sex (%)			
Male	164 (42.7)	231 (60.3)	<0.001**
Female	220 (57.3)	152 (39.7)	
Comorbidities			
Hypertension (%)	119 (31.0)	157 (41.0)	0.005**
Diabetes Mellitus (%)	99 (25.8)	113 (29.5)	0.284**
Malignancy (%)	12 (3.1)	21 (5.5)	0.152**
Asthma (%)	24 (6.2)	23 (6.0)	0.999**
Coronary artery disease (%)	37 (9.6)	56 (14.6)	0.045**
Cerebrovascular disease (%)	9 (2.3)	18 (4.7)	0.115**
Chronic kidney disease (%)	22 (5.7)	34 (8.9)	0.124**
Chronic liver disease (%)	4 (1.0)	4 (1.0)	0.999**
COPD (%)	9 (2.3)	26 (6.8)	0.005**
Number of comorbidities			
<3	344 (89.6)	322 (84.1)	0.032**
$\geq 3$	40 (10.4)	61 (15.9)	0.032**

Continuation of Table 4

	NLR Groups		p-value
	Patients with NLR below median value ( $\leq 3.38$ ) (n=384)	Patients with NLR over median value ( $> 3.38$ ) (n=383)	
<b>Symptoms on admission</b>			
Fever (%)	139 (36.2)	125 (32.6)	0.336**
Cough (%)	234 (60.9)	222 (58.0)	0.444**
Shortness of breath (%)	123 (32.0)	160 (41.8)	0.006**
Myalgia and muscle pain (%)	144 (37.5)	135 (35.2)	0.567**
Loss of appetite (%)	18 (4.7)	11 (2.9)	0.259**
Headache (%)	37 (9.6)	15 (3.9)	0.003**
Diarrhea (%)	19 (4.9)	17 (4.4)	0.871**
Nausea and vomiting (%)	35 (9.1)	33 (8.6)	0.908**
Abdominal pain (%)	7 (1.8)	6 (1.6)	0.999**
Chest pain (%)	9 (2.3)	3 (0.8)	0.147**
Taste-odor loss (%)	6 (1.6)	4 (1.0)	0.752**
Sore throat (%)	11 (2.9)	6 (1.6)	0.329**
Number of symptoms on admission	2.0 [1.0- 3.0]	2.0 [1.0- 3.0]	0.190***
<b>Number of symptoms (%)</b>			
<3	274 (71.4)	286 (74.7)	0.340**
$\geq 3$	110 (28.6)	97 (25.3)	
Length of hospital stay (days)	8.0 [5.0- 12.0]	10.0 [6.0- 14.0]	0.004***
<b>Laboratory parameters</b>			
White blood cell count (x103/ $\mu$ L), mean $\pm$ SD	5.8 $\pm$ 2.4	8.1 $\pm$ 4.3	<0.001*
Hemoglobin (g/dL), mean $\pm$ SD	127.7 $\pm$ 16.7	125.3 $\pm$ 21.1	0.083*
Neutrophil count (x103/ $\mu$ L)	3.4 [2.5, 4.2]	5.7 [4.2, 7.7]	<0.001***
Lymphocyte count (x103/ $\mu$ L)	1.5 [1.2- 2.0]	0.9 [0.7- 1.2]	<0.001***
Platelet count (x103/ $\mu$ L)	186.0 [152.0- 228.2]	191.0 [147.0- 245.5]	0.295***
PLR	119.3 [94.3- 155.1]	195.9 [150.0- 276.1]	<0.001***

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, ICU: intensive care unit, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio

\* Independent samples t-test was used. Descriptive statistics were presented as mean  $\pm$  standard deviation for numerical variables.

\*\* Pearson Chi-squared or Fisher Exact test was used. Descriptive statistics were presented as numbers (%).

\*\*\*Mann-Whitney U test was used. Descriptive statistics were given as median [IQR]. IQR: Interquartile range

Bold p-values were accepted as statistically significant ( $p < 0.05$ ). IQR: Interquartile range, SD: Standard deviation

Patients with NLR over the median value were older than patients with NLR below the median value. While male gender was more frequent with patients with NLR over the median value, women were more common in patients with NLR below the median value. Length of hospital stay was longer, and the number of comorbidities, frequency of HT, and CAD were higher in patients with NLR over the median value. While shortness of breath was more frequent in patients with NLR over the median value, the headache was more

frequent in patients with NLR below the median value. Moreover, PLR was significantly higher in patients with NLR over the median value than in patients with NLR below the median value.

ROC analysis to determine performance characteristics of NLR and PLR to predict mortality.

The sensitivity and specificity values for NLR and PLR to predict the mortality of the COVID-19 patients are shown Fig. 1.

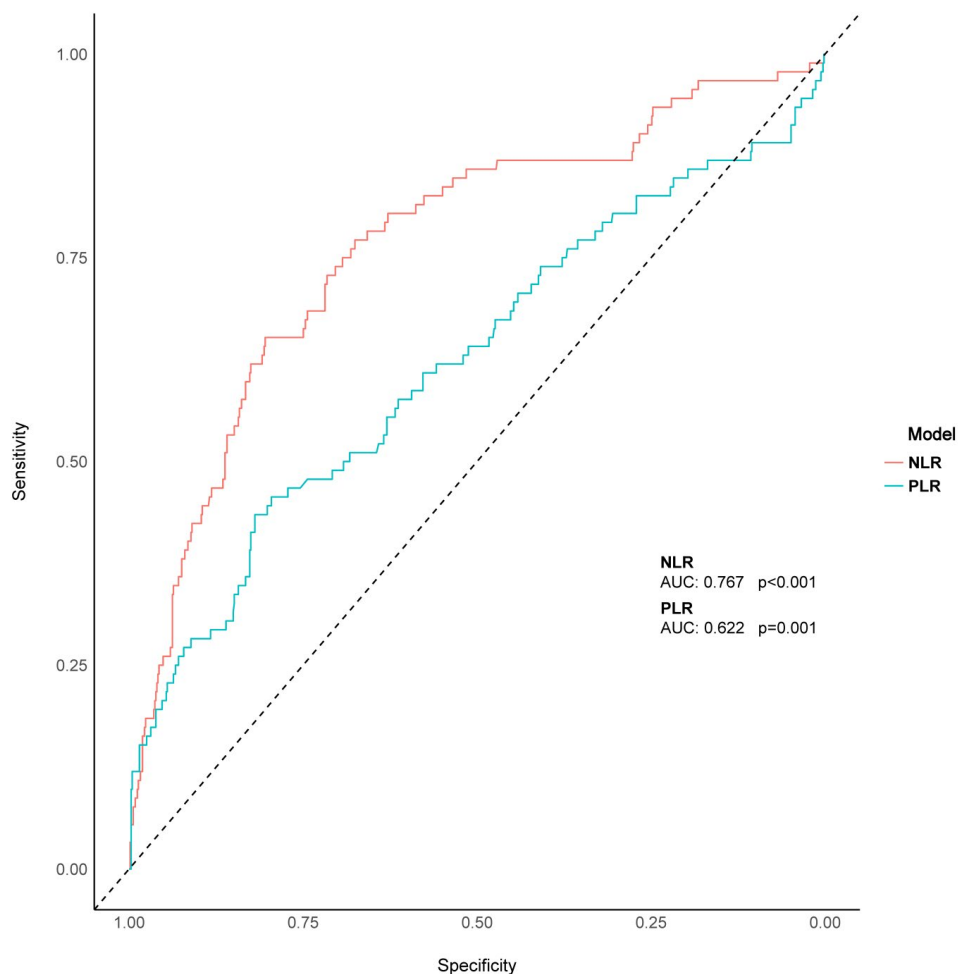


Fig. 1. ROC curves for NLR and PLR in the prediction of the mortality (with the area under the curve for NLR=0.767, and PLR=0.622) in the COVID-19 patients (n=772)

Both NLR and PLR significantly predicted the mortality of the COVID-19 patients ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ , respectively). NLR with a cut-off value  $> 5.49$  predicted the 30-day mortality in hospitalized patients with PCR+ with a sensitivity of 80.44% and

specificity of 65.2% (AUC 0.767,  $p < 0.001$ ). PLR with a cut-off value of  $> 228.13$  predicted the 30-day mortality in hospitalized patients with PCR+ with a specificity of 81.9% and sensitivity of 43.5% (AUC 0.622,  $p = 0.001$ ) (Table 5).

Table 5

**ROC analysis showing performance characteristics of NLR and PLR at given cut-off values to predict the mortality**

	AUC	Sensitivity	Specificity	Cut-off	%95 CI	P-value
NLR	0.767	65.22	80.44	$> 5.49$	0.736- 0.797	$< 0,001$
PLR	0.622	43.48	81.93	$> 228.13$	0.586- 0.656	0,001

AUC: Area Under the Curve, CI: Confidence Interval, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)

**Univariate and multivariate logistic regression analyses to determine the independent predictors of mortality.** To determine the independent predictors of outcomes of COVID-19 patients, logistic regression analysis was performed (Table 6). Variables that statistically significant in univariate logistic regression

were included in the multivariate logistic regression model. In multivariate analysis, age, white blood cell count, and PLR (OR: 1.04, 1.15, and 1.00, respectively) were found as independent associates of mortality.

Table 6

## The results of the univariate and multivariate logistic regression analyses

	Univariate LR		Multiple LR	
	Crude OR [95%CI]	Crude P-value	Adj. OR [95%CI]	Adj. P-value
Age	1.05 [1.04-1.07]	< 0.001	1.04 [1.02-1.06]	< 0.001
Hypertension	2.27 [1.47-3.53]	< 0.001	1.19 [0.69-2.04]	0.528
Diabetes mellitus	1.93 [1.23-3.02]	0.004	1.36 [0.80-2.31]	0.253
Coronary artery disease	2.50 [1.45-4.31]	< 0.001	1.31 [0.71-2.44]	0.390
Chronic kidney disease	2.73 [1.42-5.22]	0.002	1.30 [0.62-2.71]	0.485
White blood cell count	1.19 [1.12-1.25]	< 0.001	1.15 [1.08-1.22]	< 0.001
PLR	1.00 [1.00-1.01]	< 0.001	1.00 [1.00-1.00]	0.002
NLR	1.00 [1.00-1.01]	0.337	-	-
Lymphocyte count (x10 <sup>3</sup> /μL)	1.23 [1.16-1.31]	< 0.001	-	-
Platelet count (x10 <sup>3</sup> /μL)	0.96 [0.77-1.18]	0.686	-	-

Dependent variable: Mortality, Adj.: Adjusted, CI: Confidence Interval, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, LR: Logistic Regression, OR: Odds Ratio, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio

Discussion. Neutrophils and lymphocytes have been shown to affect the immune system and the pathogenesis of many diseases. [11] It has been suggested that neutrophil levels reflect the inflammatory state during the progression of the disease, while lymphocyte levels represent the immune responses [12]. It has been observed that SARS-CoV-2 infection can cause a decrease in T lymphocyte counts and worsen the prognosis of the disease [13]. Inflammation caused by lymphocytes in the lungs of patients with SARS-CoV-2 pneumonia was shown in autopsy examinations [14]. In addition, there are studies showing that lymphocytes cause cytokine storm or immune hyperactivation. We think that it may be caused by an inflammatory response in patients with SARS-CoV-2 infection.

Platelets play an important role in coagulation, angiogenesis, immunity, and inflammation [15]. During SARS infection, a decrease in platelet production and an increase in consumption were observed. Endothelial damage during viral infection and mechanical ventilation, thrombocyte aggregation, pulmonary thrombogenesis, and megakaryocyte reduction were thought to be effective causes of this decrease. In addition, thrombocytopenia can be seen as a result of the coronavirus suppressing hematopoietic cells or bone marrow [16].

The NLR, a well-known marker of systemic inflammation and infection, has been studied as a predictor of outcomes in many infections, including pneumonia. In these studies, it was found that lymphopenia was detected in most of the infected patients when laboratory tests were evaluated and that infection-related biomarker levels elevated and as a result, NLR and PLR increased [10, 17-19]. Similar to the present study, these rates were higher in the group of patients who were admitted to the ICU and those who died compared to patients with COVID-19 who were hospitalized in the

service [20, 21]. These results show that both NLR and PLR can be used as prognostic markers.

High NLR and PLR values during hospitalization were found to significantly increase the number of deaths from any cause. In a cohort study of 61 patients, the NLR was reported to be the most beneficial prognostic factor influencing prognosis in severe COVID-19 cases [22]. The neutrophil count may be correlated with inflammation in patients with COVID-19. Increased neutrophil count indicates the severity of the disease. Furthermore, a decrease in lymphocyte count can predict damage to the immune system. Therefore, NLR can be used as a marker to reflect the severity of inflammation or damage to the immune response in patients with COVID-19 [23, 24]. High NLR during hospitalization has also been associated with a longer stay in the ICU and a higher need for respiratory support. A meta-analysis of six studies concluded that an increase in NLR may be associated with the severity of COVID-19 [16]. Early identification of the risk factors for severe COVID-19 cases can facilitate the determination of appropriate supportive care and, if necessary, accelerate access to the ICU.

In a study, when the cut-off point for NLR was accepted as 3.16, its sensitivity and specificity were found to be 76% and 68%, respectively, and it was reported to predict mortality [25]. In the present study, it was concluded that NLR predicted mortality with 65.2% sensitivity and 80.4% specificity when the cut-off point was accepted as 5.49. The results show that the NLR can serve as a powerful factor for predicting the incidence of severe disease among patients with COVID-19 [26]. In studies on PLR, when the cut-off point was accepted as 180, its sensitivity and specificity were found to be 77% and 44%, respectively. Another study reported that its sensitivity and specificity were 72% and 65%, respec-

tively, when the cut-off point was accepted as 153.65 and that it predicted mortality. In the present study, it was concluded that PLR predicted mortality with 43.5% sensitivity and 81.9% specificity when the cut-off point was accepted as 228.13. Another study described PLR as a prognostic marker only when the highest platelet levels were considered during hospitalization [9, 19, 27]. According to the results of the present study, both NLR and PLR predict mortality.

The most common symptom in the present study was found to be cough (59.5%), followed by shortness of breath (36.9%) and myalgia (36.3%). Although fever (34.5%) was found to be the fourth most common symptom in this study, the literature review showed that it was reported to be the most common symptom in other studies. Fever was reported to be followed by cough and shortness of breath, respectively [28, 29]. Cough, myalgia, and headache are more common in patients with a good clinical condition whereas shortness of breath was a more common symptom in patients who were admitted to the ICU and those who died.

Among the patients included in the present study, the most common comorbidities were HT (35.8%), DM (27.6%), and CAD (12%), respectively. There were more than three comorbidities in 101 (13.1%) patients included in the study. Among patients with COVID-19, those who had comorbidities had worse clinical outcomes than those with no comorbidity. The presence of HT, DM, CVD, CAD, CKD, and COPD was found to have a significant effect on ICU admission and mortality. The results of other studies in the literature are compatible with the results of the present study [25, 29]. A more careful assessment of comorbidities at the time of hospitalization can help predict the risk stratification of patients with COVID-19.

**Limitations.** Recall bias may have occurred because of the retrospective design of the study. Conducting in a single-center is another main limitation. We believe that the limitation of this study is reduced thanks to the fact that the number of patients included in the study is relatively large. There is a need for prospective multi-center studies to clarify the predictive value of NLR and PLR in COVID-19.

**Conclusions.** The present study has concluded that NLR and PLR are effective parameters in predicting the clinical course and prognosis of the disease. According to the secondary outcomes of the study, the most common symptoms are cough, shortness of breath, myalgia and fever. The presence of HT, DM, CAD, and CKD, and the age of the patients have been found to be correlated with mortality and poor clinical course. There is a need for further investigations as COVID-19 is still considered a global health threat.

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

#### Authors contribution.

**Öner Bozan:** writing - original draft, methodology, writing- reviewing and editing;

**Bora Çekmen:** conceptualization, writing- reviewing and editing, supervision. Şeref Emre Atiş: Conceptualization, Writing- Reviewing and Editing;

**Mehmet Taylan Koçer:** data curation, resources;

**Mücahit Şentürk:** data curation, resources, writing - original draft;

**Edip Burak Karaaslan:** data curation, resources, writing - original draft; Yavuzselim Koca: data curation, resources;

**Mustafa Taner Yıldırım:** writing- reviewing and editing;

**Asım Kalkan:** writing-reviewing and editing.

## References

1. Who Health Organization, Coronavirus Disease (COVID-19). Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200921-weekly-epi-update-6.pdf?sfvrsn=d9cf9496\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200921-weekly-epi-update-6.pdf?sfvrsn=d9cf9496_6) [accessed 25 September 2020].
2. Turkish Daily Coronavirus Chart. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/> [accessed 23 September 2020].
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Tao C, Wang J, Hu X, Ma J, Li H, You C. Clinical Value of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratio After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurocrit Care. 2017;26(3):393-401. doi:10.1007/s12028-016-0332-0.
5. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Outcome of Acute Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 2016;47(6):1654-1657. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013627.
6. Ferroni P, Riondino S, Formica V, Cereda V, Tosetto L, La Farina F, et al. Venous thromboembolism risk prediction in ambulatory cancer patients: clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio. Int J Cancer. 2015;136(5):1234-1240. doi:10.1002/ijc.29076.
7. Moosazadeh M, Malek, I, Alizadeh-Navae, R, Kheradmand M, Hedayatizadeh-Omran A, Shamshirian A. et al. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort. Caspian jour-

- nal of internal medicine. 2019; 10(3); 320–325. <https://doi.org/10.22088/cjim.10.3.320>.
8. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-e12. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.002.
  9. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. *J Med Virol*. 2020; 92(9):1533–1541. doi:10.1002/jmv.25767.
  10. Curbelo J, Luquero Bueno S, Galván-Román JM, Ortega-Gómez M, Rajas O, Fernández-Jiménez G, et al. Correction: Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212915. Published 2019 Feb 22. doi:10.1371/journal.pone.0212915.
  11. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44(3):837–845. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2531595?seq=1>.
  12. Wang W, Wang Y, Qu C, Wang S, Zhou J, Cao W, et al. The RNA genome of hepatitis E virus robustly triggers an antiviral interferon response. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2018; 67(6): 2096–2112. <https://doi.org/10.1002/hep.29702>.
  13. Kwon J H, Jang J W, Kim Y W, Lee S W, Nam S W, Jaegal D, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC gastroenterology*. 2015; 146. doi:10.1186/s12876-015-0378-z.
  14. Lin S, Mao W, Zou Q, Lu S, Zheng S. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020; 35(1): e23604. <https://doi.org/10.1002/jcla.23604>.
  15. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(4):420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
  16. Nicolai L, & Massberg S. Platelets as key players in inflammation and infection. *Current opinion in hematology*. 2020;27(1):34–40. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000551>.
  17. Wang X, Li X, Shang Y, Wang J, Zhang X, Su D, et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study in a single medical centre. *Epidemiology and infection*. 2020; 148: e211. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002071>.
  18. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm*. 2016; Article ID 8191254. doi:10.1155/2016/8191254.
  19. Berhane M, Melku M, Amsalu A, Enawgaw B, Getaneh Z, Asrie F. The Role of Neutrophil to Lymphocyte Count Ratio in the Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Bacterial Community-Acquired Pneumonia: a Cross-Sectional Study at Ayder and Mekelle Hospitals, Ethiopia. *Clin Lab*. 2019;65(4):10.7754/Clin.Lab.2018.180833. doi:10.7754/Clin.Lab.2018.180833.
  20. Asghar MS, Haider Kazmi SJ, Ahmed Khan N, Akram M, Ahmed Khan S, Rasheed U, et al. Correction: Clinical Profiles, Characteristics, and Outcomes of the First 100 Admitted COVID-19 Patients in Pakistan: A Single-Center Retrospective Study in a Tertiary Care Hospital of Karachi. *Cureus*. 2020;12(8):c34. Published 2020 Aug 6. doi:10.7759/cureus.c34.
  21. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. doi:10.1093/cid/ciaa248.
  22. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
  23. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1):206. Published 2020 May 20. doi:10.1186/s12967-020-02374-0.
  24. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733–1734. doi:10.1002/jmv.25819.
  25. Ullah W, Basyal B, Tariq S, Almas T, Saeed R, Roomi S, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):415–422. doi:10.14740/jocmr4227.
  26. Cheng B, Hu J, Zuo X, Chen J, Li X, Chen Y, et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Oct;26(10):1400–1405. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.033.

27. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020 May;55:102763. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763.
28. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504. doi:10.1016/j.intimp.2020.106504.
29. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623.
30. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. doi:10.1183/13993003.00547-2020.



## 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

Ie. A. Burlaka<sup>1</sup>, I. V. Bagdasarova<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.04

### Molecular factors predicting steroid resistance in pediatric nephrotic syndrome

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI «Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

### Citation:

Burlaka IeA, Bagdasarova IV. Molecular factors predicting steroid resistance in pediatric nephrotic syndrome. Ukr J Nephrol Dial. 2021;2(70):32-37. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.04

**Abstract.** *Objectives: the objective of this paper was to study the levels of cellular hypoxia, apoptosis controlling factors in children with steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome.*

*Background: patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) represent a challenging subset of patients with nephrotic syndrome who often fail standard immunosuppression and have a higher likelihood of progressing to end-stage renal disease. The search of the biochemical markers undergoing the steroid-resistance is under urgent need.*

*Methods: an examination of kidney biopsies and blood of 56 patients (aged 10 to 15 years) with nephrotic syndrome was done. Conventional clinical investigations, immunohistochemistry, immunoblotting were used in this study.*

*Results: patients with steroid-resistant nephrotic syndrome show an increased level of HIF-1 alpha (a marker of cellular hypoxia) as compared to the control group and children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Patients with steroid-resistant nephrotic syndrome show a down-regulation of anti-apoptotic marker Bcl-xL as compared to the control group and children with steroid-sensitive nephrotic syndrome.*

*Conclusion: hypoxia-induces disorders and apoptosis activation markers are considered to be included in the complex scheme predicting steroid-resistance in nephrotic children.*

**Keywords:** *treatment, nephrotic syndrome, HIF-1 $\alpha$ , Bcl-xL, steroid-resistance.*

**Conflict of interest statement.** The work was covered by grant 0105U 003769.

### Article history:

Received February 15, 2021

Received in revised form

February 25, 2021

Accepted March 1, 2021

© Burlaka Ie. A., Bagdasarova I. V., 2021.

Correspondence should be addressed to Ievgeniia Burlaka: [evgbur1982@gmail.com](mailto:evgbur1982@gmail.com)



© Бурлака Є. А., Багдасарова І. В., 2021

УДК: 616.61-008.6-053.2-085

Є.А. Бурлака<sup>1</sup>, І.В. Багдасарова<sup>2</sup>

## Молекулярні маркери, що є предикторами стероїд-резистентності у дітей з нефротичним синдромом

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ "Інститут нефрології НАМН України", Київ Україна

**Резюме.** *Мета:* метою даної роботи було вивчення рівнів клітинної гіпоксії, факторів контролю апоптозу у дітей із стероїд-чутливими та стероїд-резистентним нефротичним синдромом.

*Актуальність:* пацієнти зі стероїд-резистентним нефротичним синдромом (СРНС) представляють складну підгрупу пацієнтів, які часто не мають адекватної терапевтичної відповіді на стандартну імуносупресивну терапію і мають більшу ймовірність прогресування до термінальної стадії хронічного захворювання нирок. Пошук біохімічних маркерів, що є предикторами стійкості до стероїдів, є нагальною необхідністю.

*Методи:* проведено дослідження біоптатів нирок та крові 56 пацієнтів (у віці від 10 до 15 років) з нефротичним синдромом. У цьому дослідженні використовувались звичайні клінічні дослідження, імуногістохімія, імуноблотинг.

*Результати:* у пацієнтів зі стероїд-резистентним нефротичним синдромом спостерігається підвищений рівень HIF-1 альфа (маркер клітинної гіпоксії) порівняно з контрольною групою та дітьми з чутливим до стероїдів нефротичним синдромом. У пацієнтів зі стероїд-резистентним нефротичним синдромом спостерігається зниження рівнів експресії антиапоптозного маркера Bcl-xL порівняно з контрольною групою та дітьми із стероїд-чутливим нефротичним синдромом.

*Висновок:* порушення, що виникають на фоні клітинної гіпоксії, та маркери активації апоптозу, доцільно включати в комплексну схему оцінки прогнозування стійкості до стероїдів у дітей з нефротичним синдромом.

**Ключові слова:** лікування, нефротичний синдром, HIF-1 $\alpha$ , Bcl-xL, стероїд-резистентність

**Introduction.** Nephrotic syndrome is a clinical condition characterized by proteinuria, hypoalbuminemia, edema, and hyperlipidemia. Nephrotic syndrome represents the most common primary glomerular disease in children and affects ~2 per 100,000 children aged <16 years in Europe and the USA [1, 2].

There are many specific causes of nephrotic syndrome. These include kidney diseases such as minimal-change nephropathy, focal glomerulosclerosis, and membranous nephropathy. Nephrotic syndrome can also result from systemic diseases that affect other organs in addition to the kidneys, such as diabetes, amyloidosis, and lupus erythematosus [3].

At the time of the first presentation, ~80% of children achieve complete remission within 4 weeks of corticosteroid therapy and are classified as having steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS). However, 60%–70% of the patients initially classified as steroid sensitive have >1 relapse. Among children who relapse, 30% will be further classified as having frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome [4].

Steroid resistance, defined as the absence of remission despite 4 weeks of therapy with daily prednisone at a dose of 2 mg/kg/d, encompasses an even smaller proportion of patients. Despite representing a smaller proportion of nephrotic syndrome cases, patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) have proven more difficult to treat, with 36%–50% progressing to end-stage renal disease within 10 years [5].

Main pathomorphological outcomes that apply to kidney damage in nephrotic syndrome are glomerulosclerosis, vascular sclerosis, tubule-interstitial fibrosis [6]. Inflammation plays an important role in the development and progression of chronic proteinuric kidney pathologies and is the primary and persistent violation, which underlies the pathogenesis of others. Renal histology in chronic renal pathologies including nephrotic syndrome is characterized by typical signs of inflammation i.e. infiltration with white blood cells, hyperemia, fibrosis etc. In addition to inflammation, fibrosis has a role in nephrotic syndrome. These disorders are accompanied by activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress, endothelial dysfunction and others [6, 7, 8]. All mentioned above pathophysiological violations might be accompanied by apoptosis.

Patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) represent a challenging subset of patients with nephrotic syndrome who often fail standard immunosuppression and have a higher likelihood of progressing to end-stage renal disease. Appropriate treatment of SRNS requires an adequate understand-

Ievgeniia Burlaka  
evgbur1982@gmail.com.

ing of the historical treatment, renal histopathology, and genetics associated with the disease.

**The aim** of this study is to analyze biochemical markers related to cellular hypoxia and apoptosis activation in children with SRNS.

**Materials and methods.** Patients. An examination of renal biopsies of 56 patients (aged 10 to 15 years) with nephrotic syndrome hospitalized in the Pediatric Nephrology Unit of the Children Clinical Hospital №7 (Kyiv, Ukraine) was done. All patients were treated accordingly to the national protocols. Among all patients 26 (46,4%) were with steroid-sensitive nephrotic syndrome, others – 30 (54,7%) showed steroid-resistant nephrotic syndrome. Complex examination other than conventional methods (inspection, monitoring blood pressure, general and biochemical blood tests, determination of daily proteinuria, urinary sediment study and concentration ability of the kidneys, ultrasound of the abdomen etc.) done. The level of kidney function impairment (stage of Chronic Kidney Disease, CKD) was assessed by the value of glomerular filtration rate (GFR). GFR was calculated by the Schwartz formula. Patients with  $GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  were excluded from the study.

Immunoblotting for detection of HIF-1 $\alpha$ , Bcl-xL. Proteins solubilized in Laemmli sample buffer were resolved in polyacrylamide gels by SDS-PAGE and transferred to a polyvinylidene difluoride membrane. Membranes were then blocked in 5% non-fat milk in

TBS-T (136 mM NaCl, 10 mM Tris, 0.05% Tween 20) and immunoblotted using the Mouse anti-Human HIF-1 $\alpha$  Ab (BD Transduction Laboratories, USA), ra Mouse anti-Bcl-xL Ab (Cell Signaling, USA) and actin mouse mAb (BD, Lexington KY, USA) for 1 hour at room temperature. The actin mouse mAb was used as a loading control. After three washes with TBS-T, the membranes were incubated with secondary anti-rabbit or anti-mouse antibodies labeled with horseradish peroxidase for 1 hour at room temperature. Membranes were washed three times with TBS-T. The protein bands were visualized by chemiluminescent substrate ECL. Quantification of the protein content was done by densitometric analysis.

Control values were obtained at the survey of 20 relatively healthy children (“Control group” later). In this group, immunoreactivity to HIF-1  $\alpha$  and Bcl-xL levels was taken as 100%.

**Statistics.** Statistical analysis was done using the method of variation statistics (STATISTICA 6.0), Excel and nonparametric statistical approaches (Mann-Whitney test). Results are presented as Mean  $\pm$  SEM.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results.** A total of 56 patients (aged 8 to 15 years) with nephrotic syndrome were hospitalized in the Pediatric Nephrology Unit of the Pediatric Clinical Hospital №7 (Kyiv, Ukraine) done. All patients were treated accordingly with the national protocols. Characteristics of patients are included into the given in Table 1.

Table 1

Group characteristics for participating patients

Characteristics	Value
Age, years	12.29 $\pm$ 3.06
Body mass index	22.5 $\pm$ 1.3
Sex (male/female)	29/27
Normal BP/AH	24/32
Steroid-sensitive type of nephrotic syndrome/ steroid-resistant type of nephrotic syndrome	26/30
Average disease course, years	8.09 $\pm$ 2.26

BP – blood pressure, AH - arterial hypertension.

Previously, we reported the level of cellular hypoxia in children with nephrotic syndrome. HIF-1  $\alpha$  is used as a marker of cellular hypoxia. We found increased HIF-1  $\alpha$  in blood serum of all patients with nephrotic syndrome as compared to the control group. Moreover, dependence between the levels of renal insufficiency (assessed by GFR) and cellular hypoxia has been documented. The levels of HIF-1 $\alpha$  in the group with CKD I st. was detected at a level over excided the control group value by 28.6% ( $p < 0.01$  compared to the control group) and by 41,3% ( $p < 0.01$  compared to the control group) in patients with CKD II-III st. [9, 10].

In the current study, we analyzed HIF-1  $\alpha$  in subgroups of patients with steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. The general level of HIF-1  $\alpha$  exceeded the HIF-1 level of the control group by 36,02% ( $< 0.01$ ). Control group value set as 100. Comparison of steroid-sensitive and steroid-resistant groups show that HIF-1  $\alpha$  is higher in the steroid-sensitive group as compared to control by 25.7 % ( $< 0.01$ ). In the steroid-resistant group HIF-1  $\alpha$  was detected at a level that is higher than the control group value by 40.1% ( $< 0.01$ ) (Fig. 1, A-B).

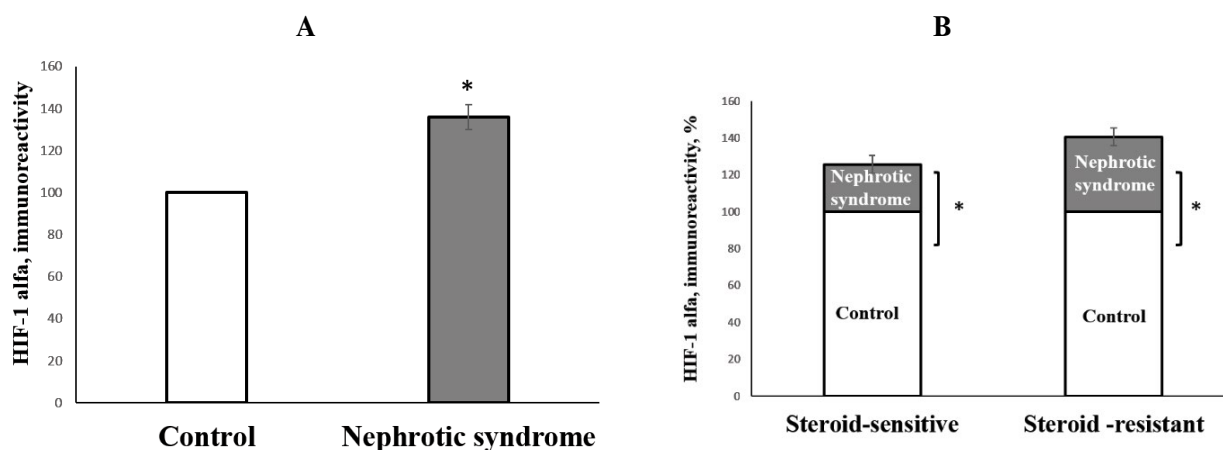


Fig. 1. Level of HIF-1 $\alpha$  in plasma of patients with nephrotic syndrome and control group patients (A). Level of HIF-1 $\alpha$  in plasma of patients with steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome (B).

In our previous study, we evaluated the condition of the apoptosis controlling system in children with nephrotic syndrome. Bcl-xL level as a marker of anti-apoptotic defense used. We found a reduction of anti-apoptotic protection in all children with nephrotic syndrome and dependence on CKD level evaluated. In nephrotic children with CKD, st I. Bcl-xL expression was reduced to 75.1% as compared to the control group, and to 60.1% in the group with CKD st II-III ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively) [9, 10].

In the current study, we analyzed Bcl-xL in subgroups of patients with steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. The total level of Bcl-xL was down-regulated in nephrotic children as compared to the control group by 30.9% ( $p < 0.01$ ). Control group value set as 100. Comparison of steroid-sensitive and steroid-resistant groups show that Bcl-xL expression was lower in the steroid-sensitive group as compared to control by 27.8 % ( $p < 0.01$ ). In the steroid-resistant group, Bcl-xL was detected at a level that is lower than the control group value by 41.1% ( $p < 0.01$ ) (Fig. 2, A-B).

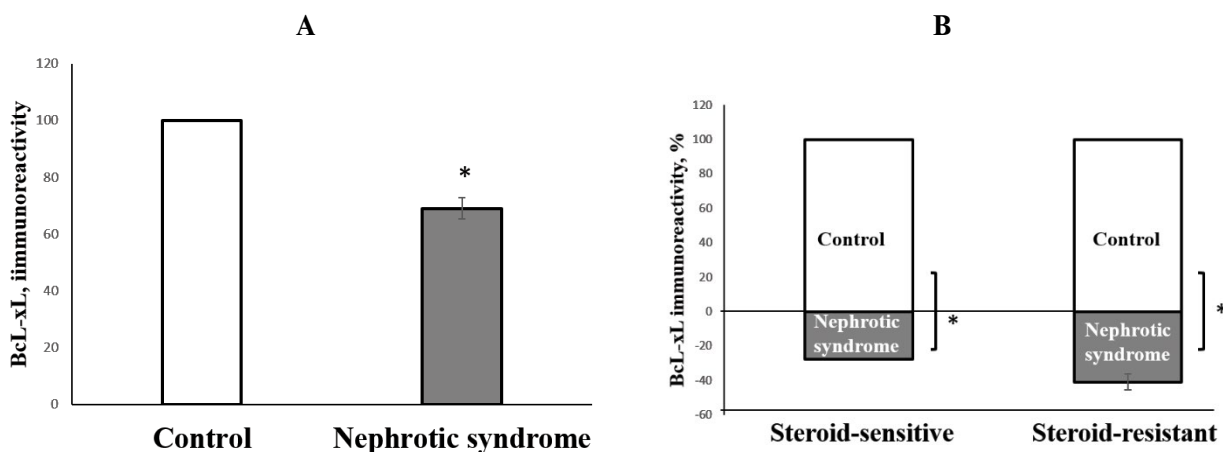


Fig. 2. Level of Bcl-xL in plasma of patients with nephrotic syndrome and control group patients (A). Level of Bcl-xL in plasma of patients with steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome (B).

**Discussion.** While comprising a small minority of the patients presenting with nephrotic syndrome (8%–15%), patients with SRNS prove a particularly challenging set of patients to manage and treat. Currently, there are data regarding many of the candidates predisposing to the phenomenon of the steroid-resistance in nephrotic children.

The presence of a circulating serum factor associated with SRNS has long been sought. In a seminal paper by Savin et al [11], the association between a circulating

factor and disease activity was evaluated in patients with recurrent FSGS. Serum samples were analyzed in patients with FSGS pre- and postrenal transplant to evaluate if the serum samples of patients with recurrent FSGS increased glomerular-capillary permeability to albumin. A permeability value was assigned to each sample, with the lower permeability values indicating poor glomerular-capillary permeability to albumin and higher permeability values indicating increased glomerular-capillary permeability to albumin [12].

More recently, many factors, i.e., Vitamin D-binding protein (VDBP), alpha-1 acid glycoprotein 1 (AGP1), alpha-1 acid glycoprotein 2 (AGP2), alpha-1-B glycoprotein (A1BG), fetuin-A, prealbumin, thyroxine-binding globulin and hemopexin, and alpha-2 macroglobulin were measured and combined with urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), were discussed as a players in development of steroid-resistant type of nephrotic syndrome [13]. However, too few data about the quantification of the apoptosis and apoptosis-related disorders in children with steroid-resistat type on nephrotic syndrome.

It is accepted that proteinuria is a hallmark of glomerular disease, and the magnitude of proteinuria is an adverse prognostic factor in varied nephropathies including nephrotic syndrome. There is evidence that proteinuria is a mechanism of kidney disease progression. A reduction in proteinuria is associated with a slower decline in GFR. Enhanced albuminuria leads to the secondary pathological processes – inflammation, hypoxia, fibrosis. Ischemia as a result of peritubular capillary loss or hypoperfusion is also considered a major factor for the progression of tubulointerstitial damage, which is closely associated with impairment of renal function. Renal tissue hypoxia induces profibrogenic responses and tubulointerstitial injury, which includes degeneration, dedifferentiation, cell death [14–16].

Moreover, hypoxia has been shown to induce apoptosis, where HIF-1 plays a complex role. It has also been demonstrated that the expression of HIF-1 $\alpha$  significantly correlated with apoptosis. This finding has been shown in in vitro models [16].

**Conclusions.** Here we show that HIF-1 $\alpha$  is up-regulated and anti-apoptotic factor Bcl-xL is down-regulated in children with nephrotic syndrome meaning that chronic hypoxia is a factor predisposing disturbances in the system controlling apoptosis in this cohort of patients. Our current data are in line with previous results showing a dependence between the level of hypoxia, pro-apoptotic factor Bax and anti-apoptotic factor Bcl-xL and stage of CKD.

Further study of the molecular markers, predicting the steroid-resistance in nephrotic children, in particular markers of the apoptosis controlling system has proved critical in unraveling the pathophysiologic mechanisms of disease and in guiding therapeutic options. With further research in the field, it is likely that new mechanisms will be implicated in the pathophysiology of SRNS and further treatment options can be elucidated to optimize treatment of this disease.

**Conflict of interest statement.** The work was covered by grant 0105U 003769.

**Author's contribution to work:**

**Burlaka Ie.A.:** literature search, study design planning, samples collection, experimental work, data analysis, manuscript writing and submission.

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

**Acknowledgments.** This work has been done with support from the Nephrology Unit of Pediatric Clinical Hospital №7 (Kyiv, Ukraine).

## References:

1. *El Bakkali L, Pereira RR, Kuik DJ, Ket JCF, van Wijk JAE.* Nephrotic syndrome in the Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1241–1246. doi: 10.1007/s00467-011-1851-8.
2. Report of the International Study of Kidney Disease in Children Early identification of frequent relapses among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr.* 1982;101(4):514–518. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(82\)80692-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(82)80692-6)
3. *Eddy AA, Symons JM.* Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003; 362(9384):629-639. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14184-0.
4. *Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N.* Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(5):756–762. doi: 10.2215/CJN.09010912.
5. *Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, Bodria M, Ozaltın F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S. et al.* Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(10):3055–3065. doi: 10.1681/ASN.2016101121.
6. *Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR. et al.* Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010; 303(5):423-9. doi: 10.1001/jama.2010.39.
7. *Abbate M, Zoja C, Remuzzi G.* How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol.* 2006;7:2974–2984. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006040377>.
8. *Gordillo R, Spitzer A.* The Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review.* 2009;30: 94-105. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.30-3-94>.
9. *Burlaka IeA, Bagdasarova IV.* Apoptosis as a mechanism of the albumin-induced kidney damage in childhood nephrotic syndrome. *Ukr J Nephrol Dial.* 2018; 3(59): 25-30. doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.04.

10. *Maidannyk VG, Burlaka EA, Bagdasarova IV, et al.* Role of hypoxia-induced apoptosis in chronic glomerulonephritis progression in children. *Ukr J Nephrol Dial.* 2014; 4 (44): 41-45. Available from: <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/52/42>.
11. *Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, et al.* Circulating factor associated with increased permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 1996;334(14):878–883. doi: 10.1056/NEJM199604043341402.
12. *Nourbakhsh N, Mak RH.* Steroid-resistant nephrotic syndrome: past and current perspectives. *Pediatric Health Med Ther.* 2017;8:29-37. doi: 10.2147/PHMT.S100803.
13. *Bennett MR, Pleasant L, Haffner C, Ma Q, Haffey WD, Ying J, Wagner M, Greis KD, Devarajan P.* A Novel Biomarker Panel to Identify Steroid Resistance in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Biomarker Insights.* 2017;12: 1–11. doi: 10.1177/1177271917695832.
14. *Eltzschig HK, Carmeliet P.* Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med.* 2011; 364(7):656–665. doi: 10.1056/NEJMra0910283.
15. *Du R, Xia L, Ning X, Liu L, Sun W, Huang C, Wang H, Sun S.* Hypoxia-induced Bmi1 promotes renal tubular epithelial cell-mesenchymal transition and renal fibrosis via PI3K/Akt signal. *Mol Biol Cell.* 2014 Sep 1;25(17):2650-9. doi: 10.1091/mbc.E14-01-0044.
16. *Volm M, Koomägi R.* Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer. *Anticancer Res.* 2000;20(3A):1527-1533. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928066/>.



## 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. Dudar<sup>1,2</sup>, E. Krasnyuk<sup>1</sup>, A. Shymova<sup>1</sup>, Y. Hryhorieva<sup>1</sup>,  
M. Malasaiev<sup>1</sup>, O. Fierients<sup>1</sup>, I. Shifris<sup>2</sup>, V. Savchuk<sup>1,2</sup>,  
I. Burzhynska<sup>1</sup>, F. Prusskyi<sup>1</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05

### COVID-19 in patients with chronic kidney disease stage 5

<sup>1</sup>Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Citation:

Dudar I, Krasnyuk E, Shymova A, Hryhorieva Y, Malasaiev M, Fierients O, Shifris I, Savchuk V, Burzhynska I, Prusskyi F. COVID-19 in patients with chronic kidney disease stage 5. Ukr J Nephrol Dial. 2021;2(70):38-47. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05

**Abstract.** *The study aimed to determine the frequency of COVID-19, specific of process and the mortality rate among dialysis patients with COVID-19.*

**Materials and methods:** *The retrospective study included 764 patients with CKD VD, who received dialysis treatment at the Kyiv City Center for Nephrology and Dialysis, which is the clinical base of the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences since September 1, 2020, until December 31, 2020. 155 patients were diagnosed with coronavirus disease. The study was conducted in two stages. In the first stage, dialysis patients with coronavirus disease were divided into groups depending on the severity of the disease.*

*The second stage of the study was determined the influence of age, duration of dialysis treatment, gender, cause of chronic kidney disease VD, obesity, diabetes mellitus and cardiovascular pathology on the course of coronavirus disease, as well as complications and mortality from COVID-19 among the dialysis population.*

**Results:** *155 cases of COVID-19 were registered among 764 dialysis patients. Mild coronavirus disease was diagnosed in 38 (24.5%) patients, moderate and severe in 64 (41.3%) and 53 (34.2%) patients, respectively. Oxygen support was required for 76 patients (79%), and artificial lung ventilation was used for 17 (10.9%) patients. Factors associated with severe coronavirus disease in this category of patients were found to be obesity (BMI > 30 kg / m<sup>2</sup>), diabetes mellitus, concomitant cardiovascular disease, and the need for oxygen support. In this category of patients, obesity (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), cardiovascular disease, diabetes mellitus and require supplement oxygen are associated with severe Coronavirus disease COVID-19. There was no significant effect on the severity of coronavirus disease in the age of patients and duration of dialysis treatment. The duration of treatment in patients with diabetes was significantly higher (p < 0.05), a direct strong correlation between BMI and duration of treatment was demonstrated. Survival was significantly higher in the group of patients who did not require oxygen support (78% vs. 56%) and had a BMI < 30 kg / m<sup>2</sup> (87% vs. 37%).*

**Conclusions:** *the incidence of coronavirus disease among the dialysis cohort was 20.2% of cases. Patients treated with peritoneal dialysis had a significantly lower incidence. Severe coronavirus disease has been associated with obesity, cardiovascular disease, and the need for oxygen support. Men were more likely to have COVID-19 than women. There is no connection between the severe course of coronavirus disease with the age of patients and the duration of dialysis treatment. The duration of treatment of Coronavirus disease in the group of patients with diabetes and high BMI was longer. The following complications predominated in patients with COVID-19: thrombosis of arteriovenous fistula and atrial fibrillation.*

*During the study period, 20 (12.9%) deaths were registered. Patient survival was higher in the group of patients without oxygen support and with a lower BMI.*

**Key words:** *coronavirus disease, chronic kidney disease, renal replacement therapy, hemodialysis, peritoneal dialysis, diabetes, obesity, survival.*

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

© Dudar I., Krasnyuk E., Shymova A., Hryhorieva Y., Malasaiev M., Fierients O., Shifris I., Savchuk V., Burzhynska I., Prusskyi F., 2021.

Correspondence should be addressed to Iryna Dudar: [irina\\_d@ukr.net](mailto:irina_d@ukr.net)

### Article history:

Received February 2, 2021

Received in revised form

February 26, 2021

Accepted February 27, 2021



© Дудар І.О., Красюк Е.К., Шимова А.Ю., Маласаєв М.О., Григор'єва Є.М., Ференц О.В., Шіфріс І.М., Савчук В.М., Буржинська І.В., Пруський Ф.О., 2021

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

**І.О. Дудар<sup>1,2</sup>, Е.К. Красюк<sup>1</sup>, А.Ю. Шимова<sup>1</sup>, Є.М. Григор'єва<sup>1</sup>,  
М.О. Маласаєв<sup>1</sup>, О.В. Ференц<sup>1</sup>, І.М. Шіфріс<sup>2</sup>, В.М. Савчук<sup>1,2</sup>, І.В. Буржинська<sup>1</sup>, Ф.О. Пруський<sup>1</sup>**

## **COVID-19 у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії**

<sup>1</sup>КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

**Резюме.** Метою роботи було визначити частоту COVID-19, особливості перебігу та летальність серед хворих, які лікуються діалізними методами нирково-замісної терапії.

**Матеріали і методи:** До ретроспективного дослідження було включено 764 хворих на ХХН V Д ст., які отримували лікування діалізом у КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН» з 1 вересня 2020р. по 31 грудня 2020 р. У 155 хворих було діагностовано коронавірусну хворобу. Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі діалізні пацієнти з коронавірусною хворобою були поділені на групи залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання.

На другому етапі дослідження було визначено вплив таких факторів як вік, стать, тривалість лікування діалізом, причина ХХН V Д стадії, наявність ожиріння, цукрового діабету, серцево-судинної патології на перебіг коронавірусної хвороби, а також визначені ускладнення захворювання та летальність від COVID-19 серед діалізної популяції.

**Результати:** було зареєстровано 155 випадків захворювання на COVID-19 серед 764 хворих, які лікуються діалізом. Легкий ступінь захворювання коронавірусною хворобою діагностовано у 38 (24,5%) пацієнтів, середній та тяжкий ступінь у 64 (41,3%) та 53 (34,2%) хворих відповідно. Кисневої підтримки потребували 76 пацієнтів (79%), штучну вентиляцію легень застосовано 17 (10,9 %) пацієнтам. Було встановлено, що факторами, асоційованими з тяжким перебігом коронавірусної хвороби в даній категорії хворих є ожиріння ( $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ ), наявність супутніх серцево-судинних захворювань та необхідність у кисневій підтримці. Не було встановлено вірогідного впливу на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби віку хворих і тривалості лікування діалізом. Чоловіки хворіли частіше, ніж жінки ( $p < 0,05$ ). Тривалість лікування у хворих, які мали ЦД була достовірно вищою ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з іншими причинами ХХН. Продемонстровано прямий сильний кореляційний зв'язок між  $IMT$  та тривалістю лікування.

Смертність становила 12,9%. Виживаність була достовірно вищою в пацієнтів, які не потребували кисневої підтримки (78% проти 56%) та мали  $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$  (87% проти 37%).

**Висновки:** рівень захворюваності на коронавірусну хворобу серед діалізної когорти становив 20,2 % випадків. Хворі, які лікуються перитонеальним діалізом мали достовірно нижчий показник захворюваності, ніж хворі, які лікуються гемодіалізом ( $p = 0,0024$ ) та гемодіафільтрацією ( $p = 0,0035$ ). Тяжкий перебіг коронавірусної хвороби асоціювався з ожирінням, наявністю серцево-судинних захворювань та необхідністю у кисневій підтримці. Чоловіки хворіли на COVID-19 частіше, ніж жінки. Не встановлено зв'язку тяжкого перебігу коронавірусної хвороби з віком хворих та тривалістю лікування діалізом. Тривалість лікування в групі пацієнтів з ЦД та високим  $IMT$  була більшою. У хворих на COVID-19 переважали наступні ускладнення: зупинка артеріо-венозної фістули та фібриляція передсердь.

За період дослідження, зареєстровано 20 (12,9%) випадків смерті. Виживаність пацієнтів була вищою в групі хворих без кисневої підтримки та з меншим  $IMT$ .

**Ключові слова:** коронавірусна хвороба, хронічна хвороба нирок, нирково-замісна терапія, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, цукровий діабет, ожиріння, виживаність.

**Вступ.** Коронавірусна інфекція (COVID-19) — це гостре інфекційне захворювання дихальних шляхів, яке вперше виявлено у людини в грудні 2019 року у м. Ухань (Китай). Хвороба розпоча-

лась як спалах, але швидко переросла у пандемію, охопивши всі країни світу. Так, станом на початок січня 2021 року, у світі зареєстровано 87,6 млн. випадків захворювання на COVID-19, з яких 1,9 млн. випадків завершилися летально. В Україні вперше випадок COVID-19 був зареєстрований 3 березня 2020 року, а наприкінці року їх кількість становила 1 099 493, з них 19 505 закінчилися смертю. Згідно наказу МОЗ України № 2438 від 27.10.2020 року, пацієнтам з тяжкою супутньою патологією (декомпенсований цукровий діабет, імуносупресивні стани, тяжка хронічна патологія дихальної та

**Дудар Ірина Олексіївна**

**irina\_d@ukr.net**

серцево-судинної системи тощо) показано стаціонарне лікування з COVID-19 та перебування під цілодобовим спостереженням медичного персоналу. Одним з таких коморбідних станів є хронічна хвороба нирок (ХХН) 5 Д стадії, тобто пацієнти, які лікуються діалітичними методами нирково-замісної терапії (НЗТ) формують групу високого ризику несприятливого перебігу COVID-19.

За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим ушкодженням нирок в Україні у 2019 році діалітичними методами НЗТ лікувалися 8971 осіб, з них гемо- та перитонеальним діалізом 8049 та 922 пацієнти, відповідно [1]. Пандемія COVID-19 є особливо небезпечною для хворих на ХХН VД стадії, оскільки артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання та інші коморбідні стани, а також безпосередньо лікування діалізом є факторами ризику дистрес-синдрому, формування якого суттєво погіршує прогноз. На жаль, в світі існує недостатня кількість робіт щодо особливостей перебігу COVID-19 у даної категорії пацієнтів, факторів ризику, а також частоти летальності серед діалітичної когорти, що і визначило актуальність даного дослідження.

**Метою** роботи було визначити частоту COVID-19, особливості перебігу та летальності серед хворих, які лікуються діалітичними методами НЗТ.

**Матеріали та методи:** До ретроспективного дослідження було включено 764 хворих на ХХН V Д ст., які отримували лікування діалітичними методами НЗТ з 1 вересня 2020р. по 31 грудня 2020 р. у КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Серед них гемодіалізом (ГД) лікувались 655 пацієнтів, перитонеальним діалізом (ПД) - 109 хворих. За час спостереження було зареєстровано 155 (20,2%) випадків захворювання на COVID-19. Діагноз «Коронавірусна хвороба» було встановлено у разі отримання позитивного результату ПЛР до SARS-COV-2, взятого з носо- чи ротоглотки. Середній вік хворих склав  $55,4 \pm 14,2$  років, чоловіки становили 66,4% (103 хворих). В структурі ХХН V Д ст. більшість становили пацієнти з гломерулонефритом та цукровим діабетом (ЦД) – 56(36,1%) та 52 (33,5%) відповідно. У 17 (10,9%) пацієнтів ХХН V стадії розвинулася на тлі полікістозу, у 18 (11,6%) хворих на фоні пієлонефриту. Причиною ХХН V Д ст. у 12 хворих були інші ураження. Питома вага хворих залежно від причини ХХН подано на рис. 1. В дослідженні не були включені реципієнти ниркового трансплантату з COVID-19, хворі на гостре ураження нирок на тлі коронавірусної хвороби, які потребували лікування діалізом.

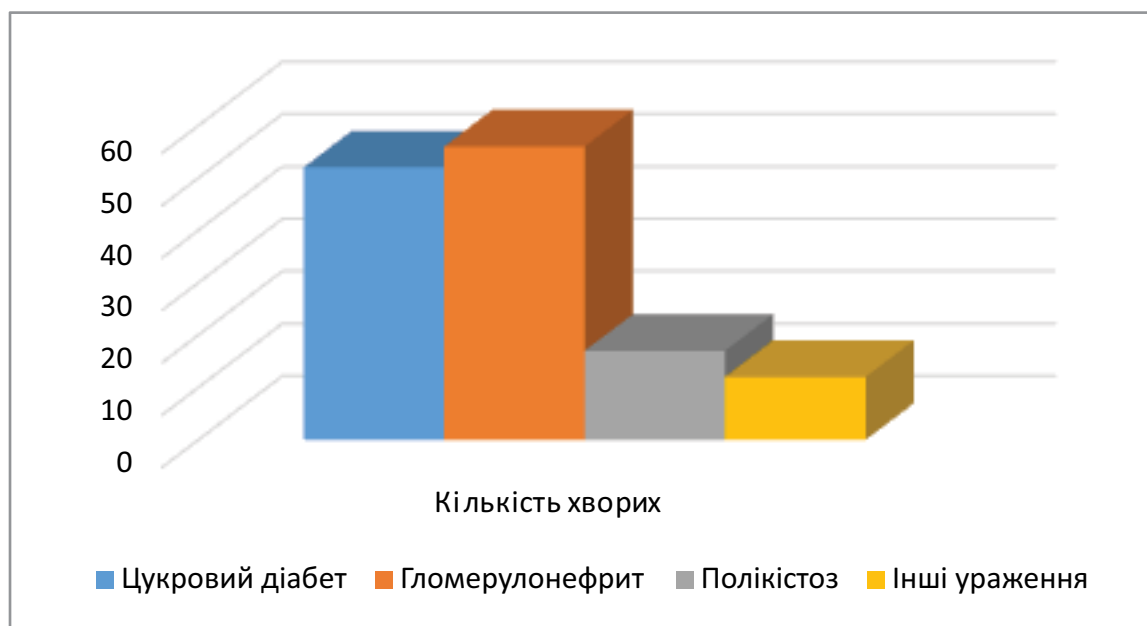


Рис. 1. Характеристика хворих на ХХН VД ст. за нозологічною формою захворювання

При виконанні дослідження дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за учас-

тю людини (1964-2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.), етичного кодексу вченого України (2009 р.).

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі дослідження, на підставі аналізу клініко-лабораторних (наявність лихоманки, міалгії, ознаки дихальної недостатності, шлунково-киш-

кові прояви, зміни психічного стану, рівень лейкоцитів крові, С-реактивного білку), інструментальних (дані рентгенологічного обстеження органів грудної порожнини або комп'ютерної томографії,

показників сатурації) пацієнти з коронавірусною хворобою були поділені на групи залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання, критерії якого подані в таблиці 1.

Таблиця 1

### Критерії розподілу хворих на ступені тяжкості перебігу коронавірусної хвороби

Показник	Критерії тяжкості		
	Легкий	Середній	Тяжкий
SaO <sub>2</sub> , %	95-99	82-94	<81
Лихоманка, t	<38	38,5-39	>39
Частота дихання, хв	17-19	20-35	Понад 35
Порушення свідомості за Глазго, бали	14-15	12-13	3-11
Гастроінтестинальні порушення, бали	6-7	4-5	0-3
Ступінь пошкодження легень, бали	0-12	13-20	21-25
С-реактивний білок, мг/л	3-7	8-11	>12
Рівень лейкоцитів крові, 10 <sup>9</sup>	4-9	9,1-11,5	>11,6

На другому етапі дослідження було визначено вплив таких факторів як вік, тривалість лікування діалізом, стать, причина ХХНВД стадії, наявність ожиріння, ЦД та серцево-судинної патології на перебіг коронавірусної хвороби, а також визначено відсоток летальних випадків від COVID-19 серед діалізної популяції. Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці критерії Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального). Різниця вважалася достовірною при рівні значимості  $p < 0,05$ . Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r).

Вживаність аналізували за методом Каплана-Майєра, визначали Лог-ранговий критерій. За вихідну точку спостереження було взято дату початку

захворювання на COVID-19. Первинною кінцевою точкою була визначеність госпіталізації: виписка або смерть через будь-яку причину. Різниця вважалася достовірною при  $p < 0,05$ .

Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 10,0.

**Результати.** Протягом дослідження 155 пацієнтів на хронічну хворобу нирок VД стадії захворіли на COVID-19. Більшу частину хворих (66,4 %) становили чоловіки. Найчастішими скаргами були лихоманка (90,3 %), задишка у спокої та при незначному фізичному навантаженні (54,1%), аносмія та авгезія (24,9%), гастроінтестинальні порушення (15,7%) та міалгії (8,2%). Поєднання декількох скарг відмічали 84,5 % пацієнтів. За методом діалізної терапії пацієнти на хронічну хворобу нирок VД стадії, які захворіли на COVID - 19 розділилися наступним чином (табл. 2).

Таблиця 2

### Відсоток хворих на COVID-19 залежно від діалізної модальності нирково-замісної терапії

Модальність НЗТ	Кількість хворих на ХХН VД ст. (n)	Кількість хворих на COVID-19 (n /%)
Гемодіаліз	430	95/22,0
Гемодіафільтрація	225	50/22,2
Перитонеальний діаліз	109	10/9,1

Аналіз даних показав що відсоток хворих на COVID-19 при лікуванні гемодіалізом та гемодіафільтрацією був співставний, в той час, як питома вага ПД-пацієнтів була більш ніж вдвічі нижчою.

Це пояснюється тим, що на відміну від гемодіалізної популяції, ПД- пацієнти отримують лікування вдома, що зменшує імовірність інфікування SARS-CoV-2.

Наступним етапом роботи було визначити відсоток хворих з різним ступенем тяжкості перебігу COVID-19 (табл. 3).

Таблиця 3

### Розподіл хворих залежно від ступеня тяжкості перебігу коронавірусної хвороби

Показник (M ±SD)	Легкий (n=38)	Середній (n=64)	Тяжкий (n=53)
SaO <sub>2</sub> , % <sup>1</sup>	97,2±1,43	86, ±1,37	79,9±1,65
Лихоманка, t <sup>2</sup>	37,4±0,2	38,1±0,03	39,2±0,1
Частота дихання, хв <sup>3</sup>	17,4±1,2	25,2±1,4	35,7±0,9
Порушення свідомості, бали <sup>4</sup>	14,7±0,2	12,2±0,3	8,8±1,69
Гастроінтестинальні порушення, бали <sup>5</sup>	6,7±0,2	6,4±0,34	2,6±0,76
Ступінь пошкодження легень, бали <sup>6</sup>	7,4±2,6	14,2±3,1	22,7±1,65
С-реактивний білок, г/л <sup>7</sup>	3,56±2,42	8,45±1,92	12,37±2,63
Рівень лейкоцитів <sup>8,10</sup>	5,37±1,87	10,2±0,5	12,4±3,6

Примітки :

<sup>1</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>=0,0067, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>=0,0058, P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub>=0,057, P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub>=0,0081

<sup>2</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub><0,001, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub><0,001, P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub><0,001, P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub><0,001

<sup>3</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>=0,0105, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>=0,0479, P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub>=0,0479, P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub>=0,0157

<sup>4</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>=0,0105, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>=0,0233, P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub>=0,0456, P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub>=0,0137

<sup>5</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>=0,0067, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>=0,0058, P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub>=0,0057, P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub>=0,0081

<sup>6</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub><0,001, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub><0,001, P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub><0,001, P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub><0,001

<sup>7</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>=0,0105, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>=0,0479, P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub>=0,0479, P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub>=0,0105

<sup>8</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>=0,0105, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>=0,0233, P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub>=0,0456, P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub>=0,0137

Аналіз отриманих даних дозволив констатувати, що легкий ступінь захворювання коронавірусною хворобою спостерігався у 38 (24,5%) пацієнтів, а середній та тяжкий ступінь у 64 (41,3%) та 53 (34,2%) хворих відповідно. Кисневої під-

тримки потребувало 76 пацієнтів (49%), штучна вентиляція легень була застосована у 17 хворих. При аналізі факторів, асоційованих з тяжким перебігом COVID-19, були отримані наступні дані (табл. 4).

Таблиця 4

### Аналіз факторів, асоційованих з тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби

Показник (M ±SD)	Легкий (n=38)	Середній (n=64)	Тяжкий (n=53)
Вік, роки <sup>1</sup>	49,3±8,1	55,9±13,8	59,3±12,2
Стать, ч/ж <sup>2</sup>	25/13	43/21	36/17
ІМТ, кг/м <sup>3</sup>	22,1 ± 1,8	27,8 ± 1,95	36,4 ± 3,12
Тривалість лікування, місяці <sup>4</sup>	50,2±21,8	48,6±22,6	55,2±32,1
Наявність ССЗ, n (%) хворих <sup>5</sup>	17 (44,7)	49 (76,5)	51 (96,2)
Необхідність у кисневій підтримці, n (%) хворих <sup>6</sup>	1 (2,6)	26 (40,6)	49 (92,4)

Примітки :

<sup>1</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>=0,077, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>=0,065, P<sub>1</sub>-P<sub>3</sub>=0,095

<sup>2</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub><0,3451, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub><0,281, P<sub>1</sub>-P<sub>3</sub><0,185

<sup>3</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>=0,01, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>=0,047, P<sub>1</sub>-P<sub>3</sub>=0,045

<sup>4</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>=0,105, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>=0,233, P<sub>1</sub>-P<sub>3</sub>=0,456

<sup>5</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>=0,037, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>=0,025, P<sub>1</sub>-P<sub>3</sub>=0,005

<sup>6</sup> P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub><0,001, P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub><0,001, P<sub>1</sub>-P<sub>3</sub><0,001

Аналізуючи дані табл. 4 було встановлено, що факторами, асоційованими з тяжким перебігом ко-

ронавірусної хвороби є ожиріння у даної категорії хворих (ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), супутні серцево-судинні

захворювання (ССЗ) та необхідність у кисневій підтримці. Дані таблиці свідчать, що чоловіки частіше хворіли на коронавірусну хворобу в порівнянні з жінками ( $p < 0,05$ ). Не було встановлено вірогідної різниці ступеню тяжкості коронавірусної хвороби залежно від віку хворих та тривалості лікування діалізом.

За результатами кореляційного аналізу встановлено наявність сильного оберненого зв'язку між тривалістю лікування COVID-19 та наявністю ЦД ( $r = -0,8899$ ,  $p < 0,001$ ; рис. 2), а також сильного прямого - між тривалістю лікування COVID-19 та ІМТ ( $r = 0,9403$ ,  $p < 0,001$ ; рис. 3)

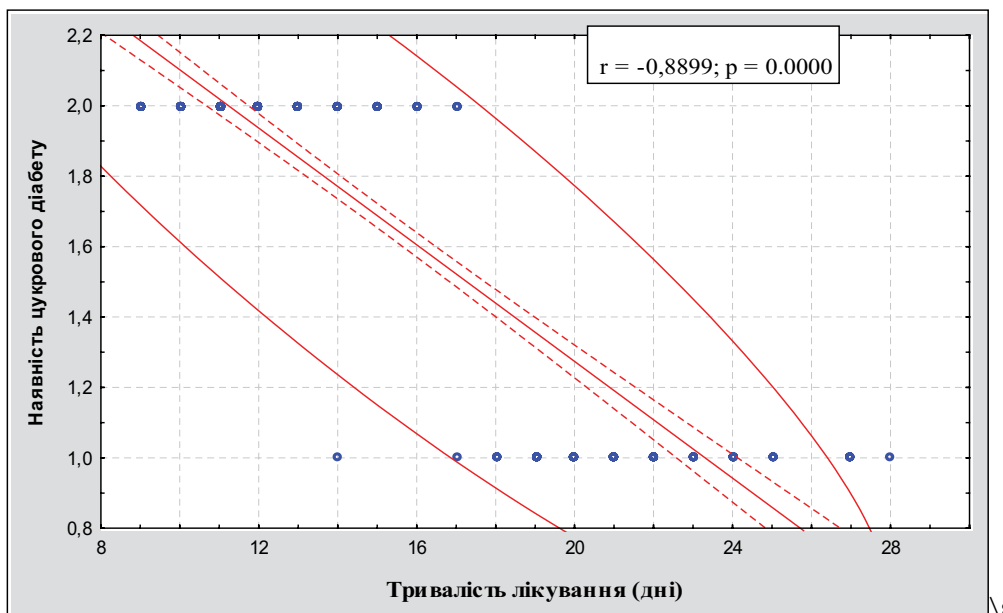


Рис. 2. Взаємозв'язок цукрового діабету з тривалістю лікування (1- цукровий діабет, 2 – інша нозологія).

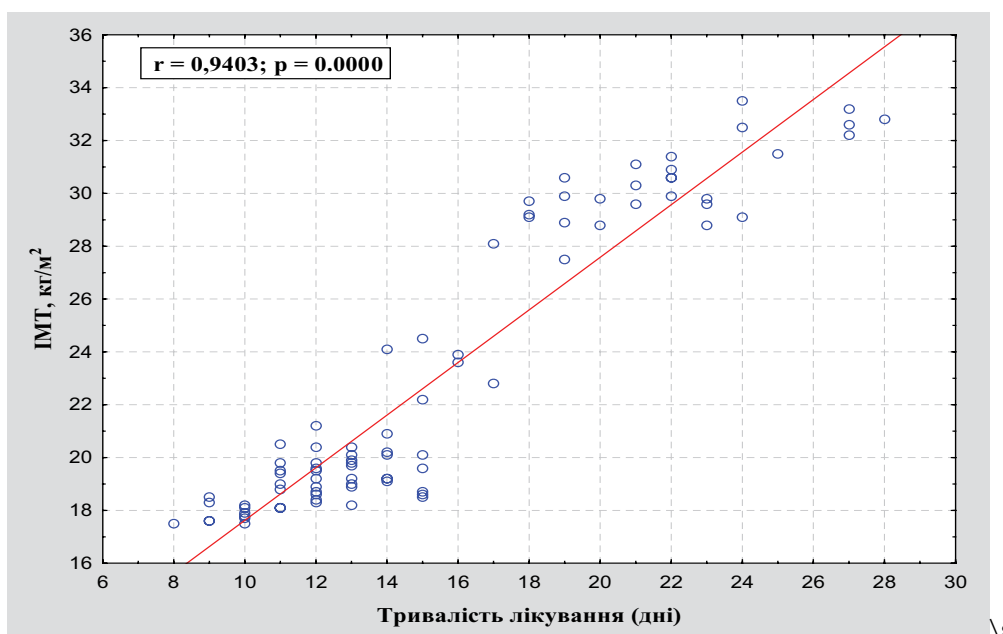


Рис. 3. Взаємозв'язок ІМТ з тривалістю лікування.

Аналізувалися також ускладнення перебігу коронавірусної хвороби у хворих на ХХН 5Д стадії. Структура ускладнень: тромбоз артеріо-венозної фістули, шлунково-кишкові кровотечі, носові,

маткові кровотечі, фібриляція передсердь, гострий коронарний синдром, гострий психоз, кровохаркання представлена на рис. 4.



Рис. 4. Ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії з коронавірусною хворобою

Отже, протягом дослідження, найчастішими ускладненнями серед хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу COVID-19 інфекції, були тромбоз судинного доступу (18/11,6%), кровохаркання (14/9,03%), фібриляція передсердь (13/8,4%) та носові кровотечі (12/7,74%).

За період дослідження всього зареєстровано 20 (12,9%) випадків смерті. При досліджен-

ні виживаності за вихідну точку спостереження було взято дату початку лікування COVID-19. Первинною кінцевою точкою була смерть через будь-яку причину. Різниця вважалася достовірною при  $p < 0,05$ .

Було проаналізована виживаність хворих залежно від необхідності у кисневій підтримці (рис. 5).

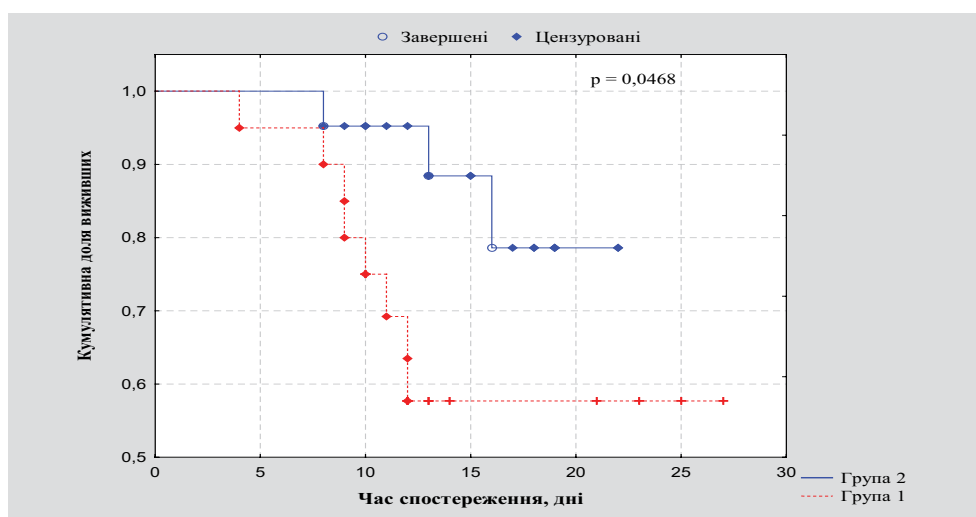


Рис. 5. Кумулятивна доля виживших хворих залежно від необхідності в кисневій підтримці (група 1 - хворі, які потребували кисневої підтримки, група 2 - хворі, які не потребували кисневої підтримки).

Продемонстровано, що виживаність хворих є достовірно вищою в групі пацієнтів, які не потребували кисневої підтримки в порівнянні з пацієнтами, які мали необхідність у кисні (log-rank test;  $p = 0,0468$ ). Зокрема, кумулятивна доля хворих, які вижили на 20-й день спостереження, становила 56 % проти 78 % в першій та другій групі відповідно.

Подальший аналіз особливостей виживаності даної категорії хворих залежно від ІМТ дозволив констатувати, що показник ІМТ є маркером виживаності в зазначеній популяції. Зокрема, кумулятивна доля хворих, які вижили, на 20-й день спостереження в групі зі значенням показника ІМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> та в групі з ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> становила 86 % проти 37 % відповідно (log-rank test;  $p = 0,00010$ ) (рис. 6).

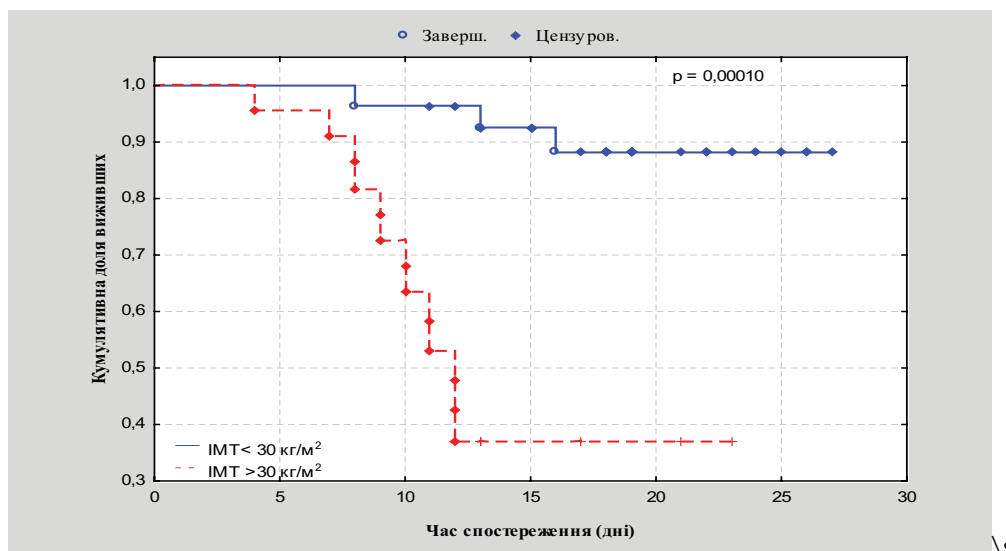


Рис. 6. Кумулятивна доля виживших серед хворих залежно від ІМТ.

**Обговорення.** Коронавірусна хвороба - інфекційне, висококонтагіозне захворювання, яке дебютує лихоманкою (44%-98%), кашлем (68%-76%), міалгією (18%) [2]. Серед недіалізної популяції смертність складає 1,4%-3,6%. Пандемія COVID-19 є особливо небезпечною для хворих на ХХН ВД, оскільки наявність артеріальної гіпертензії, ЦД, інших коморбідних станів та порушення системи гемостазу є факторами ризику дистрес-синдрому дорослих, формування якого суттєво погіршує прогноз [3, 4]. Протягом нашого дослідження було встановлено, що 155 пацієнтів (20, 2 %) на хронічну хворобу нирок ВД стадії, які лікуються гемо- та перитонеальним діалізом у центрі, мали підтверджений діагноз COVID-19 з 1 вересня 2020 року по 31 грудня 2020 року. Рівень госпіталізації склав 97,4%. Отримані дані респондуються зі світовими. Так, у Ломбардії (Італія) частота коронавірусної хвороби серед діалізної популяції становила 26%, а у діалізних центрах Іспанії даний показник був у межах 24 % [5, 6]. З іншого боку, за результатами проведеного дослідження у Франції, з 2336 діалізних хворих лише 122 пацієнтам (5,1%) було встановлено діагноз коронавірусної хвороби, у Канаді – 4,6% [7, 8]. Частота COVID-19 була зрівнянна у пацієнтів, які лікувалися ГД та гемодіалізацією, та була істотно нижчою у хворих, які лікувалися ПД.

Найчастішими скаргами серед хворих з діагнозом COVID - 19 була лихоманка (90,3 %), задишка (54,1%), втрата нюху та смаку (24,9%). Схожі дані отримав LuisD'Marco, обстеживши діалізну популяцію у Мадрид [9]. У Китаї ж, наприклад, основними скаргами були лихоманка ( 51,4%) та кашель ( 36,3%) [10]. Слід зазначити, що поширеність пандемії COVID-19, обґрунтовує збільшення кількості публікацій, які вивчають фактори ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби. Перші публікації визначили ризик несприятливого перебігу COVID - 19 у хворих з наявністю ССЗ [11],

більш пізні популяційні дослідження основними факторами ризику летальності, що досягали рівня достовірних значень, встановили артеріальну гіпертензію, ожиріння та ЦД [12]. Однак більшість із цих досліджень не виділяли окремо пацієнтів із високим рівнем поліморбідності з включенням хронічної хвороби нирок. На сьогодні, опубліковані дослідження перебігу коронавірусної хвороби у хворих, які лікуються діалізом [13, 14]. Однак спільним, що до них, є невелика вибірка та високі показники летальності (25-52%). Більшість авторів несприятливий перебіг COVID - 19 поєднують з серцево-судинними подіями, особливо під час госпіталізації [13], інші - з похилим віком [11]. Деякі автори вважають, що ні один із факторів ризику, що має значення у загальній популяції (вік, діабет, ожиріння, ішемічна хвороба серця та хронічні обструктивні захворювання легень) не впливає на завершення хвороби у гемодіалізних пацієнтів [15]. Згідно отриманих нами даних було встановлено, що факторами, асоційованими з тяжким перебігом коронавірусної хвороби, у даної категорії хворих, є ожиріння (ІМТ>30 кг/м²), ЦД, наявність супутніх ССЗ та необхідність у кисневій підтримці. Було доведено, що чоловіки частіше хворіли на коронавірусну хворобу в порівнянні з жінками. При цьому не було встановлено вірогідної різниці в групах хворих з різним ступенем тяжкості перебігу коронавірусної хвороби з віком хворих та тривалістю лікування діалізом. Подібні результати було отримано і дослідниками з Франції [7]. GuillaumeL. встановив, що факторами, асоційованими з тяжким перебігом коронавірусної хвороби є чоловіча стать, необхідність у кисневій підтримці, лімфоцитопенія та ожиріння. А Marian Goicoechea . et al. провівши обстеження 36 діалізних хворих з коронавірусною хворобою дійшов висновку, що цукровий діабет та наявність серцево-судинних захворювань є предикторами важкого перебігу COVID-19 [15].

За період, протягом якого проводилося дослідження, зареєстровано 20 (12,9%) випадків смерті. Показники світової спільноти щодо смертності діалізної когорти хворих з коронавірусною хворобою різняться. Так, наприклад, в Ухані 37 %, Мадрид 30 %, Італії 25 %, Іспанії 10 % [16]. Проте без сумніву залишається той факт, що показники смертності серед діалізних хворих є набагато вищими, ніж в загальній популяції. Це ще раз доводить те, що коронавірусна хвороба є надзвичайно небезпечною для пацієнтів з хронічною хворобою нирок V Д стадії.

**Висновки.** Частота COVID-19 серед досліджуваної когорти хворих на ХХН VД стадії становила 20,2% та була вірогідно вищою при лікуванні гемодіалізом ( $p=0,0024$ ) та гемодіалізацією ( $p=0,0035$ ), ніж перитонеальним діалізом. При цьому легкий ступінь перебігу коронавірусної хвороби мали майже чверть пацієнтів (24,5%), середній та важкий діагностовано в 41,3% та 34,2% хворих, відповідно. Кисневої підтримки потребували майже половина хворих на ХХН VД стадії з коронавірусною хворобою (76/49,03%), штучної вентиляції легень – 10,9% (17 хворих). Визначено, що факторами, асоційованими з тяжким перебігом коронавірусної хвороби є  $IMT > 30$  кг/м<sup>2</sup>, наявні коморбідні серцево-судинні захворювання та необхідність у кисневій підтримці.

Доведено, що частота коронавірусної хвороби є більшою у чоловіків в порівнянні з жінками. Водночас, не встановлено вірогідної різниці в тяжкості перебігу коронавірусної хвороби залежно від віку хворих та тривалості лікування діалізними методами НЗТ. Констатовано, що тривалість лікування COVID - 19 є вірогідно вищою у хворих на ХХН VД

стадії з ЦД ( $p < 0,05$ ) та пацієнтів з більш високими значеннями  $IMT$  ( $p < 0,05$ ).

Найчастішим ускладненням серед хворих на COVID - 19 були тромбоз судинного доступу, кровохаркання, фібриляція передсердь та носові кровотечі.

Коефіцієнт смертності склав 12,9%. Встановлено, що негативними маркерами виживаності хворих на ХХН VД стадії з коронавірусною хворобою є  $IMT > 30$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,00010$ ) та необхідність у кисневій підтримці ( $p = 0,0468$ ).

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

**Інформація про внесок кожного учасника:**

**І.О. Дудар:** концепція дослідження, написання статті.

**Е.К. Красюк:** концепція дослідження.

**А.Ю. Шимова:** дизайн дослідження, аналіз клінічних даних, статистичний аналіз, написання статті.

**М.О. Маласаєв:** обстеження та лікування хворих, аналіз клінічних даних.

**Є.М. Григор'єва:** обстеження та лікування хворих, аналіз клінічних даних.

**І.М. Шіфіріс:** дизайн дослідження, аналіз літератури, редагування статті.

**В.М. Савчук:** обстеження та лікування хворих, аналіз клінічних даних.

**О.В. Ференц:** обстеження та лікування хворих, аналіз клінічних даних.

**І.В. Буржинська:** обстеження та лікування хворих, аналіз клінічних даних.

**Ф.О. Прусський:** обстеження та лікування хворих, аналіз клінічних даних.

## Література (References):

1. *Kolesnyk MO.* Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2019 rik. Kyiv; 2018. 183 s. [In Ukrainian].
2. *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>.
3. *Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, Inker LA, Levin A, Mehrotra R, Palevsky PM, et al.* Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020;97(6):1117-1129. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.010.
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: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
5. *La Milia V, Bacchini G, Bigi MC et al.* COVID-19 outbreak in a large hemodialysis center in Lombardy, Italy. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 1095–1099. doi: 10.1016/j.ekir.2020.05.019
6. *Stock da Cunha T, Gomá-Garcés E, Avello A, Pereira-García M, Mas-Fontao S, Ortiz A, González-Parra E.* The Spectrum of Clinical and Serological Features of COVID-19 in Urban Hemodialysis Patients. *J Clin Med.* 2020;9(7):2264. doi: 10.3390/jcm9072264.
7. *Lano G, Braconnier A, Bataille S, Cavaille G, Moussi-Frances J, Gondouin B, et al.* Risk factors for severity of COVID-19 in chronic dialysis patients from a multicentre French cohort. *Clin Kidney J.* 2020;13(5):878-888. doi: 10.1093/ckj/sfaa199.
8. *Yau K, Muller MP, Lin M, Siddiqui N, Neskovic S, Shokar G, Fattouh R, Matukas LM, Beaubien-Souligny W, Thomas A, Weinstein JJ, Zaltzman J, Wald R.* COVID-19 Outbreak in an Urban Hemodialysis Unit. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(5):690-695.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.001.

9. *D'Marco L, Puchades MJ, Romero-Parra M et al.* Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2020; 13: 297–306. doi: 10.1093/ckj/sfaa104.
10. *Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al.* 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):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
11. *Ruan Q., Yang K., Wang W. et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2020 Apr 6;:]. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
12. *Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published online ahead of print, 2020 Apr 22] [published correction appears in doi: 10.1001/jama.2020.7681]. *JAMA.* 2020; 323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.
13. *Ma Y., Diao B., Lv X. et al.* 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan China. medRxiv 2020.02.24.20027201. doi: 10.1101/2020.02.24.20027201.
14. *Rombolà G., Brunini F.* COVID-19 and dialysis: why we should be worried. *J Nephrol.* 2020;33(3):401-403. doi:10.1007/s40620-020-00737-w.
15. *Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, Muñoz de Morales A, Rojas ÁG, Bascuñana A, et al.* COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int.* 2020;98(1):27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.
16. *Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, et al.* Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354.



## 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

Farzana Danial<sup>1</sup>, Irfan Ullah Khattak<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.06

### Psychological impact of COVID-19 pandemic on nurses: a qualitative study

<sup>1</sup>Lady Reading School of Nursing, Peshawar, Pakistan

<sup>2</sup>Main Rashid Hussain Shaheed Memorial Hospital Pabbi, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan

### Citation:

Danial F, Khattak IU. Psychological impact of COVID-19 pandemic on nurses: a qualitative study. Ukr J Nephrol Dial. 2021;2(70):48-55. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.06

**Abstract.** *Coronavirus disease is a serious infectious disease that spread very rapidly. Coronavirus not only impacts the general population but also a threat for health care providers. Besides, it psychologically impacts health care professionals especially nurses.*

**Objectives.** *To explore the psychological impact of the COVID-19 pandemic on nurses working in corona isolation units.*

**Methodology.** *A qualitative study was conducted using a phenomenological study design. Overall, data were collected from 15 nurses working in tertiary care hospitals of district Nowshera. The study was carried from 1st April 2020 to 20th May 2020. Permission was granted from the District Health Officer of District Nowshera. Keeping the spread of the coronavirus in view, data was collected through semi-structured in-depth telephonic interviews. Electronic consent was also granted from all the concerned participants before data collection. Data were analyzed using Colaizzi's 7-step method.*

**Results.** *A total of three themes were generated from the data; Stress, social isolation, and Coping and Self-Care Styles. Nurses working in COVID-19 units experience stress due to constant duty change, fatigue, change in duty placement, and work overload. Also, they experience social isolation due to the fear of getting infected and the disease transmission to their family and other population. Coping and self-care styles such as exercise, physical activity, facing the reality and religious beliefs are important for the nurses to maintain their mental health.*

**Conclusions.** *The outbreak of COVID-19 psychologically impacts the nurses. Besides, the nurses experience stress and social isolation. The nurses also need coping and self-care styles to maintain their mental health. The role of the health department is very important to highlight this issue and provide proper assistance to the nurses.*

**Keywords:** *psychological impact, COVID-19, pandemic, nurses.*

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

© Danial F., Khattak I.U., 2021.

Correspondence should be addressed to Farzana Danial: [farzanakhokhar@yahoo.com](mailto:farzanakhokhar@yahoo.com)

### Article history:

Received April 10, 2021

Received in revised form

May 18, 2021

Accepted May 18, 2021



© Danial F., Khattak I.U., 2021.

УДК 616.98:578.834]-036.21:614.253.52

Фарзана Даніал<sup>1</sup>, Ірфан Улла Хаттак<sup>2</sup>

## Психологічний вплив пандемії COVID-19 на медсестер: Якісне дослідження

<sup>1</sup>Школа медсестер, Пешавар, Пакистан

<sup>2</sup>Головний меморіальний госпіталь ім. Рашида Хуссейна Шахіда Паббі, Хайбер-Пахтунхва, Пакистан

**Резюме.** Коронавірусна хвороба впливає не тільки на загальну популяцію, але також і на медичних працівників.

Метою нашої роботи було вивчити психологічний вплив пандемії COVID-19 на медсестер, які працюють у відділеннях лікування коронавірусної хвороби.

**Методи.** Проведено якісне дослідження з використанням феноменологічного дизайну дослідження. Загалом, дані були зібрані від 15 медсестер з 1 квітня 2020 року по 20 травня 2020 року. Дозвіл було надано окремим медичним працівником Новиєри. Зважаючи на поширення коронавірусної хвороби, дані збирали за допомогою напівструктурованих поглиблених телефонних інтерв'ю. Перед збором даних також була надана електронна згода від усіх зацікавлених учасників. Дані аналізували за допомогою 7-етапного методу Колайці.

**Результати.** Всього з даних було створено три теми: стрес, соціальна ізоляція, стилі подолання та догляду за собою. Медсестри, які працюють у підрозділах COVID-19, відчувають стрес через постійну зміну чергування, втому, зміну місця роботи та перевантаження. Крім того, вони відчувають соціальну ізоляцію через страх заразитися та передачу хвороби своїй сім'ї та іншому населенню. Визначено суттєві зміни у повсякденному житті медсестер, а саме можливості займатись фізичними вправами, реалізація реальності та релігійні переконання, важливі для збереження свого психічного здоров'я.

**Висновки.** Епідемія COVID-19 психологічно впливає на медсестер. Крім того, медсестри відчувають стрес та соціальну ізоляцію. Медсестрам також потрібно максимальне збереження звичного стилю життя, щоб зберегти своє психічне здоров'я. Роль відділу охорони здоров'я дуже важлива для висвітлення цього питання та надання належної допомоги медсестрам.

**Ключові слова:** психологічний вплив, COVID-19, пандемія, медсестри.

**Introduction.** COVID-19 is initially identified in Wuhan, China, its new emerging infectious disease spread in china in December 2019 [1]. Initially, the symptoms of the disease were just like pneumonia and the disease was treated as pneumonia [2]. Wuhan, China was highlighted and all the focus was on the outbreak of the infectious respiratory disease with an unknown cause. Worldwide, health care authorities immediately pay attention to this killer disease after its confirmation as COVID-19 [3]. COVID-19 was declared a pandemic disease by the World Health Organization (WHO) on 11<sup>th</sup> march 2020 due to its rapid spread around the globe [4]. Globally, a total of 37,704,153 confirmed cases are reported including 1,079,029 deaths [5]. Around 20% of COVID-19 patients experience severe disease symptoms, need oxygenation therapy, and critical care. Only 5% of COVID-19 patients require Intensive Care Unit (ICU) admission and ventilation [6].

COVID-19 is an emerging disease and health care workers are fighting on the frontline to control this dis-

ease, helping and supporting the patients in rehabilitation [7, 8]. Similarly, COVID-19 also has an impact on health care workers and leads to certain problems and challenges for this vital part of society. These problems include Personal Protective Equipments (PPEs), need for extra staff, ventilators, beds, and isolation units [9, 10].

Health care workers are the vital resources of any country, their health and safety are important not only for the care of patients but also for the control of any outbreak of infectious diseases. The health care providers experienced severe stress, understaffing, anxiety, stigmatization, comprehensive support, and mental health problems during care of the patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) and the Middle East respiratory syndrome (MERS), the diseases similar to COVID-19 [11, 12].

According to the studies, nurses working on the front line and caring for patients with COVID-19 experience mental health problems, such as insomnia, stress, depression, and anxiety [13]. Similarly, another qualitative study also highlighted the psychological impact of COVID-19 on health care workers, the health care workers experience “being fully responsible for patients”, “challenges of working” and “resilience amid challenges”.

COVID-19, Pakistan is also on the list of COVID-19 affected countries. Health care providers es-

**Farzana Danial**  
farzanakhokhar@yahoo.com

pecially the nurses are fighting on the front line. The health of the nurses is very important because the nurses are the vital resource of the country and also the backbone of the health care system. There is not a single study published in Pakistan to highlight the psychological impact of COVID-19 on nurses taking care of coronavirus diseased patients. To support the nurses effectively in this crisis, it is necessary to gain their insights and to explore the psychological impact of COVID-19 on nurses working in corona units. **The basic purpose** of the study is to explore the psychological impact of COVID-19 on nurses taking care of COVID-19 patients in Khyber Pakhtunkhwa, Peshawar, Pakistan.

**Methods. Research Design.** A phenomenological method was used to qualitatively analyze the psychological impact of COVID-19 on nurses working in the COVID-19 unit taking care of patients infected with the coronavirus. The empirical phenomenological approach is one of the best approaches to explore the psychological impact of COVID-19 on participants. This scientific approach focuses and guarantees the authenticity of gathered experiences of participants according to scientific standards.

**Study subjects.** A total of 15 nurses taking care of COVID-19 positive patients were recruited using a convenient sampling method. All these nurses were recruited from tertiary care government hospitals (Qazi Hussain Ahmad and District Headquarter Hospital) of district Nowshera, Khyber Pakhtunkhwa. The study was carried from 1<sup>st</sup> April 2020 to 20<sup>th</sup> May 2020. The nurses working in COVID-19 wards and taking care of conformed COVID-19 positive patients for at least two weeks and volunteers to participate in the study were included in the study.

**Interview guide.** The interview questions were designed using literature, taking opinions from experts, and reviewing previous studies. The following questions were asked to explore the psychological impact of COVID-19 on nurses taking care of COVID-19 patients. (1) What are the main psychological feelings of nursing care providers for COVID-19 patients? (2) What are your coping strategies? (3) What are your insights in the face of the epidemic? (4) What has changed in your life? (5) How do you cope with changes in your work and life? (6) What are your thoughts and feelings about this anti-epidemic task?

**Data collection.** Keeping in view the spread of COVID-19 and to improve the care of COVID-19, it was difficult to conduct a face-to-face interview because it was risky for both the participants and the research. Therefore, data were collected through semi-structured in-depth telephonic interviews. Initially, the list and characteristics of the nurses working in COVID-19 units were gathered from the nursing offices of the hospitals. Afterward, the nurses were contacted through a telephonic call. The aims and objectives of the study were shared with the participants. Verbal and electronic (WhatsApp) consents were taken for the participants before the collection of the data. Proper times were fixed with the participants in their off-times with mutual agreement. The participants were assured that all the information will be kept confidential and the interview will be collected only by the first author. Approximately, it took 40 to 50 minutes to complete the interview of one participant. All the interviews were recorded in a voice call recorder. The participants were allowed to discontinue the interview at any time. Data collection was stopped after data saturation.

**Ethical Consideration.** The study was approved from ethical review board of Nowshera Medical College. Permission was granted from the hospital directors of concerned hospitals. Approval was also granted from District Health Officer Nowshera.

**Data analysis.** After 24 hours of the interview, the recordings were transcribed. Colaizzi's phenomenological analysis method was used to analyze the data. Data were analyzed by two researchers independently by listing and reading more than two times. Codes and themes were extracted from the data.

**Results.** A total of 15 nurses were included in the study. Nine out of 15 nurses were female and more than half (53%) nurses were from the age group 31-40 years old. The majority (73%) nurses were married and more than half (53.33%) nurses were bachelor in nursing degree holders. The majority (53.33%) of nursing staff were having experience between five to ten years while 26.66% of nursing were an experience of fewer than five years and only 13.33% of nurses experienced between 11 to 15 years. Results of participant's socio-demographic characteristics are displayed in Table 1.

Table 1

Demographic profile of the population, (n=15)

	Frequency	Percent (%)
Gender		
Male	6	40
Female	9	60
Age (years)		
< than 30 years	3	20
31-40 years	8	53.33
> than 40 years	4	26.66

Continuation of Table 1

	Frequency	Percent (%)
<b>Marital Status</b>		
Unmarried	4	26.66
Married	11	73.33
<b>Education</b>		
Diploma Nursing	7	46.66
Bachelor in Nursing	8	53.33
Master in Nursing	0	0
<b>Experience</b>		
< than 5 years	4	26.66
5-10 years	8	53.33
11-15 years	2	13.33
16-20 years	1	6.66
> than 20 years	0	0

Three themes were generated from the data analysis, these themes are Stress, social isolation, and Coping and Self-Care Styles.

**Theme 1: Stress.** Overall, all (n=15) the participants express stress due to covid-19 spread. Work overload, fatigue, change of duty placement, and change in nurse’s roster are certain factors that lead to stress among nursing staff. Participants express that duty in the corona unit; regular uses of personal protective equipment and prolonged duty lead to severe fatigue (Fig. 1).



Fig. 1. Stress Among Nursing Working In Covid-19 Units.

“Normally we perform 8 hours shift but in corona unit, we perform 12 hours shift, I felt very restlessness after completion of my duty” (n=8).

“I put on the covid-19 protective gowns and other protective equipment’s before entering in the unit and put it off after duty shift. It makes me very tired because these kits are very uneasy” (n=3).

“I cannot stretch my legs and my body in this tight protective kit, all the day standing and prolong duty make me very tired and I feel pain in my legs” (n=15).

Nursing staff also express that the spread of covid-19 also increased the intensity of the workload. Also, the roster is changing to maintain staffing for the corona units. Changes in duty placement were also reported by the nursing staff.

“My duty was in the emergency unit, we were six nursing staff there to cover the unit, now my duty is in corona unit and I am alone in the unit. It hardly covers the unit work” (n=2).

“I did my routine duty in children ward. Due to corona spread our duty schedule has been changed and I am now performing my duty in corona ward. I am very exhausted due to this change” (n=7).

“Our roster is changing, every second day we face some changes in the nursing roster to compensate for the shortage of nursing staff in the covid-19 unit. Every time, we are keeping our-self mentally prepare for the duty change” (n=13).

**Theme 2: Social Isolation.** The second theme generated from the data is social isolation. This theme (social isolation) was generated from sub-themes such as self-protection, family protection, and fear of being a chain for the spread of covid-19 spread (Fig. 2).

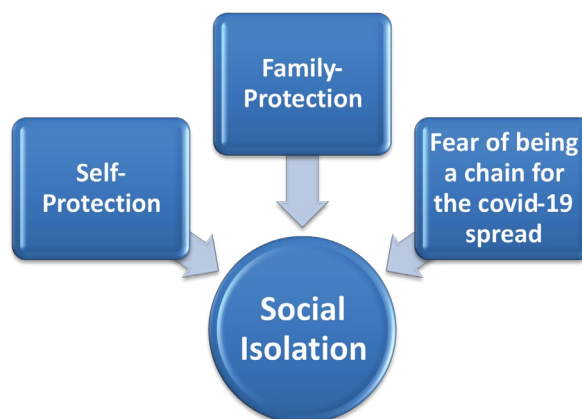


Fig. 2. Social Isolation among nurses working in Covid-19 unit.

The nursing staff expresses that they feel socially isolated because they feel that they can be a carrier for the transmission of the covid-19 virus. Also, they can spread the virus to their family members the other people. Besides, social isolation can prevent their self, family members, and other population safe from covid-19.

“I treat every person in quarantine as covid-19 positive. I can't trust on whether the person to whom I meet is covid-19 positive or negative. I think every person is covid-19 positive” (n=13).

“After the spread of covid-19, I restrict myself from the other hospital staff. I restrict my interactions with any hospital staff even people outside the hospital. A little negligence can infect me with this virus” (n=1).

“Even I use personal protective equipment's in hospital but still I am afraid of the transfer of the virus to my family members” (n=11).

“I didn't meet any member of my family when I of my duty and go back home due to the fear of virus transfer” (n=4).

“I have a separate room in my home; I directly go to my room without touching anything and without meeting anybody in my home. I scrub my hands, take bath but still, I think I am unsafe and I will make the family members infected. This fear makes me usually isolate me from my family” (n= 9).

“Health care professionals especially the nurses are very prone to this infection. I make myself isolated from the community because there are limited personal protective equipment's in the hospitals and every day we hear positive cases of health care workers” (n= 7).

“I have two sons and one daughter. I separated them from myself. I can't express my feeling how I feel for them.....” (n=6).

**Theme 3: Coping and Self-Care Styles.** The third theme generated from the data was coping and self-care styles. The theme was generated from sub-themes such as psychological adjustment, life adjustment, facing the reality, and religious beliefs (Fig. 3).

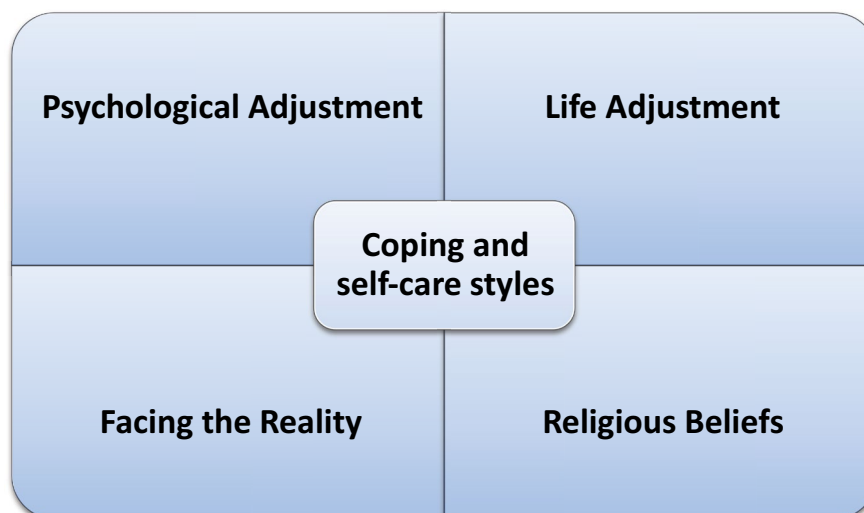


Fig. 3. Coping and self-care styles.

A majority (n=11) of the participants express psychological adjustment in terms of coping with the corona outbreak.

“I keep my mind that this entire pandemic will become to end one-day InshAllah, Allah had fixed all the matters and no one can do anything” (n=5).

“Corona is just like other infectious diseases and not a dangerous disease. We can protect ourselves from it if we keep ourselves protected by implementing infection control protocols. The mortality rate from the corona is very less” (n=4).

“I think corona will take few days and when it gets summer corona will be finished, also Pakistani are immunized with different viruses and bacteria” (n=10).

The participants also expressed that life adjustment is one of the best coping strategies to deal with the covid-19 outbreak and to adjust their life accordingly.

“To reduce my stress and tension of corona I went out in the fields and sit alone somewhere where I breathe fresh air and I relax” (n=9).

“I have changed my nutrition, I used to take nutrition which increase my immunity and which increase my body resistance against covid-19. I think the best way to protect yourself from the corona is to improve your immunity through proper diet” (n=4).

“We as a health professional are very prone to this disease. I think we should prepare ourselves for this outbreak. I used to exercise to release my tension and stress. I think indoor exercise is best remade for releasing the tension” (n=8).

Most (n=9) of the participants revealed that corona is serious and real. They also stated that they have to face the reality of corona as professional nurses. Religious beliefs were also highlighted by the participants as a coping strategy to deal with the disease.

“I think we should face the reality of corona spread and we should take it seriously and be preparing to fight against corona” (n=9).

“No one is taking corona serious; corona is the reaction of our acts. I am mentally prepared to fight against this disease and prove my professionalism” (n=14).

“We should return to Allah and cry in front of Allah, Allah should forgive us because this disaster can only be prevented by Allah” (n=12).

“I feel relax and forget everything when I offer my prayer and I believe that no one can do anything except Allah” (n=6).

“I recite the verses of Quran and offer my prayers five times a day. It makes me very relax and energetic. And am sure, InshAllah, we will defeat corona” (n=1).

**Discussion.** The current study was designed to explore the psychological experiences of nurses caring for covid-19 positive patients using the phenomenological method. The findings of the study estimated 3 themes: stress, social isolation, and coping and self-care styles.

In this study, the nurses experience extreme stress due to work overload, fatigue, change of duty placement, and change in nurse's roster. Also, prolong duty in the corona unit and regular use of personal protective equipment lead to severe fatigue and eventually stress. The findings are consistent with the finds of the study conducted on Middle East Respiratory Syndrome and Ebola [14-16].

In the current study, the participants express their concern regarding their family members, a study conducted by Lee et al, revealed the same findings [17]. Also, several studies estimated consistent results and reported physical exhaustion, fear, anxiety, stress, and tension among nurses caring for patients with respiratory infective diseases [14, 18, 19].

The current study estimated that stress is the main problem of concern among nurses working in corona units. Therefore, Proper psychological assessment of nurses for stress is very necessary, and proper psychological interventions for the nurses are very important during this pandemic disease. It is very important to conduct a stress assessment of each nurse caring for corona infected patients. The nurses should be facilitated in terms of relief, rest, scheduled duty, and duty with the time frame. Similarly, the nurses working in such infective units should be treated flexibly and interventions should be applied to overcome their stress and their mental health should be the priority [14, 17, 20, 21].

The current study also explores social isolation among nurses working in corona units. They express the main reason for social isolation is self-protection, family protection, and fear of being a chain for the spread of covid-19 spread. Another study provides consistent results in accordance with the current study and estimated that the nurses were concerned about transferring the infection to their family members [17]. In the same context, a study conducted by Anliu et al, provided consistent results and estimated that 25% of nurses

working in corona units experience psychological distress among with the majority (83%) are concern about the disease transfer to their family and others [22]. In the same way, another study also revealed the same finding and stated that the basic factor for nurse's stress is the fear of transferring the infection to their-self, family members, and other populations [23]. A study conducted by Pratik et al, estimated consistent findings and reported that nurses feel fear to be infected with the coronavirus and may spread the virus to other healthy populations [24].

The effect of COVID-19 on health care professionals has been highlighted in various studies and it is estimated that social isolation and loneliness is one of the most affected health care outcomes among nurses which impacts the nurses mentally and physically. There is a need for proper assessment of nurses caring for COVID-19 patients and there should be proper interventions for the nurses to break the chain of social isolation. Social isolation may lead to severe mental health complications. Interventions such as social-connection, community-based networks, mobilizing the resources from family members, and engaging the health care system to begin the process of developing methods to identify social isolation and loneliness in health care settings are very important for healthy nurses [25, 26].

Coping and self-care styles were also reported among the nurses caring for COVID-19 patients in the current study. The study conducted by Niuniu et al, provides consistent findings in accordance with the current study and revealed that nurses adopt psychological adjustment and life adjustment dealing with COVID-19 patients [21]. Findings such as psychological adjustment and life adjustment of nurses caring for patients with severe respiratory infectious diseases were consistently reported in other studies [27-29].

It is reported that coping style, social support, cognitive evaluation play an important role in breaking the chain of stress [29]. The study estimated that nurses especially females experience severe stress and anxiety working in COVID-19 units, several coping strategies such as focus group coping and emotional focus coping are very effective coping strategies for the nurses caring for COVID-19 patients [30]. Physical activity and excise were estimated the best therapy for the nurses to cope with stress and tension [31]. Therefore, interventions regarding coping and lifestyle changes are necessary for the nurses to deal with the stress and tension due to COVID-19 and the health care organizations take it seriously to provide a coping pathway for the nurses for their good health.

**Limitations.** This was a qualitative study; the sample size we selected was 15 nurses. This limited sample size was due to the characteristics of qualitative research. Only nurses were included, it would be better to explore the psychological effect of COVID-19 on other health care professionals as well. Due to COVID-19 spread and keeping the safety measures of in-

fection preventions we were unable to conduct focus group interviews and face to face interviews. In addition, it was a short time study in the initial spread of disease.

**Conclusion.** In this study, the psychological impact of COVID-19 on nurses working in COVID-19 units was explored. It is estimated that the nurses working on the front line in COVID-19 units experience

stress due to constantly duty change, fatigue, change in duty placement, and work overload. Also, they experience social isolation due to the fear of getting infected and the disease transmission to their family and other population. Coping and self-care styles such as exercise, physical activity, facing the reality and religious beliefs are important for the nurses to maintain their mental health.

## References:

- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264–266. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
- WHO | Pneumonia of unknown cause – China. Available from: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>. [accessed 14 Oct 2020].
- Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS. Protecting health-care workers from sub-clinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e13. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30066-7.
- WHO/Europe | Coronavirus disease (COVID-19) outbreak - WHO announces COVID-19 health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic. Available from: <https://www.euro.who.int/en/> [accessed 14 Oct 2020].
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>. [accessed 14 Oct 2020].
- Wu Z., M McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA - J Am Med Assoc* 2019;2639–2648. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Sarti TD, Lazarini WS, Fontenelle LF, Almeida APSC. What is the role of Primary Health Care in the COVID-19 pandemic? *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2020; 29:e2020166. doi: 10.5123/s1679-49742020000200024.
- Melvin SC, Wiggins C, Burse N, Thompson E, Monger M. The role of public health in COVID-19 emergency response efforts from a rural health perspective. *Prev Chronic Dis.* 2020; 17:1–6. doi: 10.5888/PCD17.200256.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *Ann Transl Med.* 2020; 8, 7:497–497. doi: 10.21037/atm.2020.03.157.
- Puradollah M, Ghasempour M. Necessity of attention to mental health of the front line nurses against COVID-19: A forgotten requirement. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2020;8(3):280–281. doi: 10.30476/IJCBNM.2020.85889.1301.
- Maunder R, Hunter J, Vincent L, Bennett J, Peladeau N, Leszcz M, Sadavoy J, Verhaeghe LM, Steinberg R, Mazzulli T. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *Cmaj.* 2003;168(10):1245–1251. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12743065/>.
- Lai AL, Millet JK, Daniel S, Freed JH, Whittaker GR. Psychological impact of 2015 MERS. *Lancet.* 2020;395:1315.
- Liu S, Yang L, Zhang C, Xiang YT, Liu Z, Hu S, Zhang B. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Psychiatry.* 2020; 7:e17–e18. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30077-8.
- Kang HS, Son YD, Chae SM, Corte C. Working experiences of nurses during the Middle East respiratory syndrome outbreak. *Int J Nurs Pract.* 2018; 24:1–8. doi: 10.1111/ijn.12664.
- Rn YK. Nurses' experiences of care for patients with Middle East respiratory syndrome-coronavirus in South Korea. *Am J Infect Control.* 2018; 46:781–7. doi: 10.1016/j.ajic.2018.01.012.
- Smith MW, Smith PW, Kratochvil CJ, Schwedhelm S. The Psychosocial Challenges of Caring for Patients with Ebola Virus Disease. *Heal Secur.* 2017;15:104–109. doi: 10.1089/hs.2016.0068.
- Lee SH, Juang YY, Su YJ, Lee HL, Lin YH, Chao CC. Facing SARS: Psychological impacts on SARS team nurses and psychiatric services in a Taiwan general hospital. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005; 27:352–358. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2005.04.007.
- Khalid I, Khalid TJ, Qabajah MR, Barnard AG, Qushmaq IA. Healthcare workers emotions, perceived stressors and coping strategies during a MERS-CoV outbreak. *Clin Med Res.* 2016 ; 14:7–14. doi: 10.3121/cmr.2016.1303.
- O'Boyle C, Robertson C, Secor-Turner M. Nurses' beliefs about public health emergencies: Fear of abandonment. *Am J Infect Control.* 2006;34:351–357. doi: 10.1016/j.ajic.2006.01.012.
- Li W, Yang Y, Liu ZH, Zhao YJ, Zhang Q, Zhang L, Cheung T, Xiang YT. Progression of mental health services during the COVID-19 outbreak in China. *Int J Biol Sci.*2020; 16:1732–1738. doi: 10.7150/ijbs.45120.

21. Sun N, Wei L, Shi S, et al. A qualitative study on the psychological experience of caregivers of COVID-19 patients. *Am J Infect Control*. 2020; 48:592–298. doi: 10.1016/j.ajic.2020.03.018.
22. Nie A, Su X, Zhang S, Guan W, Li J. Psychological impact of COVID-19 outbreak on frontline nurses: A cross-sectional survey study. *J Clin Nurs*. 2020; 29:4217–4226. doi: 10.1111/jocn.15454.
23. Health I, Cabarkapa S, Nadjidai SE, Murgier J, Ng CH. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. *Brain, Behav Immun - Heal*. 2020; 8:234–243.
24. Khanal P, Devkota N, Dahal M, Paudel K, Joshi D. Mental health impacts among health workers during COVID-19 in a low resource setting: A cross-sectional survey from Nepal. *Global Health*. 2020; 16:1–12. doi: 10.1186/s12992-020-00621-z.
25. Hendy A, Abozeid A, Sallam G, Abboud Abdel Fattah H, Ahmed Abdelkader Reshia F. Predictive factors affecting stress among nurses providing care at COVID-19 isolation hospitals at Egypt. *Nurs Open*. 2020; 8,1:498-505 doi: 10.1002/nop2.652.
26. Wu B. Social isolation and loneliness among older adults in the context of COVID-19: a global challenge. *Glob Heal Res Policy*. 2020; 5:154–156. doi: 10.1186/s41256-020-00154-3.
27. Main A, Zhou Q, Ma Y, Luecken LJ, Liu X. Relations of sars-related stressors and coping to chinese college students' psychological adjustment during the 2003 beijing sars epidemic. *J Couns Psychol*. 2011; 58:410–423. doi: 10.1037/a0023632.
28. Skapinakis P, Bellos S, Oikonomou A, Dimitriadis G, Gkikas P, Perdikari E, Mavreas V. Depression and its relationship with coping strategies and illness perceptions during the Covid-19 lockdown in Greece: A cross-sectional survey of the population. *Depress Res Treat*. 2020. doi: 10.1155/2020/3158954.
29. Mak WWS, Law RW, Woo J, Cheung FM, Lee D. Social support and psychological adjustment to SARS: The mediating role of self-care self-efficacy. *Psychol Heal*. 2009; 24:161–174. doi: 10.1080/08870440701447649.
30. Huang L, Lei W, Xu F, Liu H, Yu L. Emotional responses and coping strategies in nurses and nursing students during Covid-19 outbreak: A comparative study. *PLoS One*. 2020; 15: e0237303. doi: 10.1371/journal.pone.0237303.
31. Savic M, Ogeil RP, Sechtig MJ, Lee-Tobin P, Ferguson N, Lubman DI. How do nurses cope with shift work? A qualitative analysis of open-ended responses from a survey of nurses. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16:3821. doi: 10.3390/ijerph16203821.



## 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

Alper Alp<sup>1</sup>, Hakan Akdam<sup>2</sup>, Harun Akar<sup>3</sup>, Yavuz Yeniçeriolu<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.07

### Mortality predictors in acute kidney injury patients who underwent continuous venovenous hemodiafiltration: A retrospective, single-center study

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Kocman University, Mugla, Turkey

<sup>2</sup>Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

<sup>3</sup>SBU Tepecik Education and Research Hospital, Izmir, turkey

### Citation:

Alp A, Akdam H, Akar H, Yeniçeriolu Y. Mortality predictors in acute kidney injury patients who underwent continuous venovenous hemodiafiltration: A retrospective, single-center study. Ukr J Nephrol Dial. 2021;2(70):56-63. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.07.

### Article history:

Received May 03, 2021

Received in revised form  
May 13, 2021

Accepted May 15, 2021

**Abstract.** Continuous renal replacement therapy (CRRT) is an increasingly preferred treatment that is easier to use in patients with hemodynamic impairment and can be applied in critical care settings. There are various subtypes of CRRT, one of which is continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF). In this study, we examined the general characteristics of intensive care patients who underwent CVVHDF.

**Methods.** The clinical and biochemical data of 123 patients who underwent CVVHDF in the intensive care units of our center between February 2012 and November 2014 were analyzed retrospectively. Patients who died during the course of therapy were compared with those who survived.

**Results.** The study included 123 patients, 73 males (59.3%) and 50 females (40.7%). The mean age was 64.4 years. Eighty-eight patients (71.5%) died during CVVHDF while 35 patients survived (28.5%). Hemodynamic parameters such as systolic and diastolic arterial blood pressure, mean arterial pressure, and pulse pressure were significantly lower in patients who died compared to survivors ( $p < 0.001$ ). Mean lactic acid level was significantly higher in the deceased group than in the surviving group (8.54 mmol/L vs. 3.68 mmol/L,  $p < 0.001$ , chi-square test).

**Conclusions.** Low bicarbonate level, low systolic arterial blood pressure, and older age were significant independent predictors of mortality in this study. Mortality rates were significantly higher among patients with lactic acidosis and those over 66 years of age. Lactic acid levels can be used to predict mortality in patients undergoing CVVHDF.

**Key words:** intensive care, acute kidney injury, renal replacement therapies, continuous venovenous hemodiafiltration.

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

© Alp A., Akdam H., Akar H., Yeniçeriolu Y., 2021.

Correspondence should be addressed to Alper Alp: [alperalp@mu.edu.tr](mailto:alperalp@mu.edu.tr)



© Альп А., Акдам Х., Аккар Х., Єнічерйоғлу Я., 2021.

УДК 616.61-08-039.35-036.8

Альпер Альп<sup>1</sup>, Хакан Акдам<sup>2</sup>, Харун Аккар<sup>3</sup>, Явуз Єнічерйоғлу<sup>2</sup>

## Предиктори смертності у пацієнтів з гострим пошкодженням нирок, які лікувались безперервною вено-венозною гемодіалізацією: ретроспективне одноцентрове дослідження

<sup>1</sup>Університет Мугла Сіткі Коцмана, Мугла, Туреччина

<sup>2</sup>Університет Аднана Мендереса, Айдин, Туреччина

<sup>3</sup>Навчально-дослідний госпіталь Тепечик, Ізмір, Туреччина

**Резюме.** Безперервна вено-венозна гемодіалізація (БВВГДФ) часто застосовується для лікування гострого пошкодження нирок у критичнохворих пацієнтів із порушеннями гемодинаміки. У цьому дослідженні ми проаналізували загальні характеристики пацієнтів інтенсивної терапії, які лікувались БВВГДФ з метою визначення можливих предикторів смертності.

**Методи.** Демографічні, клінічні та біохімічні дані 123 пацієнтів, які лікувались БВВГДФ у відділеннях інтенсивної терапії нашого центру в період з лютого 2012 року по листопад 2014 року, були проаналізовані ретроспективно. Дані пацієнтів, які померли під час перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), порівнювали з тими, хто вижив.

**Результати.** У дослідженні проаналізовано медичну документацію 123 пацієнтів, з яких 73 чоловіки (59,3%) та 50 жінок (40,7%). Середній вік становив 64,4 року. Вісімдесят вісім пацієнтів (71,5%) померли під час лікування, тоді як 35 пацієнтів вижили (28,5%). Гемодинамічні показники, такі як систолічний та діастолічний артеріальний тиск, середній артеріальний тиск та пульсовий тиск, були значно нижчими у пацієнтів, які померли порівняно з тими, що вижили ( $p < 0,001$ ). Середній рівень молочної кислоти був значно вищим у групі померлих, ніж у групі, що вижила (8,54 ммоль/л проти 3,68 ммоль/л,  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Низький рівень бікарбонату, низький систолічний артеріальний тиск та старший вік були важливими незалежними предикторами смертності в цьому дослідженні. Рівень смертності був значно вищим серед пацієнтів з лактним ацидозом та осіб старше 66 років. Рівні молочної кислоти можуть бути використані для прогнозування смертності у пацієнтів, які лікуються БВВГДФ.

**Ключові слова:** інтенсивна терапія, гостре пошкодження нирок, ниркова замісна терапія, безперервна вено-венозна гемодіалізація.

**Introduction.** Acute kidney injury (AKI) is an increasingly common complication in intensive care patients and is a major cause of mortality, morbidity, and high costs. In addition to hemodynamic stability, sepsis control, and effective fluid therapy, continuous renal replacement therapy (CRRT) is currently used in the management of AKI. Because CRRT is slow and prolonged, it is more effective than conventional hemodialysis in the clearance of endogenous and exogenous solutes while maintaining fluid balance close to physiologically normal limits. This feature allows CRRT to be better tolerated by hemodynamically unstable patients. Unfortunately, AKI in intensive care patients is still associated with high mortality despite these new treatment modalities. One of the main reasons for this is the critical condition of these patients when treatment

is initiated [1]. Although there is a growing body of research examining the indications and timing of CRRT, clinical and laboratory follow-up, and predictive markers, no clear consensus has been reached.

**Aim.** In this study, we retrospectively examined the clinical and biochemical characteristics of patients who underwent CVVHDF in our center and evaluated patient-related factors that may affect outcomes.

**Patients & Methods.** This was a retrospective, single-center study. Initially, 143 patients who underwent CVVHDF therapy were evaluated for the study. A total of 123 patients aged 18 years and over who had complete clinical records were included in the study. Patient follow-up forms prepared for the study were completed for patients in the Adnan Menderes University Medical Faculty Hospital intensive care units (Emergency, Anesthesia, Internal Medicine, Cardiovascular Surgery, and Cardiology ICUs) who had indications for CVVHDF. AKI was identified using the Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria [2]. The patients' medical history, clinical and biochemical features at ICU admission, findings at the time of CVVHDF initiation (urine volume, central venous pressure, arterial blood

Alper Alp:  
alperalp@mu.edu.tr

pressure, heart rate, presence of sepsis, use of diuretics, inotropic types, mechanical ventilation) were obtained from the hospital records system. Clinical and laboratory follow-up was performed daily. Other patient data were retrospectively collected from patients' charts.

The decision to initiate CVVHDF therapy was made by nephrologists based on hemodynamic status, reduced urine output, hypervolemia, electrolyte and acid-base imbalance (hyperkalemia, severe metabolic acidosis) and uremic status. Trained nurses performed technical monitoring. For each patient, the diagnosis related to the most prominent clinical or laboratory disruption was entered as the sole indication. Parameters such as hemogram, serum creatinine, albumin, bicarbonate, lactate, potassium, sodium, calcium, phosphorus, and C-reactive protein (CRP) levels were measured when CVVHDF was initiated. During follow-up, phosphorus levels and platelet counts were also analyzed to monitor for complications. CVVHDF was performed using the femoral, internal jugular, and subclavian veins for vascular access and a MultiFiltrate® device (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany).

CVVHDF therapy was started at a blood flow rate of 100 mL/min and was gradually increased to 150 mL/min. A standard dose (20–25 mL/kg/h) was used in all cases. The ultrafiltration rate was standardized according to the patient's volume status. Although chronic RRT (PD, HD) has been defined as an exclusion criterion in similar clinical studies, we included these patients in our study because our aim was to highlight the general characteristics of all patients who underwent CVVHDF. Anticoagulation was performed with unfractionated heparin in all patients. In accordance with the algorithmic recommendations in the literature, heparin was started with a 10 IU/kg bolus and 10 IU/kg/h maintenance dose, then titrated for an activated partial thromboplastin time ratio (aPTTr)  $\leq 2$  [3]. If clotting occurred during dialysis, the set was replaced and therapy continued. Indications for discontinuation of CVVHDF therapy were determined by a nephrologist; no definitive algorithm was used. The study endpoint was mortality during CVVHDF therapy. The effects of standard-dose therapy versus intensive therapy on mor-

tality remain unclear [4]. Therefore, the present study was based on a standard treatment approach. Due to the retrospective design and nature of the study, no ethics committee approval was received. The procedures followed were in accordance with the amended Declaration of Helsinki. All statistical analyses were done using SPSS 18.0 software. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether quantitative data showed normal distribution. Parametric data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, non-parametric data as median (minimum and maximum), and qualitative data as number (n) and percentage (%) values. For comparisons between groups, a t-test was used for parametric data and the Mann-Whitney U test was used for non-parametric data. The Chi-square test was used in comparisons of categorical data. Pearson and Spearman's methods were used in correlation analyses, and multiple linear regression with backward elimination was done to identify associated factors. In all analyses, p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

**Results.** The study included 123 patients aged 18–88 years; the mean age was 64.4 years. Eighty-eight patients (71.5%) died during CVVHDF while 35 patients survived (28.5%). Of the 88 patients who died, 52 were male (59.1%) and 36 were female (40.9%). Mean age was significantly higher among deceased patients compared to survivors (66.02 vs. 60.42 years,  $p = 0.042$ ). Serum creatinine, urea, albumin, C-reactive protein, potassium, phosphorus, leukocyte, hemoglobin and platelet count, indications for ICU admission, frequency of comorbidities were similar between the two groups. Hemodynamic parameters such as systolic and diastolic arterial blood pressure, mean arterial pressure, and pulse pressure were significantly lower in patients who died compared to survivors ( $p < 0.001$ ). In the deceased and surviving groups, initial creatinine levels were  $2.87 \pm 1.34$  vs.  $3.0 \pm 1.20$  mg/dL ( $p = 0.625$ ), mean arterial pressure was  $57.09 \pm 14.83$  vs.  $70.6 \pm 17.14$  mmHg ( $p < 0.001$ ), and frequency of mechanical ventilation was 79.5% vs. 57.1% ( $p = 0.011$ ), respectively. Serum pH and bicarbonate levels were significantly lower in the deceased group. There was no difference between the two groups in terms of the AKI stage (Table 1).

Table 1

Initial characteristics features of the groups

	DECEASED (n = 88)	SURVIVED (n = 35)	p
♂/♀ (v, %)	52/36	21/14	0.926
Age (years)	66.02 $\pm$ 13.18	60.42 $\pm$ 14.62	0.042
Creatinine (mg/dL)	2.87 $\pm$ 1.34	3.00 $\pm$ 1.20	0.625
Urea (mg/dL)	140.81 $\pm$ 61.73	127.80 $\pm$ 52.15	0.273
Leukocyte (x10 <sup>9</sup> /L)	16.09 $\pm$ 12.43	15.83 $\pm$ 9.32	0.913
Hemoglobin (g/dL)	9.80 $\pm$ 1.91	10.02 $\pm$ 1.72	0.553
Platelet (x10 <sup>9</sup> /L)	186.97 $\pm$ 121.14	204.34 $\pm$ 107.95	0.461
Albumin (g/dL)	2.40 $\pm$ 0.63	2.56 $\pm$ 0.62	0.207
C-Reactive Protein (mg/dL)	144.78 $\pm$ 112.92	163.48 $\pm$ 108.20	0.403

Continuation of Table 1

	<b>DECEASED (n = 88)</b>	<b>SURVIVED (n = 35)</b>	<b>p</b>
Potassium (mmol/L)	4.58±1.22	4.41±0.95	0.471
Phosphorus (mg/dL)	6.13±2.71	5.27±1.72	0.083
SBP (mmHg)	82.98±22.26	105.60±25.11	<0.001
DBP (mmHg)	44.14±12.68	53.77±15.04	<0.001
MAP (mmHg)	57.09±14.83	70.60±17.14	<0.001
PP (mmHg)	38.95±15.35	51.82±17.99	<0.001
CVP (mmHg)	9.60±5.70	11.7±5.17	0.053
pH	7.20±0.18	7.33±0.13	<0.001
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	16.20±5.17	20.69±5.76	<0.001
Mechanical ventilation (n, %)	70 (79.5%)	20 (57.1%)	0.011
AKIN (n, %)			
- Stage ≤ 2	28	9	0.505
- Stage = 3	60	26	
ICU admission indication (n, %)			
- Respiratory failure	22 (25%)	6 (17.1%)	0.262
- Post-cardiovascular surgery	19 (21.6%)	5 (14.3%)	
- Poor general condition	16 (18.2%)	5 (14.3%)	
- Cardiogenic problem	14 (15.9%)	6 (17.1%)	
- Post-abdominal surgery	3 (3.4%)	9 (25.7%)	
- Septic shock	9 (10.2%)	1 (2.9%)	
- Other	5 (5.7%)	8 (6.5%)	
Comorbid disease (n, %)			
- Diabetes Mellitus	35 (39.8%)	10 (28.6%)	0.245
- Coronary Artery Disease	40 (45.5%)	12 (34.3%)	0.258
- Hypertension	38 (43.2%)	12 (34.3%)	0.365
Admission to ICU from (n,%)			
- Emergency department	38 (70.4%)	16 (13.0%)	0.477
- Outpatient clinic	21 (17.1%)	5 (4.1%)	
- Referral/transplantation	29 (23.6%)	14 (11.4%)	

Abbreviations: CVP, central venous pressure; DBP, Diastolic blood pressure; ICU, Intensive care unit; MAP, Mean arterial pressure; PP, Pulse pressure; SBP, Systolic blood pressure.

Initial lactic acid levels were 6.35 (0.17-25.80) mmol/L in deceased group and 2.15 (0.27-22.40) mmol/l in survived group (p < 0.001) (Fig.1).

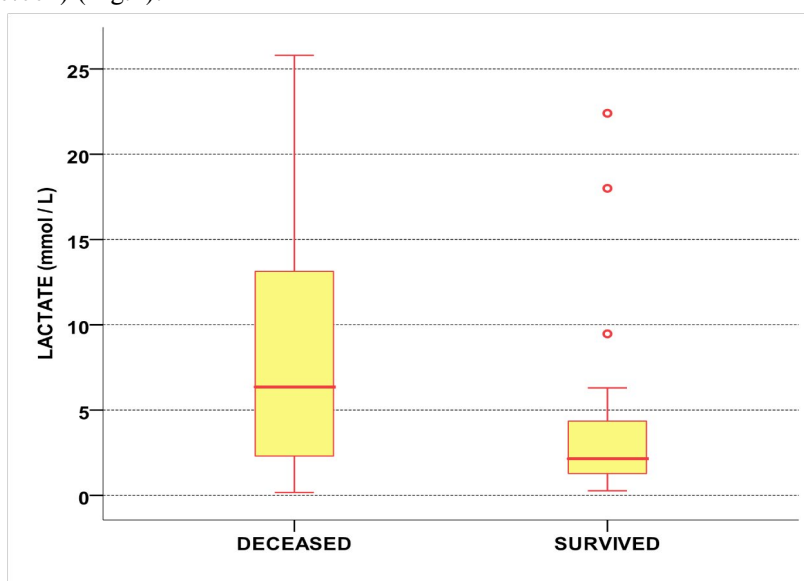


Fig. 1. Lactic acid levels according to the analyzed groups.

The most common care settings for patients in the deceased group were Nephrology (23.9%), Cardiovascular Surgery (22.7%), and Cardiology (11.4%) ICUs; for the survivors, the most common were Nephrology (22.9%), General Surgery (22.9%), and Cardiovascular Surgery (20%) ICUs. Overall, the most common indications for CVVHDF were anuria/oliguria (39%), metabolic/lactic acidosis (32.5%), and hypervolemia (17.1%). The most common indications in the deceased and surviving patients were metabolic/lactic acidosis and anuria/oliguria, respectively.

The mean CVVHDF duration was 2785.71 minutes overall, with significantly longer in the survived group compared to the deceased group ( $p < 0.001$ ). In the deceased group median total ultrafiltration, and total hospital stay were significantly lower. During the CVVHDF the incidence of hypophosphatemia ( $<2.3$  mg/dL), one of the metabolic complications of CVVHDF, was 26.8%. This rate was 17% in deceased patients and 51.4% among survivors. Post-CVVHDF treatment, phosphorus levels were found to be  $3.25 \pm 1.80$  vs.  $2.12 \pm 1.23$  mg/dl in the deceased and survived group, respectively ( $p = 0.008$ ) (Table 2).

Table 2

#### Data of continuous venovenous hemodiafiltration

	DECEASED (n = 88)	SURVIVED (n = 35)	p
Total CVVHDF time (min)	1280 (54-16450)	3297 (841-10190)	<0.001
Total UF (mL)	2750 (0-61570)	9200 (550-36760)	<0.001
Hospital stay (days)	11 (0.63-154)	24.37 (6-119)	<0.001
Hypophosphatemia (n, %)	15 (17.0%)	18 (51.4%)	<0.001
Post-CVVHDF Phosphorus (mg/dL)	$3.25 \pm 1.80$	$2.12 \pm 1.23$	0.008

Abbreviation: CVVHDF, Continuous venovenous hemodiafiltration; UF, Ultrafiltration.

Post-CVVHDF phosphorus levels significantly negatively correlated with total CVVHF time ( $p < 0.001$ ,  $r = -0.481$ ), total ultrafiltration ( $p = 0.001$ ,  $r = -0.387$ ), and hospital stay days ( $p < 0.001$ ,  $r = -0.323$ ).

In regression analysis, low bicarbonate level, low systolic arterial blood pressure, and older age emerged as significant independent predictors of mortality (Table 3).

Table 3

#### Multiple linear regression analysis of mortality

Parameters	Regression Coefficient	Standard Error	Beta	P
SBP (mmHg)	0.006	0.001	0.312	$p < 0.001$
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	0.024	0.007	0.308	$p < 0.001$
Age (years)	-0.008	0.003	-0.231	$P = 0.005$

Abbreviation: SBP, Systolic blood pressure

**Discussion.** CRRT has partly solved the high mortality and morbidity afflicting the growing numbers of patients with AKI in intensive care. However, the decrease in mortality is still well below expectations. Nevertheless, CRRT is currently considered the best option, particularly for patients with hemodynamic impairment. CVVHDF has been more widely adopted because it can provide a combination of diffusion and convection. Studies are suggesting that CVVHDF is especially beneficial for septic patients due to its potential clearance of cytokines in addition to small- and medium-molecular-weight substances [5]. It is also the most commonly used form of CRRT in the ICUs in our center. In this study, we investigated the general characteristics of patients who underwent CVVHDF in our center and the factors affecting their outcome measures.

The geriatric patient population in critical care facilities is steadily growing. The risk of developing AKI while in intensive care is higher for geriatric patients. Multiple comorbidities, age-related physiological and structural changes in the kidney, and polypharmacy are factors contributing to this increased risk. The reduced sensitivity of serum creatinine level in the diagnosis of AKI in older patients is also an important factor. When we compared patients according to age ( $>66$  years,  $n=63$ ;  $\leq 66$  years,  $n=60$ ), overall mortality was significantly higher in the patients over 66 years of age (77.7%). This high mortality rate may be attributed to the presence of complex comorbid conditions in this patient group. A detailed geriatric nephrological evaluation is appropriate to evaluate the efficacy and indications of CRRT in elderly patients. More detailed clinical studies are needed in this population.

In our study, the Nephrology department was consulted for all patients being treated in other wards. In patients treated in wards other than Nephrology, evaluation of the timing of the consultation request relative to the development of AKI revealed no significant differences in mortality or CVVHDF complication rates between patients whose consultation took place within the first 12 hours or more than 12 hours after AKI development ( $p=0.086$  and  $p=0.67$ , respectively). Costa e Silva et al. evaluated 115 patients who were treated in ICU and had RRT (intermittent HD/CVVHD) due to AKI and reported that the early (first 48 hours) nephrology consultation group had a significantly lower mortality rate compared to the late group [6]. In their study, the mean ages of patients in the late and early consultation groups were  $58\pm 18.4$  and  $57\pm 18.3$  years, respectively. The mean age was higher in our study and mortality was especially high in patients over the age of 66 years. However, a recent study by Li et al. of AKI patients over 75 years old showed that early or late consultation had no effect on mortality [7]. This suggests that clinical outcomes in the literature favoring early nephrology consultation in this group of patients may not be consistent in the geriatric population.

An association between hypervolemia and mortality was shown in some studies of patients with chronic kidney disease who underwent CRRT in the ICU. Raurich et al. found that intensive care mortality was higher in patients with positive fluid balance [8]. In a study of 208 male patients who underwent CVVHDF, Rhee et al. reported a higher in-hospital mortality rate among those with increased total body water (TBW/H<sub>2</sub>) determined by multi-frequency bioimpedance analysis before treatment [9]. In our study, central venous pressure at the start of therapy was not significantly associated with mortality but tended to be lower in deceased patients compared to survivors (mean 9.6 vs. 11.7 mmHg,  $p=0.053$ ). The high number of septic patients in our sample may have led to this clinical outcome. Although the mean 12-h urine volume was lower among patients who died, the difference was not statistically significant (146.98 mL vs. 182.28 mL,  $p=0.9$ ).

Hypophosphatemia is a common complication of CRRT and should be managed with phosphate replacement therapy when detected, despite the lack of a consensus replacement protocol. Some studies have associated hypophosphatemia with a poorer prognosis [10]. In our study, hypophosphatemia was detected in only 17% of deceased patients, and it was quite common among survivors (51.4%). This may be due to the shorter duration of CVVHDF time and therefore lower doses of CRRT in the deceased patients. Similarly, thrombocytopenia is one of the most common hematologic complications of CRRT. Incidence rates have been reported as 18.1% in CVVHDF and 59.1% in patients with CVVHD/CVVHF [11, 12]. The overall incidence of thrombocytopenia in our study was 17.8%, with no significant difference between the groups.

The most common indication for CVVHDF among deceased patients was metabolic/lactic acidosis (42%), whereas the most common indication for survivors was anuria/oliguria (48.6%). Acidosis may be more informative than oliguria/anuria in terms of mortality prediction in this patient group. In our study, mortality was significantly higher in patients with lactic acidosis ( $p<0.001$ , chi-square test). In a study evaluating patients who underwent CVVHDF, Santos et al. emphasized that reduced urine output was an independent predictor of mortality [13]. Other studies with similar results also showed this effect was not associated with creatinine level [14]. In a study examining septic patients with AKI who underwent CVVHDF, Passos et al. found that lactic acid levels at the start of treatment were higher in patients who died, although the difference was not significant. However, lactic acid levels measured 3 days after starting CVVHDF therapy were significantly higher in the deceased group [15]. A similar study reported that lactic acidosis may be an indicator of early mortality in patients undergoing CRRT [16]. In our study, lactate levels were mean:  $3.68\pm 4.64$ , median: 2.15 (maximum 22.4 and minimum 0.27) mmol/L in the surviving group and mean:  $8.54\pm 7.34$ , median: 6.35 (maximum 25.8, minimum 0.17) mmol/L in the deceased group ( $p<0.0001$ ). The median lactate level for all patients was 4.2 mmol/L. The mortality rate was significantly higher above this threshold (52 deceased, 9 survived,  $p=0.001$ ).

The most common reasons for discontinuing therapy in our study were death (64.2%), followed by hemodynamic improvement (25.2%), complications (8.9%), and hemodynamic deterioration (1.6%).

Relationships between several hemogram subparameters and mortality and complication rates were evaluated in this study, but none of the parameters were significant. Although previous studies have suggested that some hemogram parameters might be useful in predicting mortality in patients undergoing CRRT, we did not observe such results in our study [17]. There was no significant association between outcome measures and ratios such as mean platelet volume (MPV)-to-lymphocyte, red cell distribution weight (RDW)-to-platelet, lymphocyte-to-monocyte, platelet-to-lymphocyte, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. The heterogeneity of the patient group may have obscured the clinical and laboratory effects of these indicators.

Long-term follow-up data for the 35 patients in the surviving group indicated that 15 patients later died while under hemodialysis therapy, 5 died during follow-up without RRT, 2 were discharged without treatment, 4 were discharged with a prescription for chronic hemodialysis, 5 underwent a period of hemodialysis followed by discharge with no further RRT, and 4 underwent a period of hemodialysis and later died during follow-up without RRT.

When we evaluated indications for CVVHDF in our study, we observed that uremia alone was not the primary reason for starting therapy. Mean creatinine level was 2.87 mg/dL in deceased patients and 3.0 mg/

dL in survivors ( $p=0.625$ ). The complex group of patients, most of whom had clinical sepsis, multiple comorbidities, and heterogeneous diseases raise the question of whether clinical findings or biochemical markers other than creatinine should be considered first when initiating CVVHDF therapy in AKI patients in the ICU. In particular, refractory or severe metabolic/lactic acidosis (due to its association with mortality) may be a higher priority indication than creatinine alone. There has been frequent discussion in recent years regarding when and how CRRT should be initiated in ICU patients with AKI, yet no clear algorithm has been determined. There are conflicting views on whether early treatment decreases mortality [18, 19]. The persistently high mortality (>50%) in patients undergoing RRT in ICUs has led to more in-depth and analytical thinking. An algorithmic approach that can be implemented quickly and incorporates emergency risk scoring and indication evaluation may offer a suitable approach to patients being considered for CRRT.

**Limitations.** Our study has several limitations. Firstly, it was a retrospective study. There was no specific algorithm for initiating CVVHDF, and the decision was based on evaluation by the nephrology de-

partment. The prescribed order varied according to the patient's clinical condition. The study population was heterogeneous and included patients who received short-term CVVHDF therapy. Due to inconsistencies in the patients' medical records, scores such as SOFA and APACHE could not be included in the study.

**Conclusions.** Low bicarbonate level, low systolic arterial blood pressure, and older age were significant independent predictors of mortality in this study. Mortality rates were significantly higher among patients with lactic acidosis and those over 66 years of age. Lactic acid levels can be used to predict mortality in patients undergoing CVVHDF.

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

**Authors' contributions and participation:**

**AA:** conceptualized the work, literature search, draft and data collecting;

**HA:** conceptualized the work, data analysis.

**YY:** revised and approved the final manuscript.

**All authors approved the final version of the manuscript.**

**Funding:** None

**References:**

1. *Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz MR, et al.* Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators Writing Committee. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs.* 2007 Apr;30(4):281-92. doi: 10.1177/039139880703000402.
2. *Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.* Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713.
3. *Ostermann M, Dickie H, Tovey L, Treacher D.* Heparin algorithm for anticoagulation during continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2010;14(3):419. doi: 10.1186/cc9003. Epub 2010 May 27.
4. *Wang Y, Gallagher M, Li Q, Lo S, Cass A, Finfer S, et al.* Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Jun 1;33(6):1017-1024. doi: 10.1093/ndt/gfx308.
5. *Park JT, Lee H, Kee YK, Park S, Oh HJ, Han SH, et al.* HICORES Investigators. High-Dose Versus Conventional-Dose Continuous Venovenous Hemodiafiltration and Patient and Kidney Survival and Cytokine Removal in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Oct;68(4):599-608. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.049. Epub 2016 Apr 12.
6. *Costa e Silva VT, Lia o F, Muriel A, Dez R, de Castro I, Yu L.* Nephrology referral and outcomes in critically ill acute kidney injury patients. *PLoS One.* 2013 Aug 2;8(8):e70482. doi: 10.1371/journal.pone.0070482.
7. *Li Q, Zhao M, Du J, Wang X.* Earlier nephrology consultation may not be associated with improved short-term survival of acute kidney injury in very elderly men. *Clin Interv Aging.* 2016 Dec 19;12:11-18. doi: 10.2147/CIA.S120819.
8. *Raurich JM, Llompарт-Pou JA, Novo MA, Talavera C, Ferreruela M, Ayestar n I.* Successful weaning from continuous renal replacement therapy. Associated risk factors. *J Crit Care.* 2018 Jun;45:144-148. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.02.009. Epub 2018 Feb 16.
9. *Rhee H, Jang KS, Shin MJ, Lee JW, Kim IY, Song SH, et al.* Use of Multifrequency Bioimpedance Analysis in Male Patients with Acute Kidney Injury Who Are Undergoing Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *PLoS One.* 2015 Jul 17;10(7):e0133199. doi: 10.1371/journal.pone.0133199.
10. *Yang Y, Zhang P, Cui Y, Lang X, Yuan J, Jiang H, et al.* Hypophosphatemia during continuous venovenous hemofiltration is associated with mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2013 Sep 19;17(5):R205. doi: 10.1186/cc12900.

11. *Droege CA, Ernst NE, Messinger NJ, Burns AM, Mueller EW.* Evaluation of Thrombocytopenia in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Ann Pharmacother.* 2018 Dec;52(12):1204-1210. doi: 10.1177/1060028018779200. Epub 2018 Jun 5.
12. *Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al.; Hemodiafe Study Group.* Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2006 Jul 29;368(9533):379-85. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69111-3.
13. *Dos Santos TOC, Oliveira MAS, Monte JCM, Batista MC, Pereira Junior VG, Dos Santos BFC, et al.* Outcomes from a cohort of patients with acute kidney injury subjected to continuous venovenous hemodiafiltration: The role of negative fluid balance. *PLoS One.* 2017 Apr 20;12(4):e0175897. doi: 10.1371/journal.pone.0175897.
14. *Oh HJ, Shin DH, Lee MJ, Ko KI, Kim CH, Koo HM, et al.* Urine output is associated with prognosis in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care.* 2013 Aug;28(4):379-88. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.11.019. Epub 2013 Apr 10.
15. *Passos RDH, Caldas JR, Ramos JGR, Batista PBP, Noritomi DT, Akamine N, et al.* Acid base variables predict survival early in the course of treatment with continuous venovenous hemodiafiltration. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(36):e12221. doi: 10.1097/MD.00000000000012221.
16. *Kawarazaki H, Uchino S, Tokuhira N, Ohnuma T, Namba Y, Katayama S, et al.; JSEPTIC (Japanese Society for Physicians Trainees in Intensive Care) Clinical Trial Group.* Who may not benefit from continuous renal replacement therapy in acute kidney injury? *Hemodial Int.* 2013 Oct;17(4):624-32. doi: 10.1111/hdi.12053. Epub 2013 May 7.
17. *Li J, Sheng X, Cheng D, Wang F, Jian G, Li Y, et al.* Is the mean platelet volume a predictive marker of a high in-hospital mortality of acute cardiorenal syndrome patients receiving continuous renal replacement therapy? *Medicine (Baltimore).* 2018 Jun;97(25):e11180. doi: 10.1097/MD.00000000000011180.
18. *Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J.* Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med.* 2002 Oct;30(10):2205-11. doi: 10.1097/00003246-200210000-00005.
19. *Demirkiliç U, Kuralay E, Yenicesu M, Çağlar K, Öz BS, Cingöz F, et al.* Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2004 Jan-Feb;19(1):17-20. doi: 10.1111/j.0886-0440.2004.04004.x.



## 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

Manal El Said

doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.08

### Infections in the solid-organ transplant recipients

Microbiology Department, Medicine Program, Batterjee Medical College, Jeddah, Saudi Arabia

Microbiology Department, Theodor Bilharz Research Institute, Giza, Egypt

Citation:

El Said M. Infections in the solid-organ transplant recipient. Ukr J Nephrol Dial. 2021;2(70):64-76. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.08

**Abstract.** *The advancement in the field of transplant has led to the increasing number of solid-organ transplant recipients (SOTRs). This success leads to novel confronts in communicable infections, which are compound by the emergence of newly contagious and antimicrobial drugs resistant microorganisms. The prevention of infections is a cornerstone of any modern solid organ transplantation program. Understanding the fundamentals of these infections with early detection is crucial for improving the outcomes of such patients and lowers the probable extra complications. The probability of critical infections in SOTRs is established by relations between the patient's epidemiological exposures and the net condition of immune repression. A timeline was formed to build up a discrepancy diagnosis of infection in SOTRs. The improvement in screening, the investigations including imaging and molecular techniques and prophylactic intervention protocols, has made it promising to limit the penalty of infections and act towards better patient endurance. Pre-transplant screening of the prospective organ donor and recipient provides a chance to evaluate the viability and wellbeing of transplantation, to decide the prophylaxis and protective approaches developed post-transplant, to find out and entirely treat active infection in the possible recipient proceeding to transplant, to renovate the vaccination condition of the potential recipient.*

#### Article history:

Received February 24, 2021

Received in revised form

March 13, 2021

Accepted April 13, 2021

**Keywords:** *solid-organ, transplant recipient, infections, risk factors, timeline, prevention.*

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

© El Said M., 2021.

Correspondence should be addressed to Manal El Said: [manalmicrobiology@gmail.com](mailto:manalmicrobiology@gmail.com)



© Ель Саїд М., 2021.

УДК: 616-089.843-052]:616.9

Манал Ель Саїд

## Інфекції у реципієнтів трансплантату солідного органу

Microbiology Department, Medicine Program, Batterjee Medical College, Jeddah, Saudi Arabia  
Microbiology Department, Theodor Bilharz Research Institute, Giza, Egypt

**Резюме.** Прогрес у галузі трансплантації привів до збільшення кількості реципієнтів трансплантату солідного органу (РТСО) та нових протистоянь з інфекційним ускладненнями, появою нещодавно контагіозних та стійких до антибактеріальних лікарських засобів мікроорганізмів. Профілактика інфекцій є наріжним каменем будь-якої сучасної програми трансплантації. Розуміння основ цих інфекцій з ранньою діагностикою має вирішальне значення для поліпшення результатів лікування РТСО. Імовірність критичних інфекцій у РТСО визначається залежно від епідеміологічного стану та імунної реакції реципієнта. Покращення скринінгу, обстеження, включаючи візуалізацію і молекулярні методи дослідження та протоколи профілактичного втручання, продемонструвало перспективу зменшення інфекційних ускладнень та підвищення виживаності трансплантату. Передтрансплантаційний скринінг потенційного донора та реципієнта надає можливість прогностичної оцінки трансплантації, визначити посттрансплантаційні профілактичні та лікувальні підходи, вчасно діагностувати та вилікувати активну інфекцію та оновити стан вакцинації у потенційного реципієнта.

**Ключові слова:** реципієнт, солідний орган, трансплантація, інфекції, фактори ризику, хронологія, профілактика.

**Introduction.** Solid-organ transplantation (SOT) is a life-saving practice for patients with end-organ diseases [1]. The former transplant was performed in 1954; then transplants have become progressively widespread with an exceptional patient and graft outcomes [2]. Globally, the organ transplantation number has augmented from 19,864 in the year 2000 to 139,024 in 2017 and kidney and liver transplantation accounts for about 88% of total transplantations [3]. The durability of the transplanted kidney with the 10-year graft survival is 82% [4] and the 5-year survival rate in liver transplantation is 81.2% of patients [5].

Medical improvement in screening, diagnosis, surgical procedures, immunosuppressive drugs, and antimicrobial prophylaxis has resulted in significantly reduced morbidity and mortality after organ transplantation [6]. However, because solid organ transplant recipients (SOTRs) have a continuously increasing life expectancy, they are also exposed to immunosuppressants for a longer time, making the SOTRs more susceptible to infections [7]. These infections are mainly owing to the reception of marginal donors, surgical intervention and immunosuppressive drugs [8].

A broad range of potential microorganisms infects immunosuppressed persons. Physical signs of infection and fever are reduced; infection may be signaled by more precise laboratory or radiographic abnormalities.

Major infections such as peritonitis may be deficient in fever or localized signs. Fever can be absent in about 40% of infections, particularly in infections caused by fungi [9].

The challenges for prevention, diagnosis and management of infectious diseases include the lack of assays to evaluate hazards for certain infections or graft rejection, suboptimal screening standards for microbiologic assessment of organ donors, rising resistance to antimicrobial agents, viruses that cause cancer and alters the worldwide configuration of infections. Continuous evaluation of the epidemiology of those infections and assessment of the modalities of prevention and therapy are vital for further enhancement of outcomes in SOTRs [9].

**The aim** of this state of the art is to focus on the latest advances in the prevention of infections in SOTRs that may take place at various phases of the transplant procedure. The appearance of some recent donor-derived infections will be illustrated, and then a summary of novel agents accessible for prophylaxis of infections in SOTRs and lastly the possible role for the newer vaccines will be discussed.

**Risk factors of SOT infections.** The risk of infection for the recipient at any point in time after transplantation is predisposed by a multitude of factors, including the epidemiologic exposures and the net state of immunosuppression [2].

**Epidemiologic Exposures.** The microorganisms in tissues and on barrier surfaces are termed the "microbiome" including both commensal flora and acute exposures (infection). The microbiome of the transplant recipient is derived from multiple sources: prior colonization of mucosal surfaces, latent infections, infection from the organ donor and new community-derived or nosocomial exposures [2].

**Manal El Said**  
**manalmicrobiology@gmail.com**

The microbial networks are disrupted in transplant recipients by immunosuppression, infectious exposures, antimicrobial therapies, metabolic disorders and surgery. Changes in microbial diversity (types, distribution, and concentrations of organisms) and new exposures alter local and systemic immunity and may affect graft outcomes [10].

**Donor- and recipient-derived infections.** Donor-derived infections can be defined as any infection present in the donor that is transmitted to one or more recipients [6, 11]. A variety of pathogens can be transmitted by the transplanted organ (Table 1) [12]. These infections are suspected when clusters of infections sharing unusual clinical symptoms occur among recipients sharing a common donor, or when a recipient develops a disease for which he had no exposure [10].

Table 1

**Pathogens Reported to be transmitted with Solid Organ Transplantation [12].**

<b>Bacteria</b>	<b>Mycobacteria</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Klebsiella species</i>	Non-tuberculous mycobacteria
<i>Bacteroides fragilis</i>	<b>Parasites/Protozoa</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Salmonella species</i>	<i>Plasmodium species</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>Treponema pallidum</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Brucella species</i>	<b>Viruses</b>
<i>Enterobacter species</i>	Cytomegalovirus (CMV)
<i>Acinetobacter species</i>	Epstein-Barr virus (EBV)
<i>Legionella species</i>	Herpes simplex virus (HSV)
<i>Nocardia species</i>	Varicella-zoster virus (VZV)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Human herpesvirus-6,7 and 8 (HHV)
<b>Fungi</b>	Hepatitis B and D virus (HBV, HDV)
<i>Aspergillus species</i>	Hepatitis C virus (HCV)
<i>Candida species</i>	Human immunodeficiency virus (HIV)
<i>Coccidioides immitis</i>	Parvovirus B19
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Rabies
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Lymphocytic choriomeningitis virus
<i>Scedosporium apiospermum</i>	West Nile virus (WNV)
<i>Prototheca species</i>	BK virus
<i>Zygomycetes</i>	Human T-cell lymphotropic virus-1/2 (HTLV 1/2)

Donor-derived infections can be categorized into two groups: “expected” and “unexpected” infections. Expected transmissions occur when the donor is known to have an infection, as demonstrated by positive serology or nucleic acid test or positive cultures, in the donor at the time of donation [13]. Unexpected transmissions occur when a donor is not known to be infected prior to donation, but one or more transplant recipients develop an infection derived from the common donor [14]. Such transmissions occur when either clinical disease in the donor was not recognized at the time of donor death, or screening was not performed for the pathogen of interest [15].

**Community exposures.** Travel, hobbies, young children and work environments provide exposures to contaminated food and water (*Listeria monocytogenes*) [16], soil (*Aspergillus* or *Nocardia* species) [17, 18], birds (*Cryptococcus neoformans*) [19] and geographically restricted mycoses (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides species* and *Histoplasma capsulatum*) [20] in addition to outbreaks of respiratory viruses and arthropod-borne diseases [16].

**Nosocomial exposures.** Colonization with antimicrobial-resistant organisms may result from prolonged hospitalizations of organ donors and transplant recipients. The mortality associated with multi-drug resistant

organisms (MDRO) infections in transplant recipients is increased. MDRO include carbapenem-resistant enteric Gram-negative bacteria, often *Klebsiella* species [21]. Common post-surgical infections include vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant staphylococci [22], *Clostridium difficile* colitis [23] and fluconazole-resistant *Candida* species [24, 25]. Respiratory viral infections may be acquired from medical staff [16].

**Net state of immunosuppression.** The net state of immunosuppression is a conceptual measure of all factors contributing to the patient's risk of infection (Table 2) [9]. An estimation of the net state of immunosuppression provides a way of risk stratifying for the development of opportunistic infections. No single assay or score that adequately defines the net state of immunosuppression has been developed or validated [2].

Table 2

### Factors contributing to the net state of immunosuppression [9]

• Immunosuppressive Therapy: Type and Intensity.
• Prior therapies (Chemotherapy or Antimicrobials).
• Mucocutaneous Barrier Integrity (catheters, lines and drains).
• Neutropenia, Lymphopenia and Hypogammaglobulinemia (often drug-induced).
• Technical complications (graft injury, fluid collections and wounds).
• Underlying immune defects (autoimmune disease).
• Metabolic conditions: uremia, malnutrition, diabetes, alcoholism/cirrhosis and advanced age.
• Viral infection (e.g., herpesviruses, hepatitis B and C, HIV, RSV and influenza).

HIV: human immunodeficiency virus; RSV: respiratory syncytial virus.

**Timeline of sot infections.** Classically, infections occur in 3-time phases [9]. This timeline is used to (1) establish a differential diagnosis for the SOTRs suspected of having the infection, (2) identify excess environmental hazards or over-immunosuppression and (3) design preventative antimicrobial strategies [26]. Infections occurring at the “wrong” time suggest an excessive epidemiologic hazard or excessive immunosuppression [2].

**Phase I: one-month post-transplantation.** During the first month after transplantation, infections result from surgical complications, donor-derived infections, preexisting recipient infections and nosocomial infections including aspiration or *Clostridium difficile* colitis [23]. Early infections often reflect technical issues (bleeding, strictures, leaks, and graft injury) [24] or hospital environmental exposures e.g. *Aspergillus* pneumonia with hospital construction [17].

**Phase II: 1 to 12 months post-transplant.** The differential diagnosis of infections in this period includes the remaining infection from the presurgical period including *Clostridium difficile* colitis and residual pneumonia [23, 24]. It also, involves viral infections such as CMV [27], HSV [28], VZV [29], EBV [30], HHV 6 or 7 [31], BK polyomavirus [6], relapsed hepatitis (HBV and HCV) [32] and the community-acquired respiratory viruses (adenovirus, influenza, parainfluenza, respiratory syncytial virus and metapneumovirus) [33]. In addition, opportunistic infection due to

*Pneumocystis jirovecii* [34], *Listeria monocytogenes* [16], *Toxoplasma gondii* [35], *Nocardia* species [18], *Aspergillus* species [17] and endemic fungi [20] are implicated as well.

**Phase III: more than 6–12 months post-transplant.** SOTRs suffer from community-based epidemiological exposures including gardening, community cleaning activities, exposure to construction, travel to the developing world and contact with individuals with active transmissible infections. Major challenges include late CMV, EBV, JC polyomavirus and HPV infections. SOTRs with high levels of maintenance suppression has risk to have common opportunistic pathogens (e.g. *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* and *Aspergillus* species or *Cryptococcus neoformans*), molds and common diseases (VZV and HSV) of unusual severity [9].

### Prevention of sot infections.

**Donor and Recipient Microbiologic Screening.** There are a number of ways to mitigate the risk of donor-derived infections. These can be classified as: risk stratification from the donor's medical and social history, careful clinical assessment of the donor and the donor organs and laboratory screening of the donor for infections [6, 11, 36]. Donor and recipient microbiologic screening provides essential data for the development of post-transplant preventative strategies (Table 3) [12].

Table 3

**Infectious diseases screening for recipients and donors prior to transplantation [12]**

Test	Recipient	Deceased donor	Living donor
<b>Viral</b>			
<b>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</b>			
HIV antibody/antigen (fourth Generation HIV screening test)	√	√	√
HIV NAT		√	√
<b>Cytomegalovirus (CMV)</b>			
CMV IgG antibody	√	√	√
<b>Hepatitis B virus (HBV)</b>			
HBV surface antigen (HBsAg)	√	√	√
HBV core antibody (HBcAb-IgM and IgG, or total core antibody)	√	√	√
HBV surface antibody (HBsAb)	√		
HBV NAT		√	√
<b>Hepatitis C virus (HCV)</b>			
HCV antibody	√	√	√
HCV NAT	√	√	√
<b>Epstein-Barr virus (EBV)</b>			
EBV Viral capsid antigen IgG and IgM antibodies	√	√	√
<b>West Nile virus (WNV)</b>			
WNV serology or NAT (seasonal).			√
<b>Parasitic</b>			
<b>Toxoplasma gondii</b>			
Toxoplasma IgG antibody.	√	√	√
<b>Strongyloides stercoralis</b>			
IgG antibody (endemic areas).	√	√	√
<b>Trypanosma cruzi</b>			
Serology (if from endemic areas).	√	√	√
<b>Fungal</b>			
<b>Coccidioides immitis</b>			
Serology (if from endemic areas).	√	√	√
<b>Bacterial</b>			
<b>Treponema pallidum (T. pallidum) (any of the following)</b>			
Fluorescent treponema antibody absorption			
T. pallidum particle agglutination.			
T. pallidum enzyme immunoassay.			
Rapid plasma reagin.			
Venereal Disease Research Laboratory.			
Mycobacterium tuberculosis (any of the following)	√		√
Purified protein derivative.			
Interferon gamma release assay.			
Urine culture		√	
Blood culture		√	

Following viral infection, there is a period of time in which the virus is either transiently in the blood or at levels below the limit of detection of the most nucleic

acid test (NAT); this is termed the NAT window or eclipse period (Table 4) [6].

Table 4

**The estimated “window period” in microbiologic screening of potential organ donors [6]**

Virus	Serology	NAT
HIV	22 days	5.6-10.2 days
HBV	38.3-49.7 days	20.4-25.7 days
HCV	38-94 days	6.1- 8.7 days

During this period, there may be a replication of the virus in target tissue that may get transplanted into a recipient from the donor despite negative NAT results. Even though eclipse window periods exist and therefore NAT is less helpful for very recent donor virus acquisitions. Consequently, NAT can still pick up recent infections more readily than serology alone [37]. After a period of ongoing viral replication, the patient eventually develops detectable antibodies documenting exposure to the virus. The period between infection and initial detection of virus-specific antibodies is termed the serologic window. Several donor-derived infections have been transmitted during this serologic window [38].

**Donor microbiologic screening.**

**Bacterial infections.** Bacterial infections should have appropriate treatment prior to donation. If a deceased donor is determined to have an active bacterial infection based on cultures, antibiotics should be administered to the recipient for at least 14 days for infections with Gram negative bacilli or *Staphylococcus aureus*. A shorter course of therapy may be considered for less virulent organisms [12]. SOTRs from a deceased donor with non-bacteremic, localized infection not involving the transplanted organ do not require treatment, with the exception of meningitis, in which occult bacteremia frequently occurs. For potential lung donors, bronchoscopy with cultures should be performed and appropriate antibiotics initiated in the recipient to cover recovered bacteria [39]. *Treponema pallidum* has rarely been transmitted by transplantation, but it is not a contraindication to deceased organ donation if the recipient is treated post-transplant with an appropriate course of penicillin [12]. Donors in whom active *Mycobacterium tuberculosis* (TB) is clinically possible should not be used [40]. Living donors should have purified protein derivative (PPD) testing performed or interferon-gamma release assays (IGRA) testing; if either test is positive, a chest radiograph should be obtained to look for evidence of active pulmonary infection [41]. Deceased donors with a history of an untreated latent TB infection (LTBI) and without evidence of active disease are acceptable but warrant consideration of the treatment of the recipient with isoniazid [42].

**Fungal infections.** Routine donor screening of all donors for *Histoplasma capsulatum* from an endemic area is not warranted. However, explanted organs that may have granuloma should prompt fungal culture and testing for antigen and antibodies to *Histoplasma capsulatum* [12]. Screening for *Coccidioides immitis* should

be considered in living donors from endemic areas. Universal screening is not recommended for those outside the endemic area [20]. Screening of *Cryptococcus neoformans* should be considered in donors who have meningoencephalitis, pulmonary nodules, or fever of unknown etiology if they have underlying medical conditions that predispose to this infection [19].

**Parasitic infections.** *Toxoplasma gondii* screening by serology is mandatory in all donors. Donor seropositivity for *Toxoplasma gondii* is not a contraindication to organ donation but appropriate prophylaxis should be administered to the recipient [43]. Screening for endemic infection including *Trypanosoma cruzi* and *Strongyloides stercoralis* should be performed based on epidemiologic risk factors. Transplantation of the hearts from donors with positive *Trypanosoma cruzi* serology should be avoided [6, 44].

**Viral infections.** All donors should be screened for CMV, EBV, HBV, HCV, and HIV [32, 45]. NAT is used in addition to serology for HCV screening of deceased donors [46]. HBV, HCV, and HIV screening of living donors should be close as possible to but no longer than 28 days prior to organ procurement [12]. Due to the low seroprevalence of HTLV-1 in the United States and the poor positive predictive value of screening HTLV-1/2 assays in this population, routine screening of all deceased donors is not recommended [12]. Living donors should have WNV NAT close to the time of transplant. Donors with any form of unexplained or confirmed WNV encephalitis should be avoided [47, 48]. More recently, screening of the Zika virus should emphasize on recent travel history and epidemiologic risk factors, as well as recent donor symptoms [6]. Routine screening is not currently recommended and if screening is to be used in selected donors, blood NAT is preferred [49, 50].

**Recipient microbiologic screening.**

**Pre-transplant detection of active bacterial infection.** In general, active or uncontrolled infection in the potential recipient should delay transplant until the infection resolves or is controlled [12]. All SOTRs should have a PPD or IGRA performed prior to transplant, and those who have a positive skin test or IGRA, or a history of active tuberculosis, should undergo additional screening to rule out active disease. SOTRs with LTBI should be given prophylaxis to prevent the reactivation of disease [42].

**Fungal infections.** A pre-transplant recipient with invasive fungal infection should be treated at least until there is radiographic, clinical and microbiologic resolu-

tion in order to minimize the risk of this high-mortality infection post-transplant [12]. Pre-transplant screening for endemic mycoses is most useful in areas endemic for *Coccidioides immitis*, where a pre-transplant history of active disease and/or seropositivity may prompt lifelong azole prophylaxis. Pre-transplant screening for *Histoplasma capsulatum* is not recommended [20].

**Parasitic infections.** SOTRs with known endemic exposure to *Strongyloides stercoralis* and *Trypanosoma cruzi* should be screened. Serologic screening for *Strongyloides stercoralis* is preferred over stool examinations [44]. *Toxoplasma gondii* serology should be performed in all patients undergoing organ transplantation; in particular heart transplant recipients; seronegative recipients with seropositive donors and seropositive recipients should receive prophylaxis [6, 35].

**Viral infections.** Screening for CMV, EBV, HBV, HCV, and HIV should be performed in all transplant recipients. Active viral infection in potential SOTRs should be delayed if possible until the infection resolves. VZV and MMR screening of SOTRs is important, with vaccination of the seronegative recipient pre-transplant if possible [12].

#### Antimicrobials prophylaxis for SOTRs infections

**Antibacterial prophylaxis.** Perioperative antibacterial prophylaxis to prevent wound infections begins in the operating room and continues for <24 hours and <3 days after transplantation, in kidney transplant and other SOTRs, respectively [24]. Trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for the first 6 months after transplantation is recommended to protect against urinary tract infections. This regimen also protects against infection with *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* species and *Toxoplasma gondii* [16, 18, 35, 39]. SOTRs with positive PPD test results and a high risk of tuberculosis reactivation should be given 9-12 months of isoniazid therapy after transplantation. Isoniazid prophylaxis should be considered for SOTRs from donors with a history of tuberculosis or tuberculin reactivity [42].

Antibacterial regimens should be individualized by the type of organ transplant. Kidney transplant patients are given cefazolin or ampicillin-sulbactam, to cover uropathogens and staphylococci. Gram-negative coverage is added for pancreas transplant recipients. Extended-spectrum cephalosporins are given to liver transplant recipients to cover gram-negative bacilli, enterococci and staphylococci [21]. Recently, the combination of new beta-lactam drug ceftolozane with tazobactam has a broad-spectrum activity against *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamase. Ceftolozane-tazobactam is used for the treatment of multi-drug-resistant *Pseudomonas* infections and complicated intra-abdominal and urinary tract infections [51]. Another interesting antibacterial agent is the association of ceftazidime with a new beta-lactamase inhibitor, avibactam, which inhibits the activity of some carbapenemases [21, 52]. Besides the use of antibiotics active against *Clostridium difficile*, (vancomycin, metronidazole, and fidaxomicin), other approaches are in development.

Fecal transplantation appears beneficial for preventing relapses in immunocompetent hosts. However, the use in SOTRs has been limited because of concerns about side effects. More recently, two monoclonal antibodies directed against *Clostridium difficile* toxin A and toxin B-actoxumab and bezlotoxumab, respectively have been developed and their potential benefit in SOTRs needs to be determined [23].

**Fungal infections.** All transplant recipients in endemic areas for *Coccidioides immitis* should receive azole prophylaxis for 6-12 months after transplant. Recipients of organs from donors with prior or active infection should receive azole prophylaxis. Primary antifungal prophylaxis for *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* after transplant is not recommended [19, 20]. For *Candida* infection, targeted prophylaxis in SOTs with azoles or echinocandins is preferred over lipid formulations of amphotericin B [25]. Anidulafungin, micafungin or caspofungin in standard dose or azoles (voriconazole, itraconazole or posaconazole) is recommended for the use of prophylaxis against invasive aspergillosis in SOTRs. Inhaled amphotericin B or lipid preparation of amphotericin B can be used for prophylaxis postoperatively in patients with lung transplants [17]. Isavuconazole, a new triazole agent with broad activity, has been approved for fungal infections including *Aspergillus* and *Mucor* species. Isavuconazole has less liver toxicity than voriconazole, and a lack of nephrotoxicity, which can be an issue with liposomal amphotericin B. The role of isavuconazole in the prophylaxis and treatment of fungal infections in SOTRs needs to be determined [20].

**Viral infections.** The antiviral drugs for CMV prophylaxis are valganciclovir and intravenous ganciclovir. For kidney recipients, a high dose of valganciclovir is used. CMV prophylaxis has the advantage of preventing HSV, VZV, HHV6, and HHV7 infections. Alternative drugs such as foscarnet and cidofovir carry significant toxicities [28, 29, 31]. Letermovir, a novel viral terminase inhibitor, was recently approved for CMV prophylaxis after bone marrow transplantation. A successful outcome was reported with the use of letermovir in a lung transplant patient with CMV-resistant disease and was effective in treating CMV viremia in kidney transplant recipients. However, the occurrence of resistance has been reported in treatment with letermovir alone [53]. The new antiviral drug, maribavir is an inhibitor of the viral kinase. Its efficacy for the treatment of refractory or resistant CMV disease in SOTRs has been reported with higher doses. Occurrence of resistance has been reported in treatment with maribavir. Another new antiviral drug, Brincidofovir, the lipid-conjugated analog of cidofovir, has high oral availability and less nephrotoxicity than cidofovir. Efficacy has been low in prevention in hematopoietic stem cell transplant patients, and few data are available in SOT recipients [53].

**Vaccination of SOTRs.** Vaccination status should be reviewed and a vaccination plan developed in all SOTRs (Table 5) [54].

Table 5

## Recommendations for Immunization of Adult SOTRs [54]

Vaccine	Inactivated /live Attenuated (I/LA)	Recommended Before transplant	Recommended after transplant	Evaluate for serologic response
Influenza	I	Yes	Yes	No
	LA	*	No	No
Hepatitis B	I	Yes	Yes	Yes
Hepatitis A	I	Yes	Yes	Yes
Tetanus	I	Yes	Yes	No
Pertussis (Tdap)	I	Yes	Yes	No
Inactivated Polio vaccine	I	Yes	Yes	No
H influenza type B	I	Yes	Yes	Yes
Streptococcus pneumonia (conjugate vaccine)	I	Yes	Yes	No
Streptococcus pneumonia (polysaccharide vaccine)	I	Yes	Yes	No
Rabies	I	Yes	Yes	Yes
Human papilloma virus	I	Yes	Yes	No
Varicella (live attenuated; Varivax)	LA	Yes	No	Yes
Varicella (live attenuated; Zostavax)	LA	Yes	No	No
Varicella (subunit; Shingrix)	I	Yes	Yes	No
MMR(Measles/Mumps/Rubella)	LA	Yes	No	Yes
BCG	LA	Yes	No	No
Smallpox	LA	No	No	No
Anthrax	I	No	No	No

\* If a live-attenuated influenza vaccine was to be administered accidentally to SOTRs, antiviral therapy and subsequent revaccination with an inactivated influenza vaccine can be considered.

Inactivated vaccines should be given at least 2 weeks prior to transplant where possible for an adequate immune response. Live-attenuated vaccines should be given at least 4 weeks prior to transplant to ensure that vaccine-related viral replication has resolved prior to transplant

[55]. In the post-transplant setting, inactivated vaccines can be administered starting at 3-6 months post-transplant. For transplant recipients who intend to travel to areas of increased risk for infection, travel-specific vaccinations should be addressed (Table 6) [54].

Table 6

## Travel vaccine recommendations for SOTRs [54]

Vaccine	Inactivated /live attenuated (I/LA)	Can be administered before the transplant	Can be administered after transplant	Evaluate for serologic response
Yellow fever a	LA	Yes	No	No
Japanese encephalitis	I	Yes	Yes	No
Salmonella typhi (Typhim Vi, intramuscular)	I	Yes	Yes	No
Salmonella typhi (Vivotif, oral)	LA	Yes	No	No
Traveler's diarrhea and cholera vaccine (Dukoral) b	I	Yes	Yes	No
Cholera Vaccine (Vaxchora)	LA	Yes	No	No

<sup>a</sup> Yellow fever vaccination may be required for travel to some countries of Africa and South America but should be waived if travelers are immunosuppressed.

<sup>b</sup> Oral inactivated vaccine against Cholera and Enterotoxigenic *Escherichia coli* provides short-term protection.

Influenza vaccine can be given as early as 1-month post-transplant and high-dose or booster dosing of Influenza vaccine has greater immunogenicity and is preferred over a single standard dose [56]. Hepatitis B vaccine accelerated schedules such as 0, 1, 2 months or 0,7,21 days can be used. A higher dose (40µg) vaccine can be used in end-stage renal disease and post-transplant settings. Titers can be monitored for vaccine response and revaccination performed if necessary [57]. There are two main formulations of pneumococcal vaccine: a 23-valent polysaccharide vaccine (PPSV23) and a 13-valent protein-conjugated vaccine (PCV13). Both PCV13 and PPSV23 pneumococcal vaccines should be administered to SOTRs. In vaccine naïve patients, PCV13 can be administered first followed by PPSV23, a minimum of 8 weeks later. A PPSV23 booster can be given after 5 years [54]. HPV vaccination can be administered before or after transplantation to at-risk patients meeting specific age criteria. MMR and live attenuated varicella vaccination is generally contraindicated post-transplant [54].

**The Egyptian Experience in SOT.** In Egypt, the first renal transplant was performed at Al-Mansoura University Hospital in 1976. Following a very slow start, the number of transplants gradually increased, reaching an annual rate of 90-100 transplants. Presently, there are 80 centers that perform renal transplantation in Egypt, with the overall experience exceeding 7000 living donors [58].

Many Egyptian studies reported various infections among kidney transplant recipients (KTRs). In a recent study by *El Maghrabi et al.* [59] in Mansoura Urology and Nephrology Center, 394 KTRs out of 2700 (14.6%) were shown to be HCV antibody positive. Among the 394 patients, 114 (28.9%) were positive for HCV RNA. In other reports from Mansoura Urology and Nephrology Center, *Alsaid et al.* [60] declared the occurrence of H1N1 influenza virus infection in 25 (48.1%) out of 52 clinically suspected KTRs, while *El-Agroudy et al.* [61] stated that, of 1200 KTRs, 45 (3.8%) patients developed post-transplant Tuberculosis. Also, *Bakr et al.* [62] observed skin infections in 191(63.25%) of KTRs including folliculitis (10.3%), tinea versicolor (30.1%), dermatophytosis (19.5%) and onychomycosis (7.6%) The experience Cairo University hospitals in kidney transplantation were elaborated by a retrospective study conducted on 282 patients by *Saadi et al.* [58]. The researchers found that infections among the KTRs were detected in 18.8%, of whom 32.1% were infected with cytomegalovirus and 67.9% were infected with other bacterial and fungal infections.

Regarding living donor liver transplant (LDLT), it was first performed in Egypt in 1991 at the National Liver Institute, Menoufeya University. By that time, there was an increase in the number of LDLT centers (13 centers) and cases (2,500) with the improvement of the results of LDLT [63]. Egypt has the highest in-

cidence of HCV in the world. The incidence of HCV antibodies and HCV RNA in individuals from 15 to 59 years old were 14.7% and 9.8%, respectively, in 2008 [59].

The high prevalence of chronic liver diseases has led to increasing numbers of Egyptian patients suffering from end-stage liver disease (ESLD), necessitating liver transplantation [64]. *Yosry et al.* [65] showed that hepatitis C-related ESLD is the main indication for liver transplantation and represents 89.8% of cases in Egypt, while HBV and other indications represent 5.1% and 5.1% respectively. The exact recipient survival among the Egyptian liver transplant recipients is not accurately known however, *Amer and Marwan* [66] documented that, the one-year, three-year and five-year survival were 73.17%, 70.83% and 64.16% respectively in the International Medical Center, Cairo in a series of 145 adult to adult LDLT cases and there was no donor mortality.

Several Egyptian pieces of the research reported the occurrence of post-transplant infections in LDLT patients. In a recent study by *Saleh et al.* [64], post-transplant-infections occurred in 8 (16%) out of 50 LDLT patients. Intra-abdominal infections were the most frequently encountered infection, of which *Enterococcus* species were the leading pathogens. *Montasser et al.* [67] in the prospective study included 45 patients who underwent LDLT at Ain Shams Center for Organ Transplant, 33 patients (73.3%) were suffered from bacterial infections. The study done in National liver institute Menoufya in 2015 showed that the HCV recurrence was 19.2% [68]. Thus, the previous studies declared that SOT is successfully done in Egypt with similar results worldwide.

**Conclusion.** The advancement in the field of transplant has led to the increasing number of SOTRs, with better survival rates. This success leads to new challenges in infectious diseases, which are compound by the emergence of newly transmissible and multidrug-resistant organisms. The prevention of infections is a cornerstone of any modern solid organ transplantation program. Understanding the fundamentals of these infections with early detection is critical for improving the outcomes of such patients and reduces the potential for further complications.

The risk of serious infections in SOTRs is determined by interactions between the patient's epidemiological exposures and net state of immune suppression. A timeline was created to develop a differential diagnosis of infection in transplantation based on common patterns of infectious exposures, immunosuppressive management and antimicrobial prophylaxis. Thus, improvement in conceptions of the immunosuppression, the risks of rejection and infection, the advances in screening, the diagnostic tests including imaging and molecular techniques and prophylactic intervention protocols, have made it possible to manage and restrict the consequences of infections and work towards better patient survival among SOTRs.

Furthermore, pre-transplant screening of the potential organ donor and recipient affords an opportunity to assess the feasibility and safety of transplantation, to determine the prophylaxis and preventive strategies utilized post-transplant, to detect and fully treat active infection in the potential recipient prior to transplant, to update the vaccination status of the potential recipient, and to sufficiently educate the patient and family about preventive measures.

**Future prospective.** Future advances will incorporate the use of rapid molecular diagnostic testing and possibly additional testing for emerging pathogens in clinical practice. There is a need for the development of quantitative tests which can identify the nucleic acids or microbial antigens with an enhancement of the diagnostic accuracy. Such tests would help the physician to guide and individualize antimicrobial prophylaxis and therapy, thereby reducing the toxicity of these agents.

The development of newer antimicrobials possessing a better toxicity profile will shape the future of organ transplantation. In the very near future, the progress in treating infectious diseases (for instance, hepatitis C) can have a significant impact on organ donation. New researches in the development of novel highly potent

antivirals for both HIV and HCV may result in single pill treatment options allowing for simplification and improved tolerability. Future researches in nanomedicine showed that the delivery of ultra-low-dose medication to the graft tissues and nanoimaging can enable graft surveillance through non-invasive immunomonitoring of donor and recipient cells. Together, therapies can be personalized with minimizing adverse effects as seen with systemic treatments. Beyond improvement in outcomes, the economic justification and savings in healthcare costs through nanomedicine strategies could be significant.

Vaccination of SOTRs remains a critical component of preventing infection related morbidity and mortality. Additional research is needed in SOTRs to evaluate the efficacy and the optimization of vaccine responses including evaluation of time from transplant, immunosuppressive interactions, and vaccination formulations and dosing. As SOTRs may have decreased immunogenicity to vaccination, the inclusion of SOTRs in research studies with novel vaccines is essential to ensure this at-risk population can be protected.

**Competing Interests.** The author has declared that no competing interests exist.

## References:

1. Park B, Yoon J, Choi D, et al. De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: Results from a nationwide population based data. *Sci Rep.* 9; 2019:17202. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-53163-9>.
2. Kumar R, Ison MG. Opportunistic Infections in Transplant Patients. *Infect Dis Clin N Am.* 2019; 33:1143-1157. doi: 10.1016/j.idc.2019.05.008.
3. World Health Organization (WHO). International report on organ donation and transplantation activities executive summary 2019. WHO collaborating center "Global observatory on donation and transplantation". Available from: <http://www.transplant-observatory.org/>.
4. Hart A, JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2018; 18(1):18-113. doi: 10.1111/ajt.14557.
5. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2018; 18(1):172-253. doi: 10.1111/ajt.14559.
6. Wolfe CR, Ison MG. on behalf of the AST ID Community of Practice. Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13547. doi: 10.1111/ctr.13547.
7. Vinkenes E, Nielsen MA, Blaakaer J. Is there evidence for efficacy of human papillomavirus vaccination in solid organ transplant recipients?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 4 2019; 100015. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100015.
8. Cai YS, Xiao H, Zhang S, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection causing rupture of graft artery in solid organ recipients: Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(45):e17878. doi: 10.1097/MD.0000000000017878.
9. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2017; 17: 856-879. doi: 10.1111/ajt.14208.
10. Nellore A, Fishman JA. The microbiome, systemic immune function, and allotransplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29:191-199. doi: 10.1128/CMR.00063-15.
11. Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(6):1123-1130. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03493.x.
12. Malinis M, Boucher HW, on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13548. doi: 10.1111/ctr.13548.
13. Garzoni C, Ison MG. Uniform definitions for donor-derived infectious disease transmissions in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2011; 92 (12):1297-1300. doi: 10.1097/TP.0b013e318236cd02.
14. Blumberg EA, Danziger-Isakov L, Kumar D, et al. American Society of Transplantation: Infectious

- Disease Guidelines 3rd Edition. *Am J Transplant.* 2013; 13(Suppl4):1-371. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/16006143/2013/13/s4>.
15. *Fishman JA*. Editorial commentary: Immune reconstitution syndrome: How do we “tolerate” our microbiome? *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 45-47. doi: 10.1093/cid/ciu717.
  16. *Avery RK, Michaels MG*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Strategies for safe living following solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13519. doi: 10.1111/ctr.13519.
  17. *Husain S, Camargo JF*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33: e13544. doi: 10.1111/ctr.13544.
  18. *Restrepo A, Clark NM*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Nocardia infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13509. doi: 10.1111/ctr.13509.
  19. *Baddley JW, Forrest GN*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13543. doi: 10.1111/ctr.13543.
  20. *Miller R, Assi M*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Endemic fungal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13553. doi: 10.1111/ctr.13553.
  21. *Pouch SM, Patel G*, on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13594. doi: 10.1111/ctr.13594.
  22. *Pereira MR, Rana MM*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13611. doi: 10.1111/ctr.13611.
  23. *Mullane KM, Dubberke ER*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Management of Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection (CDI) in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13564. doi: 10.1111/ctr.13564.
  24. *Abbo LM, Grossi PA*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Surgical site infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13589. doi: 10.1111/ctr.13589.
  25. *Aslam S, Rotstein C*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13623. doi: 10.1111/ctr.13623.
  26. *Helfrich M, Dorschner P, Thomas K, et al.* A retrospective study to describe the epidemiology and outcomes of opportunistic infections after abdominal organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19(3). doi: 10.1111/tid.12691.
  27. *Kang RA, Han S, Kim JM et al.* Postoperative hyperglycemia may negatively impact cytomegalovirus infection in seropositive liver transplant recipients: a retrospective cohort study. *Transplant International.* 2020; 33: 68-75. doi: 10.1111/tri.13496.
  28. *Lee DH, Zuckerman RA*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13526. doi: 10.1111/ctr.13526.
  29. *Pergam SA, Limaye AP*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Varicella zoster virus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13622. doi: 10.1111/ctr.13622.
  30. *Allen UD, Preiksaitis JK*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13652. doi: 10.1111/ctr.13652.
  31. *Madan RP, Hand J*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13518. doi: 10.1111/ctr.13518.
  32. *Te H, Doucette K.* Viral hepatitis: Guidelines by the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clinical*

- Transplantation. 2019;33:e13514. doi: 10.1111/ctr.13514.
33. *Manuel O, Estabrook M*, on behalf of the AST ID Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33: e13511. doi: 10.1111/ctr.13511.
  34. *Fishman JA, Gans H*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33:e13587. doi: 10.1111/ctr.13587.
  35. *La Hoz RM, Morris MI*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 a ;33:e13546. doi.10.1111/ctr.13546.
  36. *Green M, Covington S, Taranto S, et al*. Donor-derived transmission events in 2013: A report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Transplantation*. 2015; 99: 282-227. doi: 10.1097/TP.0000000000000584.
  37. *Humar A, Morris M, Blumberg E, et al*. Nucleic acid testing (NAT) of organ donors: is the 'best' test the right test? A consensus conference report. *Am J Transplant*. 2010; 10(4):889-899. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02992.x.
  38. *Winston DJ, Vikram HR, Rabe IB, et al*. Donor-derived West Nile virus infection in solid organ transplant recipients: report of four additional cases and review of clinical, diagnostic, and therapeutic features. *Transplantation*. 2014; 97(9):881-889. doi: 10.1097/TP.0000000000000024.
  39. *Dulek DE, Mueller NJ*, on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumonia in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33: e13545. doi: 10.1111/ctr.13545.
  40. *Abad CLR, Razonable RR*. Mycobacterium tuberculosis after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. *Clin Transplant*. 2018; 32:e13259. doi: 10.1111/ctr.13259.
  41. *Hand J, Sigel K, Huprikar S, et al*. Tuberculosis after liver transplantation in a large center in New York City: QuantiFERON® -TB Gold-based pre-transplant screening performance and active tuberculosis post-transplant. *Transpl Infect Dis*. 2018; 20(2):e12845. doi: 10.1111/tid.12845.
  42. *Subramanian AK, Theodoropoulos NM*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33:e13513. doi: 10.1111/ctr.13513.
  43. *Wolfe C, Wilk A, Thusty S, et al*. Donor-derived toxoplasmosis in solid organ transplant 2008-2015: opportunities for improvement. *Am J Transplant*. 2016;16 (3). Available from: <https://atcmmeetingabstracts.com/abstract/donor-derived-toxoplasmosis-in-solid-organ-transplant-2008-2015-opportunities-for-improvement/>.
  44. *La Hoz RM, Morris MI*, on behalf of the AST Infectious Diseases Community of Practice. Intestinal parasites including Cryptosporidium, Cyclospora, Giardia, and Microsporidia, Entamoeba histolytica, Strongyloides, Schistosomiasis, and Echinococcus: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33: e13618. doi: 10.1111/ctr.13618.
  45. *Blumberg EA, Rogers CC*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33:e13499. doi: 10.1111/ctr.13499.
  46. *Theodoropoulos N, Nowicki MJ, Chinchilla-Reyes C, et al*. Deceased organ donor screening for human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus: discordant serology and nucleic acid testing results. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(1). doi: 10.1111/tid.12821.
  47. *Wilson MR, Zimmermann LL, Crawford ED, et al*. Acute West Nile Virus meningoencephalitis diagnosed via metagenomic deep sequencing of cerebrospinal fluid in a renal transplant patient. *Am J Transplant*. 2017;17(3):803-808. doi: 10.1111/ajt.14058.
  48. *Anesi JA, Silveira FP*, on behalf of the AST ID Community of Practice. Arenaviruses and West Nile Virus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33:e13576. doi: 10.1111/ctr.13576.
  49. *Simkins J, Anjan S, Morillas-Rodriguez Ja, et al*. Screening for Zika virus in deceased organ donors in Florida. *Am J Transplant*. 2018;18(3):731-736. doi: 10.1111/ajt.14582.
  50. *Morris MI, Grossi P, Nogueira ML, et al*. Arboviruses recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation*. 2018; 102 (S2):S42-S51. doi: 10.1097/TP.0000000000002011.

51. *Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, et al.* Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet.* 2015; 385(9981): 1949-1956. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0.
52. *Jacobs DM, DiTursi S, Ruh C, et al.* Combination treatment with extended infusion ceftazidime/avibactam for a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in a kidney and pancreas transplant patient. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48(2): 225-227. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.002.
53. *Razonable RR, Humar A.* Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33: e13512. doi: 10.1111/ctr.13512.
54. *Danziger-Isakov L, Kumar D, On Behalf of AST ID Community of Practice.* Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant.* 2019; 33:e13563. doi: 10.1111/ctr.13563.
55. *Feldman AG, Hsu EK, Mack CL.* The Importance of Prioritizing Pre and Posttransplant Immunizations in an Era of Vaccine Refusal and Epidemic Outbreaks. *Transplantation.* 2020; 104(1):33-38. doi: 10.1097/TP.0000000000002936.
56. *Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, et al.* A double-blind, randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(11):1698-1704. doi: 10.1093/cid/cix1082.
57. *Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, et al.* Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67(15):455-458. doi: 10.15585/mmwr.mm6715a5.
58. *Saadi MG, El-Khashab SO, Mahmoud RMA.* Renal transplantation experience in Cairo University hospitals. *The Egyptian Journal of Internal Medicine.* 2016, 28:116-122. Available from: <https://ejim.springeropen.com/articles/10.4103/1110-7782.200967>.
59. *El Maghrabi HM, Elmowafy AY, Donia AF, et al.* Treatment of Chronic Hepatitis C Infection among Egyptian Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2019; 1: 62-67. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.L57.
60. *Alsaid M, Elsayy E, Akl A, et al.* H1n1 infection among Egyptian renal transplant recipients. *Urol Nephrol Open Access J.* 2016; 3(1):20-25. doi: 10.15406/unoaj.2016.03.00065.
61. *El-Agroudy AE, Refaie AF, Moussa OM, et al.* Tuberculosis in Egyptian kidney transplant recipients: Study of clinical course and outcome. *J Nephrol.* 2003; 16: 404-411. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12832742/>.
62. *Bakr NI, El-Sawy E, Hamdy AF, et al.* Skin infections in Egyptian renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2011; 13:131-135. doi: 10.1034/j.1399-0012.2001.150106.x.
63. *Mai I Mehrez.* Liver Transplantation in Egypt. *Gastro Med Res.* 1(1). GMR.000503. 2017. doi: 10.31031/GMR.2017.01.000503
64. *Saleh AM, Essam HA, Gomaa AA, et al.* Impact of pre-transplant infection management on the outcome of living-donor liver transplantation in Egypt. *Infection and Drug Resistance.* 2019; 12:2277-2282. doi: 10.2147/IDR.S208954.
65. *Yosry M, Abdel R, Esmat G, et al.* Recurrence of hepatitis C virus (genotype 4) infection after living-donor liver transplant in Egyptian patients. *Exp Clin Transplant.* 2009; 7(3):157-163. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19715525/>.
66. *Amer KE, Marwan I.* Living donor liver transplantation in Egypt. *HepatoBiliary Surg Nutr.* 2016; 5(2):98-106. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.10.03.
67. *Montasser MF, Abdelkader NA, Abdelhakam SM, et al.* Bacterial infections post-living-donor liver transplantation in Egyptian hepatitis C virus-cirrhotic patients: A single center study. *World J Hepatol.* 2017; 9 (20): 896-904. doi: 10.4254/wjh.v9.i20.896.
68. *Gad EH, Alosebaey A, Lotfy M, et al.* Complications and mortality after adult to adult living donor liver transplantation: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg.* 2015; 4: 162-171. doi: 10.1016/j.amsu.2015.04.021. Tur rectorro quoditat. Lendus



## 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

Olga Kompaniets

doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.09

### Hyperuricemia and chronic kidney disease

State Institution “Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Kompaniets O. Hyperuricemia and chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2021;2(70):77-81. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.09

#### Article history:

Received March 03, 2021

Received in revised form  
March 23, 2021

Accepted March 25, 2021

**Abstract.** *The article is devoted to a review of the literature on the impact of hyperuricemia on the development and progression of chronic kidney disease (CKD). The tendency of changes of views on the role of uric acid in the pathogenesis of CKD is demonstrated. An analysis of experimental, epidemiological and clinical studies on the effects of uric acid on the physiology of the nephron and endothelial tissues, the relationship of hyperuricemia with metabolic and cardiorenal syndromes.*

**Key words:** *chronic kidney disease, hyperuricemia, uric acid, gouty nephropathy, cardiorenal syndrome, endothelial dysfunction, metabolic syndrome.*

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

© Kompaniets O., 2021.

Correspondence should be addressed to Olga Kompaniets: [olga003@ukr.net](mailto:olga003@ukr.net)



© Компанієць О., 2021.

УДК: 616.633.857.5:616.61-036.12

О.Л. Компанієць

## Гіперурикемія та хронічна хвороба нирок

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

**Резюме.** Стаття присвячена огляду літератури щодо впливу гіперурикемії на розвиток та прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). Продемонстровано тенденцію змін поглядів на роль сечової кислоти у патогенезі ХХН. Представлено аналіз експериментальних, епідеміологічних та клінічних досліджень з питань зв'язку гіперурикемії з метаболічним та кардіо-ренальним синдромами.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, гіперурикемія, сечова кислота, подагрична нефропатія, кардіо-ренальний синдром, ендотеліальна дисфункція, метаболічний синдром.

Впродовж останніх ста п'ятдесяти років думка фахівців щодо ролі сечової кислоти, яка являє собою кінцевий продукт пуринового обміну, у розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) змінювалася кілька разів. У 1776 році шведський фармацевт Карл Вільгельм Шеле, досліджуючи конкременти сечового міхура, вперше відкрив сечову кислоту та задокументував взаємозв'язок між підвищеним рівнем сечової кислоти в сироватці крові та подагрю [1]. Подагра вважалася однією з провідних причин ХХН в середині XIX століття, і у своїх чисельних дослідженнях д-р Талботт і д-р Терплан спостерігали, що майже 100% пацієнтів з подагрю мали ознаки ХХН та спостерігали під час розтину артеріосклероз, гломерулосклероз та інтерстиціальний фіброз [1].

Оскільки гіперурикемія призводить до відкладення уратних кристалів у тканинах, викликаючи гострий подагричний артрит, уролітіаз, обструктивну нефропатію, захворювання стало відоме як подагрична або уратна нефропатія. Однак, з часом з'ясувалось, що уратна нефропатія не завжди асоційована з ХХН і більшість пацієнтів має супутню артеріальну гіпертензію, що змусило деяких експертів припустити, що пошкодження нирок у хворих на подагру може бути викликано іншим ніж гіперурикемія причинами [1]. Подагру і уратурію, як причину ХХН, було вилучено з підручників і загальний зв'язок гіперурикемії з ХХН пояснювався лише підвищенням сечової кислоти крові, яка, у свою чергу, є наслідком зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [2]. Близько 50 років тому, після експериментально продемонстрованого прогресування ХХН асоційованого виключно з гіперурикемією, відновився інтерес наукової спіль-

ноти до потенційної ролі сечової кислоти у прогресуванні гострої і хронічної хвороби нирок [2].

Гіперурикемія – це персистуюче підвищення концентрації сечової кислоти плазми крові вище 360 мкмоль/л у жінок та 420 мкмоль/л у чоловіків, під дією якої у тканинах суглобів або нирок може відбуватися накопичення мононатрійових уратних кристалів [3]. Причини гіперурикемії включають генетичні фактори, надмірне споживання алкоголю, пурин-збагачену діету, метаболічний синдром, використання діуретиків та зниження ШКФ [3]. Серед спадкових причин виділяють дефекти генів, що відповідають за активність ферментів, які впливають на синтез та екскрецію сечової кислоти нирками [3].

Баланс сечової кислоти в організмі людини відбувається переважно за рахунок ниркової екскреції (80%), тоді як кишкова екскреція уратів складає близько 20% [3]. Нирковий шлях елімінації СК умовно поділяють на 4 послідовні фази: 1) повна фільтрація; 2) повна реабсорбція у проксимальних ниркових канальцях; 3) секреція (близько 50% від реабсорбованих); 4) повторна реабсорбція у дистальних ниркових канальцях (40% від секретованих). У фізіологічних умовах кліренс сечової кислоти приблизно складає 10% від ШКФ, що у середньому становить  $8,7 \pm 2,5$  мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>. Урати крові активно фільтруються гломерулярним апаратом та реабсорбуються значною мірою в проксимальних відділах клубочків [4]. Обидва процеси здійснюються за рахунок мембранних уратних транспортерів. Тільки 3–10% відфільтрованих уратів екскретуються з сечею, інша частина (90–97%) реабсорбується в проксимальних відділах ниркових канальців [4].

Неекскретована сечова кислота депонується в тканинах і фагоцитуються макрофагами, внаслідок чого активуються інфламасоми, CASP1, IL-1 $\beta$ , що обумовлює розвиток запального процесу в ендотелії судин. Інфламасоми – це комплекс протеїнів, що викликає перехід прозапальних цитокінів в їх активний стан. Ідентифіковані 4 типи інфламасом: NLRP1, NLRP2, AIM2, IPAF [5]. Каспази,

Ольга Леонідівна Компанієць

olga003@ukr.net

згідно Вікіпедії – це протеїни, що розташовані в цитоплазмі клітин і відповідають за апоптоз та альтернативний сплайсінг [5]. Крім цього, кристали сечової кислоти активують циклооксигеназу (COX)-2, кіназу (Syk, р38 MAPK) та інтерлейкін IL-1 $\beta$ , останньому належить важлива роль у розвитку подагри [6].

В сечі сечова кислота існує у двох формах: розчинній – у вигляді урата (іонізована форма, не поєднана із транспортними білками) і нерозчинній (відрізняється одним іоном водню, який має здібність поєднуватися з уратом за рН <5,5). У хворих з гіперурикемією кількість іонів водню підвищена внаслідок дефекту екскреції уринарного буфера, який виникає внаслідок дефекту синтезу глютамінази і/або глютаматдегідрогенази. Саме велика кількість іонів водню обумовлює поєднання водню з уратом [6].

З крові урати надходять у кишечник шляхом секреції, а також як компонент жовчі, слини, шлункового соку [7]. Сечова кислота не виводиться з калом в чистому вигляді, оскільки розпадається в кишечнику до CO<sub>2</sub> та алантоїну. Вперше роль кишківника в екскреції уратів була описана досить давно [7]. Продемонстровано, що при введенні уратів щурам значна частина речовини виділяється через кишечник, тоді як через жовч урати виділялися в мінімальній кількості, адже пряма інтестинальна секреція є одним із компонентів екскреції уратів і важливим альтернативним шляхом їх виведення у пацієнтів з ХХН [8]. Однак й досі мало досліджень, які пояснюють механізми інтестинального уриколізу, що потребує подальшого вивчення [8].

Сечова кислота у підвищених титрах має прозапальні та проатерогенні ефекти: стимуляція проліферації гладеньких м'язів ендотелію, активацію макрофагів з вивільненням хемокинів та медіаторів запалення (інтерлейкіни: IL-1  $\beta$ , -6, -8; ФНО- $\alpha$ , фосфоліпаза A2, ейкозаноїди, кініни і т.д.) [8].

Серед інших факторів ризику гіперурикемії також обговорюється генетичні детермінанти нефролітазу: ген ZNF365 (Zinc finger protein 365) на хромосомі 10q21-q22 і ген SLC2A9 (Solute carrier family 2 member 9), що відповідає за кодування URAT1 (Urate transporter 1) [9].

Підвищений рівень сечової кислоти в сироватці крові сприяє порушенню продукції оксиду азоту / дисфункції ендотелію, підвищеній жорсткості судин, неадекватній активації системи ренін-ангіотензин-альдостерон, посиленню окисного стресу та неадаптивним імунним та запальним реакціям. Ці відхилення, в свою чергу, сприяють розвитку судинного, серцевого та ниркового фіброзу, а також пов'язаних з ними функціональних відхилень [10].

Експериментально продемонстровано, що гіперурикемія може призводити як до уратної нефропатії без випадіння кристалів, так і до склерозу клубочків нирок, фіброзу інтерстиція і ураження

ендотелію артеріол [11]. Саме тому, у пацієнтів з клінічними ознаками порушення обміну сечової кислоти спостерігаються абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет II типу та артеріальна гіпертензія. Зв'язок з інсулінорезистентністю двобічний: інсулінорезистентність призводить до підвищеної каналцевої реабсорбції натрію і зниженню екскреції сечової кислоти нирками, що є причиною гіперурикемії, яка обумовлює підвищення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). HbA1c, у свою чергу, виступає предиктором розвитку цукрового діабету II типу [13, 14].

У хворих з артеріальною гіпертензією гіперурикемія асоційована з дисфункцією ендотелію та мікроальбумінурією, що призводить до формування гломерулярної гіпертензії та порушення ниркової гемодинаміки [13]. Крім того, встановлено, що гіперурикемія у пацієнтів із гіпертонічною хворобою асоціюється з основними компонентами метаболічного синдрому: абдомінальним ожирінням, порушеною толерантністю до глюкози, гіперінсулінемією та дисліпотеїнемією [13, 15].

При ожирінні, особливо при збільшеному споживанні фруктози спостерігається підвищена печінкова продукція сечової кислоти [16]. Зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) рівень сечової кислоти в сироватці крові поступово зростає, і приблизно 50% ниркових пацієнтів мають гіперурикемію на момент початку діалізу [17]. Незважаючи на те, що гіперурикемія та гіперінсулінемія тісно пов'язані між собою, механізми цієї асоціації залишаються незрозумілими. Один із механізмів, ймовірно, пов'язаний з тим, що гіперурикемія сприяє підвищенню інсулінорезистентності та асоційованій гіперінсулінемії [18]. На функцію каналців нирок впливає метаболічний сигнал інсуліну, а кліренс сечової кислоти в сечі зменшується із зменшенням утилізації глюкози, опосередкованої інсуліном [19]. Нещодавні дослідження показали, що жирова тканина може виступати як ендогенне джерело сечової кислоти, і що сечова кислота посилює запальну інфільтрацію макрофагів та запалення в жировій тканині [19].

Тобто, гіперурикемія запускає потенційні патофізіологічні механізми, які сприяють розвитку серцево-судинних захворювань та ХХН [20]. Підвищений рівень сечової кислоти сироватки крові сприяє порушенню продукції оксиду азоту / дисфункції ендотелію, неадекватній активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксидативному стресу, розвитку імунних та запальних реакцій, які ініціюють розвиток судинного, серцевого та ниркового фіброзу й пов'язаних з ними функціональних відхилень [21-23].

Є все більше доказів того, що зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові є стратегічно важливою для зниження артеріального тиску. Наприклад, у рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо контрольованому дослідженні, у якому

брали участь 30 підлітків із вперше діагностованою, ніколи не лікуваною есенціальною гіпертензією першої стадії та рівнем сечової кислоти в сироватці  $\geq 6$  мг / дл, після лікування алопуринолом, показники зниження середнього систолічного і діастолічного тиску, а також цілодобового амбулаторного артеріального тиску були значно краще, ніж у групі плацебо [24]. У дослідженні вагітних жінок середні показники сечової кислоти в сироватці крові у жінок з прееклампсією були високими, а рівні сечової кислоти в сироватці  $\geq 5,5$  мг / дл вказували на підвищену ймовірність прееклампсії у вагітних пацієнтів з гіпертонічною хворобою [25]. Більше того, у рандомізованому контрольованому дослідженні чоловіки, яким вводили 200 г фруктози щодня протягом 2 тижнів, демонстрували збільшення 24-годинного амбулаторного артеріального тиску, що було запобігнуто одноразовим введенням алопуринолу [25]. Ці результати підтверджують уявлення про те, що споживання продуктів з високим вмістом фруктози та гіперурикемія підвищують кров'яний тиск, і що зниження сечової кислоти за допомогою алопуринолу знижує кров'яний тиск, а також пов'язаний з цим ризик розвитку серцево-судинних захворювань [25].

Останніми роками широко обговорюється роль сечової кислоти, як незалежного предиктора прогресування ХХН. В експериментальних роботах гіперурикемія призводила до підвищення рівня протеїнурії та ниркової недостатності [25]. Нещодавні клінічні дослідження також продемонстрували, що концентрація сечової кислоти сироватки є

незалежним фактором ризику зниження ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у хворих на гломерулонефрит, незалежно від наявності нефротичного синдрому [22, 26]. Автори показали, що гіперурикемія майже у 20 разів підвищує ризик прогресування ХХН, навіть після поправки на альбумінемію, креатинінемію, загальну протеїнемію, добову протеїнурію, вік пацієнтів та артеріальну гіпертензію [27].

Проте, слід зазначити, що нормальна концентрація сечової кислоти є антиоксидантною молекулою, яка активує епітеліальні клітини для вивільнення TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) та IL-33 (Interleukin 33), але не IL-25 (Interleukin 25), та індукує імунну реакцію 2 типу [28]. Ці властивості можуть пояснити захисний потенціал сечової кислоти у хворих з неврологічною та інфекційною патологією, хоча механізм дії сечової кислоти остаточно не з'ясований [28].

Таким чином, підвищення концентрації сечової кислоти крові може бути незалежним фактором ризику розвитку та прогресування ХХН. Подальші дослідження необхідні для остаточного визначення її ролі у генезі ХХН і розвитку метаболічного та кардіо-ренального синдрому. Оскільки консенсус щодо лікування безсимптомної гіперурикемії наразі відсутній, існує необхідність провести більше за обсягом рандомізованих контрольованих досліджень, щоб критично оцінити корисний ефект зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові у пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією, а також при кардіоренальному і метаболічному синдромі.

## References (Література):

1. Richard J Johnson I, Takahiko Nakagawa, Diana Jalal, Laura Gabriela Sanchez-Lozada, Duk-Hee Kang, Eberhard Ritz. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2221-28. doi: 10.1093/ndt/gft029.
2. Barlow KA, Beilin LJ. Renal disease in primary gout. *Q J Med.* 1968;37(145):79-96.
3. Шуба НМ. Гіперурикемія - мультиморбидна патологія в ревматології. *Український ревматологічний журнал* 2013;52(2):14-22.
4. Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/ar1909.
5. Rabadi MM, Kuo MC, Ghaly T, et al. Interaction between uric acid and HMGB1 translocation and release from endothelial cells. 2012;302(6):F730-F741. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2011.
6. Weaver DJ Jr. Uric acid and progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(5):801-809. doi: 10.1007/s00467-018-3979-2.
7. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood-pressure-independent mechanism *Am J Physiol* 2002 282:6, F991-F997. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001.
8. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jan;160(1):45-52. doi: 10.1530/EJE-08-0618.
9. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J.* 1999 May 15;340 ( Pt 1)(Pt 1):143-52.
10. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67(1):237-47. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.

11. *Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al.* Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev.* 2009;30:96–116. doi: 10.1210/er.2008-0033.
12. *Demikhov O, Dehtyarova I, Demikhova N.* Actual aspects of public health policy formation on the example of Ukraine. *Bangladesh Journal of Medical Science* 2020; 19(3):358-364. doi:10.3329/bjms.v19i3.45850.
13. Коли безсимптомна гіперурікемія потребує лікування? Український ревматологічний журнал 2020;79(1):40-46. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.79.14918
14. *Demihova N, Lidiya C, Chernatska O, Mazur T, Aleksakhina T, Demikhov O.* The Relationship Between Lipid Metabolism and The Level of Albuminuria with Single Nucleotide Polymorphism -204A>C [rs 3808607] CYP7A1 Gene in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases.* 2019;26(3): 253-260. doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0026.
15. *Feig DI, Kang DH, Johnson RJ.* Uric acid and cardiovascular risk [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010;362(23):2235]. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811-1821. doi:10.1056/NEJMra0800885
16. *Stepanova N, Snisar L, Lebid L.* Hyperuricemia Predicts Residual Diuresis Decline in Peritoneal Dialysis Patients. *Electron J Gen Med.* 2021;18(1):em270. doi: 10.29333/ejgm/9297.
17. *El Ridi R, Tallima H.* Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):487-493. doi:10.1016/j.jare.2017.03.003.
18. *Son CN, Kim JM, Kim SH, et al.* Prevalence and possible causes of hypouricemia at a tertiary care hospital. *Korean J Intern Med.* 2016;31(5):971-976. doi:10.3904/kjim.2015.125.
19. *Bairaktari ET, Kakafika AI, Pritsivelis N, Hatzidimou KG, Tsianos EV, Seferiadis KI, et al.* Hypouricemia in individuals admitted to an in-patient hospital-based facility. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jun;41(6):1225-32. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00355-x.
20. *Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A.* Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med.* 2013;3(3):208-220. doi: 10.1159/000355405.
21. *Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H, et al.* Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(3):153-60. doi: 10.1159/000331453.
22. *Stepanova N, Burdeyna O, Snisar L.* Hyperuricemia is associated with cardiovascular events and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2019;34(1):i242. doi:10.1093/ndt/gfz106.FP587.
23. *Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Savchenko S, Nepomnyashchii V, Kolesnyk M.* Serum uric acid and renal survival prognosis in primary glomerulonephritis patients in a retrospective single-center cohort. *J Renal Inj Prev* 2021;10(2): e11-e11. doi: 10.34172/jrip.2021.11.
24. *Vasylchenko V, Korol L, Kuchmenko O, Stepanova N.* The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem J* 2020;92(5):70-77. doi: 10.15407/ubj92.05.070.
25. *Sowers JR.* Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension.* 2013;61(5):943-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612.
26. *Jalal DJ, Rivard CJ, Johnson RJ, Maahs DM, McFann K, Rewers M, et al.* Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jun;25(6):1865-9. doi: 10.1093/ndt/gfp740.
27. *Kolesnyk M, Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Nepomnyashchii V, Savchenko S.* Uric acid and the risk of kidney failure in primary glomerulonephritis patients with nephrotic syndrome: preliminary results of an ongoing single-center prospective study. *Ukr J Nephrol Dial.* 2020;1(65):29-35. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.05.
28. *Lipkowitz MS.* Regulation of Uric Acid Excretion by the Kidney. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(2):179-88. doi: 10.1007/s11926-012-0240-z.
29. *Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I, Johnson RJ, Kang DH.* Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 Mar 1;304(5):F471-80. doi: 10.1152/ajprenal.00560.2012.



## 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

**O.V. Syniachenko<sup>1</sup>**, **M.O. Kolesnyk<sup>2</sup>**, **N.M. Stepanova<sup>2</sup>**,  
**M.V. Iermolaieva<sup>1</sup>**

doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.10

### History of studying the kidney pathology in the mirror of numismatics. Report 3. Development of urology

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

<sup>2</sup>SI «Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Syniachenko OV, Kolesnyk MO, Stepanova NM, Iermolaieva MV. History of studying the kidney pathology in the mirror of numismatics. Report 3. Development of urology. Ukr J Nephrol Dial. 2021;2(70):82-88. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.10

**Abstract.** *The branch of historical science of numismatics (from the Latin «numisma» - coin) originated in the 19th century and became closely connected with economics, politics, culture and law, it includes a thematic study of coins, medals and plaque. Best of all, the history of urology is illustrated by various forms of the medalist educational art (exonum or paranumismatics), and the medal became the prototype of the memorial coin. This work presents a catalog of more than 400 numismatic materials (including some unique, first cited), reflects the stages of development of the study of the structure and function of the kidneys, methods for diagnosing and treating diseases, there are links to significant historical events, brief biographies of physicians who have made an invaluable contribution are mentioned into the formation of this scientific discipline. The development of urology over 520 years of historical epochs of the New and Modern times were presented, portraits on 60 numismatic materials of well-known specialists-urologists and kidney transplantologists were presented, scientific forums of urologists were reflected on commemorative medals.*

**Key words:** *medicine, urology, history, numismatics.*

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

© Syniachenko O.V., Kolesnyk M.O., Stepanova N.M., Iermolaieva M.V., 2021.

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



#### Article history:

Received May 14, 2020

Received in revised form

May 22, 2020

Accepted May 29, 2020

© Синяченко О. В., Колесник М. О., Степанова Н. М., Єрмолаєва М. В., 2021

УДК: 616.613-036.11-085+737:61.09

**O.V. Syniachenko<sup>1</sup>**, **М.О. Колесник<sup>2</sup>**, **Н.М. Степанова<sup>2</sup>**, **М.В. Єрмолаєва<sup>1</sup>**

## **Історія вивчення патології нирок у дзеркалі нумізматики. Повідомлення 3. Розвиток урології**

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

**Резюме.** *Галузь історичної науки нумізматики (від латинського «numisma» – монета) зародилася в ХІХ столітті і стала тісно пов'язаною з економікою, політикою, культурою й правом, включає в себе тематичне вивчення монет, медалей та плакет. Найкраще історію уронефрології ілюструють різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія або паранумізматики), а медаль стала прообразом пам'ятної (меморіальної) монети. У даній роботі подано каталог понад 400 нумізматичних матеріалів (в тому числі деяких унікальних, вперше наведених), відображено етапи розвитку вивчення будови і функції нирок, методів діагностики і лікування хвороб, є посилання на значні історичні події, згадуються короткі біографії медиків, які зробили неоціненний внесок у формування цієї наукової дисципліни. Представлено розвиток урології за 520 років історичних епох Нового і Новітнього часу, наведено портрети на 60 нумізматичних матеріалах відомих фахівців-урологів і трансплантологів нирок, відображено на пам'ятних медалях наукові форуми урологів.*

**Ключові слова:** медицина, урологія, історія, нумізматики.

**Вступ.** Нагадаємо, що слово нумізматики походить від латинського «numisma» (монета), яке означає «звичай, що встановився, громадський порядок, традиція, правова норма». Нумізматики, яка зародилася в ХІХ столітті, є галуззю історичної науки, пов'язаною з економікою, політикою, культурою і правом [1]. До нумізматичних матеріалів належать монети, медалі й плакети (від французького «plaque» – «пластинка», «плак» – «тонкий шматочок металу»). Якнайкраще ілюструють історію нефроурології різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія або паранумізматики). Медаль є прообразом пам'ятної (меморіальної) монети. Медицину було відзеркалено вже на античних монетах Стародавніх Греції та Риму [2-4].

В попередніх «Повідомленнях 1 і 2» відображено етапи розвитку вивчення будови та функції нирок, методів діагностики й лікування хвороб, згадуються короткі біографії медиків, які зробили неоціненний внесок у формування нефрології [5, 6]. Метою даної роботи (повідомлення 3) стала оцінка розвитку світової урології за історичний період Нового й Новітнього часу, поданої на нумізматичних матеріалах. Вперше проаналізовано 60 монет, медалей та плакет, які за багато років склали певний каталог з коротким описом

історичних подій. Умовними позначками стали: [○] – монета, [●] – медаль, [●\*] – медаль з підвіскою, [■] – плакета.

Необхідно відзначити, що терміни «сечовід» і «уретра» використовувалися стародавніми лікарями, нібито, ще в 700 році до р.х., а лише з 1600 року позначення цих понять стало загальноновизнаним [7]. Спеціальні історичні дослідження показали, що захворювання сечової системи представляли вельми актуальну проблему у Візантійській імперії [8], а найбільш частою патологією в ті роки був уrolітіаз [9]. В Російській імперії одним з перших почав оперувати пацієнтів із сечокам'яною хворобою, засновник урології в країні, український лікар Буяльський Ілля Васильович (1789-1866) {рис. 1}, який народився у селі Вороб'ївка Новгород-Сіверського повіту Чернігівської губернії, закінчив Петербурзьку медико-хірургічну академію. Першим виконав цистолітотомію шотландський хірург, уродженець Еклсмачейна, випускник Единбурзького та Лондонського університетів Лістон Роберт (1794-1847) {рис. 2}. Показання для хірургічного втручання розширилися після впровадження в практику при уrolітіазі запропонованого методу спинномозкової анестезії французьким вченим, уродженцем Баллен-ан-Орга Тюфф'є Теодором-Мартином (1857-1929) {рис. 3}.

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



1 [●]



2 [●]



3 [●]



4 [●]



5 [●]



6 [●]

На перших етапах свого розвитку урологія в основному замикалася рамками уроскопії [10] (див. рис. 41-48 «Повідомлення 1») і видаленням каменів із сечового міхура спеціальними щипцями {рис. 4} [11], а вже в епоху Нової історії, окрім уролітотомії, в деяких клініках Європи досить частою стала літолапаксія [12]. Урологічні захворювання були відомі як «поганий камінь», а уретральні стриктури – як «бородавки» [13, 14]. Винахід у 1877 році цистоскопу німецьким урологом М.Нітце (рис. 5) став новою ерою в діагностиці сечокам'яної хвороби [15-17]. Нітце Максиміліан Карл-Фрідріх (1848-1906) народився у Берліні, навчався у Гейдельберзькому та Лейпцизькому університетах, був фундатором німецької урології. На Кубі (Сагуа-Ла-Гранде) народився Альбаран-і-Домінге Іоахім (1860-1912), який закінчив Мадридський університет (Іспанія), працював у Франції, винайшов катетеризаційний цистоскоп.

Піонером в розробці урологічного інструментарію (уретротомі, бужі) став у XVI столітті іспанський лікар Діас-де-Алькало Франсіско (1527-1590) {рис. 7} [18, 19]. Він був автором «Першого трактату про всі хвороби нирок, сечового міхура, сечоводу і про сечу». Уродженець французького

Вуерана, випускник Бельфорського шпиталю (визнаний в 2004 році засновником урології у Франції) Дезо П'єр-Жозеф (1738-1795) {рис. 8-9} також належав до винахідників урологічних інструментів, при цьому вивчав проблеми дегідратації й олігоанурії після надмірної втрати води при оперативних втручаннях [20]. Ще про одного французького уролога Гюйона Жана Казимира (1831-1920) йшлося вище («Повідомлення 2», рис. 119-120). Автором відомого «Трактату про захворювання, травми і аномалії сечового міхура, простати та уретри» був розробник урологічного інструментарію, уродженець американського Істона (штат Пенсільванія), випускник Філадельфійського коледжу Джефферсона Гросс Семюел Дейвід (1805-1884) {рис. 10-13}. Оригінальний уретротом та апарат для вивчення уродинаміки сечоводу сконструював португальський уролог, випускник Лісабонського університету Рейнальдо дос Сантос (1880-1969) {рис. 14}, який, до речі, в 1925 році вперше виконав ниркову артеріографію. Інструменти для промежиної і трансуретральної простатектомії та метод хірургічного лікування паранефальних кіст запропонував французький уролог Дельбе Поль (1866-1924) {рис. 15}.



7 [●]



8 [●]



9 [●]



10 [●]



11 [●]



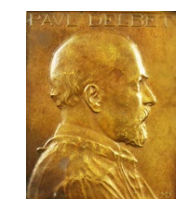
12 [●]



13 [●]



14 [●]



15 [■]



16 [●]



17 [■]



18 [●]

Уродженець Ель-Пуерто-де-Санта-Марія, який навчався в університеті Кадіса, уролог Рубіо-і-Галі Фредеріко (1827-1902) {рис. 16} першим в Іспанії успішно виконав нефректомію, а французький уролог-гінеколог Леге Марі Луї Фелікс Га-

бріель (1863-1939) {рис. 17}, що народився в Анже, першим зробив закриття міхурово-вагінальної норичи, а деякі урологічні інструменти в теперішній час носять його ім'я («ретрактор сечового міхура», «сечівниковий шпатель»). Український лікар Буй-

ко Петро Михайлович (1895-1943) {рис. 18} теж розробляв питання лікування міхурово-піхвових нориць, запропонував методи фістулографії та гомотрансплантації плаценти на ушитий дефект

сечового міхура. Під час Другої світової війни він брав участь у партизанському русі, організував медичну службу на Фастівщині (німецькі нацисти спалили його живцем у селі Ярошівка під Києвом).



19 [●]



20 [●]



21 [●]



22 [■]



23 [●\*]



24 [●]



25 [●]



26 [●]



27 [●]



28 [●]



29 [●]



30 [●]

Слід зупинитися на урологічному лікуванні сечостатевої системи органів. Шотландський військовий хірург Гутрі Джордж Джеймс (1785-1856) {рис. 19}, працюючи в Лондоні, описав м'яз сфинктера уретри, уродженець італійського Помаранче, випускник університету Сієни, анатом Масканні Паоло (1755-1815) {рис. 20} першим вказав на будову губчастого тіла сечівника, француз Себіле П'єр (1860-1953) {рис. 21-22} вперше представив м'язові волокна мошонки, які формують її перегородку. Уродженець Таганрогу, випускник Петербурзької військово-медичної академії, російський уролог Богораз Микола Олексійович (Генріх Менделевич) (1874-1962) {рис. 23} був піонером фалопластики та імплантаційної хірургії статевого члена, а німецький уролог Хіршфельд Магнус (1868-1935) {рис. 24} намагався омолоджувати чоловічий організм шляхом хірургічної стерилізації (після 1933 року це дозволило націонал-соціалістам застосовувати закони про «расову гігієну») [21, 22]. Ускладнення оперативного лікування органів сечостатевої системи і їх профілактику детально вивчав угорський уролог, уродженець Ловаспатона, випускник Будапештського медичного інституту Бабіч Антал (1902-1992) {рис. 25}.

Засновником української урології був Підріз (Подрез) Аполлінарій Григорович (1852-1900) {рис. 26}, який народився у Харківській губернії (Куп'янський повіт), навчався і працював у Харкові, а «отцом русской урологии» вважається корінний москвич, випускник Московського університету Федоров Сергій Петрович (1869-1936) {рис. 27-28}, голова Російського урологічного товариства (з 1907 року).

Дитячі урологи теж знайшли своє відображення на медалях [23, 24]. До них належить український лікар Шаповал Володимир Іванович (1924-2001) {рис. 29}, який народився в селі Триліси на Єлисаветградщині, закінчив Чернівецький медичний інститут, став засновником Харківського уро-нефрологічного центру. Значний внесок у розвиток дитячої фізіоурології внесли американський уролог, уродженець Маунт-Клеманса (штат Мічиган), випускник Колумбійського університету Латтімер Джон Кінгслі (1914-2007) {рис. 30} та португальський лікар Гімареаш Серафім Сантос (1932-2005) {рис. 31}, який народився в Еспарго, закінчив університет в Порту.



31 [●]



32 [●]



33 [●]



34 [●]



35 [●]



36 [●]



37 [●]



38 [●]



39 [●]



40 [■]



41 [●]



42 [●\*]



43 [●\*]



44 [●\*]



45 [●]



46 [●]



47 [○]



48 [●]



49 [●]



50 [●]



51 [●\*]



52 [●]



53 [●]



54 [●]



55 [●]



56 [●]



57 [●]



58 [●]



59 [●]



60 [●]

Фундатором вчення про лікування гемодіалізом гострої ниркової недостатності був іспанський уролог Труета-і-Распаль Джозеп (1897-1977) {рис. 32-34} [25, 26], а засновником і першим керівником Науково-дослідного інституту урології та ініціатором застосування програмного гемодіалізу в Радянському Союзі став корінний москвич Лопаткин Микола Олексійович (1924-2013) {рис. 35}. Принципово новий етап розвитку урології почався з розробки та впровадження трансплантації нирки при хронічній нирковій недостатності і приємно відзначати, що основоположником був український хірург Вороний Юрій Юрійович (Георгійович) (1895-1961) {рис. 36-37}, який першим у світі здійснив операцію з трансплантації нирки людині. Ю.Ю. [27]. Вороний народився в селі Журавка під Прилуками на Чернігівщині (тоді Полтавська губернія), закінчив медичний факультет Київського університету Св. Володимира, працював у Харківському університеті. Треба підкреслити, що французький хірург, уродженець Сен-Жені-Лавалья, випускник Ліонського університету Жабуле Матьо (1860-1913) {рис. 38} у 1906 році зробив перші спроби трансплантації нирки людині, коли пересадив нирки свині і кози пацієнтам з хронічною нирковою недостат-

ністю. Піонерами трансплантації нирки у своїх країнах, кому присвячено випуск нумізматичної продукції, були французький лікар, випускник Ліонського університету Треже Жюль (1920-2016) {рис. 39}, угорський хірург, який народився та навчався у Сегеді, Петрі Габор (1914-1985) {рис. 40-41}, радянські вчені, уродженець Єсентуків Петровський Борис Васильович (1908-2004) {рис. 42-47} та москвич Шумаков Валерій Іванович (1931-2008) {рис. 48-50}.

На багатьох пам'ятних медалях представлені наукові форуми урологів [28], а перший урологічний конгрес відбувся в 1907 році у Відні і був присвячений пам'яті М. Нітце [29], а наступний за рік у Парижі {рис. 51}. На рис. 52-60 подано медалі конгресів, конференцій та симпозіумів фахівців урологів, що відбулися (за абеткою) у Іспанії, Німеччині, Польщі, Португалії, Росії, Угорщині, Франції, Швеції. Як говорив британський письменник Т. Карлейл (1795-1881), «досвід – це вчитель, який дорого бере за уроки, але ніхто не вчить краще його». Античний письменник і політичний діяч М. Цицерон (106-43 до р.х.) стверджував: «Історія – свідок минулого, світло істини, жива пам'ять, учитель життя, вісник старовини. Не знаючи історії – значить завжди бути дитиною».

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, при цьому автори не отримували від окремих осіб і організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів та інших форм винагород.

**Інформація про внесок кожного співавтора.**

**Синяченко О.В.:** збір нумізматичного матеріалу, концепція дослідження та написання статті.

**Колесник М.О.:** дизайн дослідження, редактування статті.

**Степанова Н.М.:** аналіз даних літератури за проблемою.

**Єрмолаєва М.В.:** збір матеріалу, підготовка ілюстрацій.

**Література (References):**

1. *Kunzmann R.* The Saint Eligius, his life and work and his traces in numismatics. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2014;156(1):13-6. doi: 10.1024/0036-7281/a000541.
2. Hart GD. Ancient coins and medicine. *Can Med Assoc J* 1966;94(2):77-89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1935216/>.
3. *Gemmill CL.* Medical numismatic notes. Coins of Cyrene. *Bull NY Acad Med* 1973;49(1):81- 84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1806910/>.
4. *Allen CR.* A survey of medical numismatics. *Medicina in nummis. JAMA.* 1981;246(20):2347-9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/364503>.
5. *Syniachenko OV, Kolesnyk MO, Stepanova NM, Iermolaieva MV.* History of studying the kidney pathology in the mirror of numismatics. Report 1. Antiquity and middle ages. *Ukr J Nephrol Dial.* 2020;4(68):74-80. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.11
6. *Syniachenko OV, Kolesnyk MO, Stepanova NM, Iermolaieva MV.* History of studying the kidney pathology in the mirror of numismatics. Report 2. Development of nephrology. *Ukr J Nephrol Dial.* 2021;1(69):67-75. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.10.
7. *Marx FJ, Karenberg A.* Uro-words making history: ureter and urethra. *Prostate* 2010;70(9):952-8. doi: 10.1002/pros.21129.
8. *Józsa L.* Ill-conditioned rules on the throne of Byzantium. *Orvostört Kozl* 2003;48(1-4):35-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714671/>.
9. *Palmero JR.* Nephrology from the middle ages to humanism: the Italian influence in Spain (12th-16th centuries). *Am J Nephrol.* 1994;14(4-6):290-4. doi: 10.1159/000168736.
10. *Murphy LJ.* The art of uroscopy. *Med J Aust* 1967;20(2):879-86. doi: 10.5694/j.1326-5377.1967.tb74349.x.
11. *Von Rütte B.* From stone removal and urine examination to modern urology. *Z Krankenpf* 1976;69(3):69-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/769375/>.
12. *Magasi P.* The development and progress of urology in Europe. *Acta Chir Hung* 1989;30(1):3- 31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2655356/>.
13. *Carrillo Esper R, Carrillo Córdoba LD, Carrillo Córdoba DM, Carrillo Córdoba CA, Carrillo Córdoba JR, Andres Vesalio, Francisco Díaz, Miguel de Cervantes Saavedra* and the birth of urology in the 16th Century. *Gac Med Mex* 2015;151(4):543-52. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=60930>.
14. *Gaiseniuk, FZ, Driianskaia VE, Drannik GN, Rudenko MIu, Lavrenchuk OV, Stepanova NM, et al.* Proinflammatory Cytokines in Patients with Pyelonephritis. *Likars'ka Sprava* 2013;6:32-37.
15. *Hausmann H.* Our urologic heritage: Maximilian Nitze (1848-1906). His importance in the development of urology. *Z Urol Nephrol* 1987;80(9):539-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3318219/>.
16. *Herr HW.* Max Nitze, the cystoscope and urology. *J Urol* 2006;176(4):1313-6. doi: 10.1016/j.juro.2006.06.085.
17. *Verger-Kuhnke AB, Beccaria ML.* The biography of Maximilian Nitze (1848-1906) and his contribution to the urology. *Actas Urol Esp* 2007;31(7):697-704. doi: 10.1016/s0210-4806(07)73709-9.
18. *De la Calle Muñoz I, Martínez Sagarra JM, Sánchez Santos JA, De Castro Antolín ML.* Spanish urology in the renaissance. *Actas Urol Esp* 1991;15(3):253-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1927645/>.
19. *Stepanova N, Snisar L, Lebid L.* Hyperuricemia Predicts Residual Diuresis Decline in Peritoneal Dialysis Patients. *Electron J Gen Med.* 2021;18(1):em270. doi: 10.29333/ejgm/9297.
20. *Richet G, Pierre J.* Desault and the birth of nephrology 1785-1795. *Nephrologie* 2003;24(8):437-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14737976/>.
21. *Mildenberger FG.* 150 years of Magnus Hirschfeld (14 May 1868-14 May 1935) and his influence

- on urology. *Urologe A* 2018;57(11):1362-5. doi: 10.1007/s00120-018-0755-7.
22. *Brennan T, Hegarty P.* Magnus Hirschfeld, his biographies and the possibilities and boundaries of “biography” as “doing history.” *Hist Human Sci* 2009;22(5):24-46. doi: 10.1177/0952695109346642.
23. *McAninch JW.* Pediatric urology medal. John W. Duckett, Jr. 1936-1997. *J Urol* 1999;162(3):1141. doi: 10.1097/00005392-199909000-00063.
24. *Ritchey ML.* Pediatric urology: a “grown-up” subspecialty. *J Urol* 2012;187(1):7-8. doi:10.1016/j.juro.2011.10.050.
25. *Better OS.* Josep Trueta (1897-1977): military surgeon and pioneer investigator of acute renal failure. *Am J Nephrol* 1999;19(2):343-5. doi: 10.1159/000013473.
26. *Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Bagdasarova I, Fomina S.* Nephrology in Ukraine. In : *Nephrology Worldwide.* Springer International Publishing; 2021. p. 675–685. doi: 10.1007/978-3-030-56890-0\_50.
27. *Perez F.L.A.* Studies on the kidney and the renal circulation, by Josep Trueta i Raspall (1897-1977). *Actas Urol Esp* 2008;32(3):276-80. doi: 10.1016/s0210-4806(08)73831-2.
28. *Albrecht K, Schultheiss D.* German society of urology congress, Hamburg and the presidential medal. *Urologe A.* 2017 Feb;56(2):233-236. doi: 10.1007/s00120-016-0240-0.
29. *Reuter M.* Maximilian Nitze (1848-1906): Obstetrician to urology. *Urologe A* 2006;45(9):1076-83. doi: 10.1007/s00120-006-1166-8.

## 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. Авторі, які публікуються вперше і не мають закордонного паспорта, мають скористатися стандартом транслітерації КМУ—2010.

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

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

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

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

Англійська версія резюме статті за змістом і структурою (Aim, Methods, Results, Conclusions) повністю відповідає україно/російськомовній.

**Ключові слова.** Необхідно вказати ключові слова — від 3 до 10 для індексування статті в пошукових системах. Ключові слова повністю відповідають українською/російською та англійською мовою. Для вибору ключових слів англійською використовують тезаурус Національної медичної бібліотеки США (Medical Subject Headings — MeSH).

**Текст статті** (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки.

**Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.**

#### **Розкриття потенційних конфліктів інтересів**

Автори повинні розкривати всі відносини або інтереси, які можуть мати прямий або потенційний вплив чи надати упередженість в роботі. Хоча автор, можливо, не відчуває, що існує який-небудь конфлікт, розкриття відносин і інтересів забезпечує більш повний і прозорий процес, що призводить до точної і об'єктивної оцінки роботи.

Усвідомлення реального або передбачуваного конфлікту інтересів - це перспектива, на яку мають право читачі. Це не означає, що фінансові відносини з організацією, яка спонсорувала дослідження або компенсацію, отриману за консультаційну роботу є недоречними.

Приклади потенційних конфліктів інтересів, які прямо або побічно пов'язані з дослідженням, можуть включати, але не обмежуються наступним:

- Наукові гранти від фінансових агентств (прохання надати дані про спонсора дослідження та номер гранту)
- Гонорари за виступи на симпозиумах
- Фінансова підтримка участі в симпозиумах
- Фінансова підтримка освітніх програм
- Зайнятість або консультації
- Підтримка з боку спонсора проекту
- Посада в консультативній раді або раді директорів або в інших відносинах управління
- Кілька філій
- Фінансові відносини, наприклад, пайову участь або інвестиційний інтерес
- Права інтелектуальної власності (наприклад, патенти, авторські права і роялті від таких прав)
- Утримання чоловіка і / або дітей, які можуть мати фінансовий інтерес до роботи

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті переконання, які можуть вплинути на ваше дослідження.

Відповідальний автор збирає форми розкриття конфлікту інтересів від усіх авторів. В авторській співпраці, де допускаються формальні угоди про представництво, для відповідного учасника досить підписати форму розкриття від імені всіх авторів.

#### **Приклади розкриття інформації**

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

Конфлікт інтересів: автор А отримав дослідні гранти від компанії А. Автор В отримав гонорар доповідача від компанії X і володіє акціями в компанії Y. Автор С є членом комітету Z.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

**Подяка.** Авторі можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не є її авторами.

Інформація про внесок кожного учасника (і осіб, зазначених у розділі "подяка").

**Приклад:** О.С. Іванов - концепція та дизайн дослідження, І.П. Петров - аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

Автори висловлюють подяку (Прізвище І. Б.) за оформлення ілюстрацій.

**Список літератури.** У бібліографії (пристатейному списку літератури) кожне джерело зазначають з нового рядка під порядковим номером. Вимоги до оформ-

лення літературних джерел за Vancouver style детально представлено на сайті журналу. **Після кожного джерела ОБОВ'ЯЗКОВИМ є додавання його інтернет адреси** (<https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/22>).

Перед відправкою автори мають здійснити **самоперевірку тексту наукової статті** на:

1. **Плагіат.** Україно та російськомовні тексти статті перевіряють на плагіат за допомогою програми eTXT Антиплагиат <https://www.etxt.ru/antiplagiat>, що є необхідною умовою для передачі статті для подальшого рецензування. Рівень індивідуальності дослідження має бути не нижчий 80%.
2. Науковий стиль викладення матеріалу.
3. Тавтологію – повторювання у тексті.
4. Універсальність викладення матеріалу (читабельність). Текст статті має легко та просто сприйматися, не бути переобтяженим абрєвіатурами, спеціальною вузькопрофільною термінологією або такою, що не набула міжнародної адаптації. Речення мають бути простими, лаконічними і нести завершений зміст.
5. Кількість посилань на статті та наукові матеріали з ідентифікатором DOI (не менше 80 %).
6. Відповідність вимогам видання.

### **ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:**

1. Використовують у реченнях «зайві» слова і вирази. Усього зайвого треба уникати. Керуйтеся правилом: «Якщо слово з речення можна викинути і при цьому зміст не втрачено – слово треба викинути». Це саме стосується і більших за обсягом фрагментів тексту.
2. Не вірно вказують одиниці виміру. Системні одиниці виміру системи СІ наводять без крапки (м, г, га, моль), а нестандартизовані одиниці – за скороченнями.

3. Треба розрізняти символи «—», «-» та «-». Перший із них у рукописах не використовують.
4. Більшість редакторських правок обумовлені невірним вживанням слів «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі».
5. У статтях не використовують вирази «на протязі» – заміняємо «протягом», «найбільш потужний» – «найпотужніший», «при» – «у разі» і т. п.
6. Зайве використання слова «було». Треба уникати слова «було»: без нього, зазвичай, зміст речення не зміниться.
7. Скорочення наукових термінів у статті треба звести до мінімуму.
8. Назви таблиць і рисунків (та примітки до них) повинні бути «вичерпними». Читач не повинен додатково перечитувати «Матеріал і методи досліджень» або назву роботи, щоб розібратися у змісті таблиці чи рисунка.
9. Статті найчастіше відхиляються редколегією через відсутність статистичного опрацювання первинних даних (загальні вимоги до фахових публікацій).
10. Не рекомендовано вживати в тексті пасивний залог: «проби відбиралися», замість цього – «проби відбирали»; «дослідження здійснювалися» – «дослідження здійснили».
11. Якщо виникають питання щодо оформлення чи представлення певних даних у статті – можна брати зразок останнього номеру журналу.
12. Відсутня можливість редагування рисунків, таблиць, формул, наведених у роботі. Необхідно надати редакції змогу їх редагувати, тобто не використовувати нестандартні програми.

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

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

## З 80-річним ювілеєм!



### ДОКТОРУ МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРУ ДРАННІКУ ГЕОРГІЮ МИКОЛАЙОВИЧУ – 80 РОКІВ

*16 березня виповнилося 80 років від дня народження видатного імунолога нашої країни Дранніка Георгія Миколайовича - доктора медичних наук, професора, завідувача лабораторії імунології ДУ «Інститут урології НАМН України», професора кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, Почесного Президента Українського Товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ).*

Г.М. Драннік народився 16 березня 1941 року в м. Умані. Закінчив з відзнакою Харківський медичний інститут в 1965р. З 1965 по 1971 рр. працював лікарем-біохіміком в клінічному санаторії «Конча-Заспа», м. Київ). У 1968-1971рр. – аспірант, від 1971р. – молодший науковий співробітник, з 1976 р. – старший науковий співробітник, з 1981р. і до цього дня - завідувач лабораторії імунології Інституту урології НАМН України. У 1980 р. захистив докторську дисертацію на тему: «Механізми відторгнення алогенної нирки і можливості диференційованої на них дії». В 1986 році отримав вчене звання професора. В своїй докторській дисертації Г.М.Драннік вперше показав можливість та розкрив механізм розвитку надшвидкого відторгнення ниркового аллотрансплантату під впливом передіснуючих протиниркових аутоантитіл; доказав взаємозв'язок імунних та гемокоагуляційних процесів в патогенезі відторгнення пересаженої нирки; розробив та впровадив в клінічну практику комплекс методів, які дозволяють здійснювати моніторинг за станом реципієнтів в перед- та пост-трансплантаційних періодах. Результати цих піонерських розробок були використані при впровадженні в Україні трансплантації нирки в практику охорони здоров'я. Зробив великий внесок в підготовку кадрів трансплантаційних імунологів при створенні трансплантаційних центрів в Донецьку, Львові, Запоріжжі. Великий науковий внесок професор Г.М.Драннік вніс і в розробку інших найважливіших проблем медичної науки: імунопатогенетичні механізми розвитку гострого і хронічного гломерулонефриту, імунокорекція неспецифічних запальних захворювань нирок і передміхурової залози; механізми імунозалежних форм безпліддя у

сім'ї; взаємозв'язок між антигенами системи НЛА і схильністю до уро-нефрологічних захворювань. Дослідження з цих питань є піонерськими в країні і відрізняються новизною та оригінальністю. Вони дозволили встановити ряд факторів ризику вказаної патології, розробити та вдосконалити методи комбінованої терапії з застосуванням імунотропних препаратів, що є значним прогресом в медичній науці та практиці.

З 1987 року Г.М.Драннік очолює на загальних засадах створений вперше в Україні науково-дослідний Центр клінічної імунології АМН та МОЗ України. Він був головним розробником та керівником Програми “Захист та реабілітація імунної системи населення України” під керівництвом Держкомітету по науці і технологіям Кабінету Міністрів України, а потім - Міністерства по науці і технологіям в рамках Програми “Здоров'я населення України” (1992-1999 гг.). З 1992 по 2004 роки Г.М.Драннік є Головним фахівцем МОЗ України з питань клінічної та лабораторної імунології, а з 2001 по 2010 роки – Голова Проблемної комісії АМН та МОЗ України «Клінічна імунологія та алергологія». За ці роки з ініціативи та при безпосередній участі Дранніка Г.М. розроблено нормативно-правові документи, які регламентували створення та впровадження в практику охорони здоров'я служби клінічної імунології (накази МОЗ №104; 1998 р. та №422; 2002 р.). На сьогодні за активною участі Г.М.Дранніка майже у всіх обласних містах України створені обласні медичні центри клінічної імунології. Г.М.Драннік є засновником української наукової школи з клінічної імунології.

З 1994 року велику увагу Г.М.Драннік приділяє питанням викладання імунології. Він – за-

сновник та перший керівник кафедри клінічної імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця. Ним написана перша Програма викладання дисципліни; написано перші навчальні посібники (1999; 2003; 2006; 2010 рр.) та перший підручник українською мовою (2006 р.) з клінічної імунології та алергології, підготовлені кадри вищої кваліфікації. В якості завідувача опорної кафедри (з 1997) бере активну участь у створенні кафедр (курсів) клінічної імунології та алергології, та підготовки кадрів у всіх вищих медичних закладах України. Всі ці роки професор Г.М.Драннік, який є лікарем вищої кваліфікації, веде велику діагностично-лікувальну роботу, консультуючи хворих з імунозалежною патологією з усієї України. Науково-педагогічну та лікувальну діяльність Г.М.Драннік плідно пов'язує з суспільною працею. У 1998 році професор Драннік Г.М. створює Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ) і стає його першим Президентом та очолює Товариство, на цей час – Почесний Президент УТІАІ. Історію створення Служби та викладання клінічної імунології описано в монографії «Краткий очерк о развитии клинической иммунологии в Украине (2013).

У 1998 році Г.М. Драннік заснував і є нинішнім Головним редактором першого в Україні спеціалізованого журналу «Імунологія та алергологія: наука і практика», який є ДАКівським виданням категорії Б. Він є членом редакційних колегій журналів «Журнал нефрології і діалізу» та «Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія». Під керівництвом професора Г.М.Дранніка підготовлено 11 докторів та 31 кандидат медичних наук. Він опублікував більше 730 наукових робіт, автор 3 підруч-

ників з клінічної імунології та алергології (в тому числі першого українською мовою), 3 посібників, 15 монографій, 11 авторських свідоцтв, 40 деклараційних патентів на винахід або на корисну модель. Багато років був експертом з клінічної імунології, імунології та алергології Експертної ради ВАК України.

Професор Г.М. Драннік відомий фахівець за межами України, є членом правління наукового товариства СНД з алергології та клінічної імунології, членом Європейської Академії алергології та клінічної імунології, Всесвітньої організації алергологів та Американського товариства клінічної імунології.

Георгій Миколайович нагороджений знаком „відмінник охорони здоров'я” (1979); нагороджений почесною грамотою Президії НАМН України (2002); присвоєно звання Почесний професор Харківського державного медичного університету (2007); Міжнародний Біографічний центр «Marquis Who's Who» (США) опублікував біографію Г.М. Дранніка в біографічному виданні «Хто є хто в медицині та охороні здоров'я» (2002-2003) і «Хто є хто в світі» (2004), також довідник ІВС (Кембрідж, Англія, 2007) опублікував біографію Г.М.Дранніка. Біографію Г.М.Дранніка опублікували Український біографічний щорічник «Імена України» (Київ, 2001) та біографічний довідник «Видатні вихованці харківської вищої медичної школи» (Київ, 2010).

Г.М. Драннік Лауреат Державної премії України з науки і техніки (2018 р).

Георгію Миколайовичу притамані такі кращі людські якості як інтелігентність, колегіальність, доброта, порядність, широта душі, готовність завжди допомогти хворим, колегам і учням.

***Редакційна колегія Українського журналу нефрології та діалізу, колеги і учні вітають Георгія Миколайовича з ювілеєм та бажають здоров'я, бадьорості, гарного настрою, творчої наснаги для нових досягнень в своїй багатогранній діяльності на ниві вітчизняної і світової науки та галузі охорони здоров'я.***

## З 90-річним ювілеєм!



### ДОКТОРУ МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРУ, АКАДЕМІКУ НАМН УКРАЇНИ ЛЮБОМИРУ АНТОНОВИЧУ ПИРОГУ – 90 РОКІВ

*1 березня 2021 року виповнилось 90 років Любомиру Антоновичу Пирогу, доктору медичних наук, професору, академіку НАМН України, професору кафедри нефрології і нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, Почесного Президента української асоціації нефрологів, почесного Президента СФУЛТ, народного депутата Верховної ради України першого скликання, людині, яка більше 50 років свого життя присвятила нефрології.*

Л.А. Пиріг народився у м. Рогатині на Івано-Франківщині у сім'ї хліборобів, однак ще з юних літ вирішив стати лікарем.

Після закінчення з відзнакою Львівського медичного університету працював лікарем у санаторіях м. Моршин, де вперше проявились його здібності до наукової діяльності. У 1958-1961 рр навчався в аспірантурі кафедри терапії Київського інституту удосконалення лікарів, а потім відділу клінічної фармакології Українського інституту клінічної медицини ім. М.Д.Стражеска. У 1962 році захистив кандидатську дисертацію «Деякі показники функціонального стану шлунка при лікуванні ревматизму та інфекційного неспецифічного поліартриту АКТГ і кортизоном». У 1962-1972 рр працював асистентом, доцентом кафедри терапії Київського державного медичного інституту ім. акад. О.О.Богомольця. Саме тоді, під керівництвом професора А.П. Пелешука співробітниками кафедри і зокрема Л.А. Пирогом були започатковані наукові розробки у галузі клінічної нефрології з точки зору міждисциплінарного підходу до вивчення проблем внутрішніх хвороб. Саме тоді був створений Київський НДІ урології і нефрології (Інститут урології і нефрології АМН України), роботу відділу терапевтичної нефрології у якому очолював Любомир Антонович у 1973-2002 рр, а у 1976-1990 рр поєднував керівництво роботою відділу з роботою заступника директора з наукової роботи цього ж інституту.

У 1978 році Л.А.Пиріг захистив докторську дисертацію «Еволюція острого и хронического гломерулонефрита», у 1988 році отримав вчене звання професора, у 1991 році обраний членом-кореспондентом НАН України, а у 1993 році академіком АМН України.

У творчому доробку Любомира Антоновича понад 550 наукових праць, в т.ч. 18 монографій, посібників, довідників, численні медико-популярні і медико-публіцистичні статті.

Любомира Антоновича з гордістю можуть назвати своїм науковим керівником і вчителем 3 доктори медичних наук і 21 кандидат медичних наук. Для всіх, кому доля надала можливість працювати поряд з ним чи під його керівництвом, Любомир Антонович є прикладом для наслідування у досягненнях професійного росту, як справжній патріот України, людина з громадянською позицією, людина, до якої можна звернутися за допомогою.

Колектив очолюваний Л.А. Пирогом, став осередком передової наукової думки в Україні у галузі нефрології, прикладом справжнього професіоналізму у вирішенні проблем лікування пацієнтів нефрологічного профілю, центром який об'єднав нефрологічну спільноту, започаткувавши у 1982 році діяльність Української асоціації нефрологів (нині Українська асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки).

У 1995 році на базі відділу терапевтичної нефрології була створена кафедра нефрології (нині нефрології і нирково-замісної терапії) Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, роботу якої Любомир Антонович очолював з 1995 по 2010 рік, а з 2010 до тепер, не зважаючи на поважний вік, працює професором цієї ж кафедри.

Трудова і громадська діяльність відмічена низкою державних нагород, серед яких орден «Знак пошани» (1986), почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України» (1992) Лауреат Державної премії України у галузі науки і техніки (2009) та інші.

***Колектив Державної установи «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Президія Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки, редакція Українського журналу нефрології та діалізу щиро вітають Любомира Антоновича з ювілеєм та бажають здоров'я, оптимізму, успіхів у здійсненні задуманих планів, родинного тепла і розуміння.***

## У скорботі...



**30 березня 2021 року не стало  
відомого українського Вченого, Педагога,  
Лікаря та Історика медицини  
доктора медичних наук, професора,  
члена-кореспондента НАМН України,  
академіка АН вищої освіти України,  
Заслуженого діяча науки та техніки України,  
Лауреата Державної премії України**

## СИНЯЧЕНКО Олега Володимировича

**Синяченко Олег Володимирович** – відомий український терапевт, ревматолог, нефролог та історик медицини, професор (з 1990 року), член-кореспондент НАМН України (з 2002 року), академік АН вищої освіти України (з 1998 року), Заслужений діяч науки та техніки України (2011 рік), Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки (2014 рік).

Синяченко О.В. народився в січні 1950 року в Донецьку, де закінчив з відзнакою медичний інститут, працював практичним лікарем, викладачем і деканом факультету в alma mater, а з 1991 року обіймає посаду завідувача кафедри внутрішньої медицини Донецького національного медичного університету. Олег Володимирович в 1978 році захистив кандидатську, а в 1989 році докторську дисертації, які відповідно присвятив проблемам діагностики і лікування системного червоного вовчака та подагри.

Синяченко О.В. є автором понад 1300 наукових праць, серед яких 86 книг (57 наукових монографій та 29 підручників і навчальних посібників), 800 статей у вітчизняних та закордонних журналах, 40 патентів та авторських свідоцтв на винаходи. Будучи науковим директором медичного міжнародного фізико-хімічного центру, Синяченко О.В. спільно з вченими Європи розробив і впровадив принципово нові біофізичні методи дослідження в медичну практику, а результати подав у книгах «Dynamic surface tensiometry in medicine» (Amsterdam: Elsevier) та «Interfacial rheology» (Brill: Leiden-Boston). Низка монографій та наукових статей О.В.Синяченка стосується питань історії медицини, де знайшли відображення медична нумізMATика й фалеристика. О.В. Синяченко став автором гербу (рисунок) й гімну Донецького медичного університету.

Синяченко О.В. створив відому терапевтичну і ревматологічну наукову школу, під його керівництвом виконано 80 дисертаційних робіт (12 докторських і 68 кандидатських), 2 учня є членами НАМН України.

Синяченко О.В. був членом наукових асоціацій США (з 1996 року) та Німеччини (з 2000 року), головою Донецького обласного наукового товариства терапевтів

імені В.П. Образцова, нагороджений почесними відзнаками НАМН України, МОЗ України, інших Міністерств, а також Донецької обласної адміністрації.



Герб Донецького національного медичного університету.

Автор – О.В.Синяченко

Професор Стяченко О.В. все своє професійне життя плідно співпрацював з нефрологічною спільнотою нашої країни, зокрема - з нашим інститутом. Був членом редакційних колегій 7 наукових журналів, в тому числі - Українського журналу нефрології та діалізу.

Науковець, чудовий організатор і клініцист та справжній патріот України – Олег Володимирович був високоосвіченою, щирою та скромною Людиною. Близькі, колеги та учні Олега Володимировича назавжди запам'ятають його вимогливим до себе, феноменально працьовитим, позитивним, навіть у скрутні для країни часи, з неповторним почуттям гумору.

Нефрологічна спільнота України втратила Друга.

З повагою до його спадку, у скорботі... Спочивай у спокої.

## ПЕРШЕ ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

### Шановні колеги!

Маємо честь запросити Вас взяти участь у роботі  
**VI з'їзду нефрологів України, що відбудеться 23-24 вересня 2021 р.**

У програмі З'їзду одне із засідань буде присвячене  
20-річчю створення Інституту нефрології НАМН України.

### ОРГАНІЗАТОРИ ЗАХОДУ:

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Українська асоціація нефрологів та спеціалістів з трансплантації нирки

Національний нирковий фонд України

**Місце проведення заходу:** Україна, м. Київ.

Великий конференц-зал НАН України, м.Київ, вул. Володимирська 55.

**Робочі мови:** українська, російська, англійська.

У програмі З'їзду передбачені пленарні засідання, сателітні симпозиуми, виставка лікарських препаратів, виробів медичного призначення, медичної апаратури.

До участі в З'їзді запрошуються нефрологи, дитячі нефрологи, трансплантологи, терапевти, ревматологи, кардіологи, ендокринологи, лікарі-загальної практики-сімейної медицини, реаніматологи, урологи та інші зацікавлені фахівці. Після закінчення роботи З'їзду учасники отримають сертифікати (кількість балів – 10).

Матеріали з'їзду будуть опубліковані у фаховому науково-практичному Українському журналі нефрології та діалізу (входить до переліку наукових фахових видань України категорії «Б» та інформаційної бази Scopus).

### Вимоги до публікації тез:

1. Тези, подані для публікації у матеріалах З'їзду не повинні бути раніше опублікованими.
2. Мова – українська, російська
3. Назва файлу – за прізвищем першого автора повністю. Формат “Microsoft Word”, через півтора інтервали, гарнітурою “Times New Roman”, 14 пунктів, без табуляторів, з полями зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху і знизу – по 1,5 см. На окремому аркуші вказати інформацію про авторів, а також адресу для листування та телефони.
4. Структура тез та послідовність розміщення матеріалу не відрізняються від вимог для оригінальної наукової роботи, яка подається до Українського журналу нефрології та діалізу (вимоги доступні на веб-сторінці журналу: <http://ukrjnd.com.ua/>)
5. Об'єм тез – до 2 сторінок.
6. Публікація тез для членів ННФУ безкоштовна, для інших – 150 грн.

Тези та скановану копію квитанції про сплату слід надсилати на e-mail:  
**nephrology@ukr.net.**

**Тези без попередньої оплати надруковані не будуть.**

**Увага!** Здійснюється сліпе (анонімність рецензента та авторів) рецензування та літературне редагування тез.

**Тези, оформлені без дотримання вищезначених вимог не розглядаються і авторам не повертаються.**

**У разі негативної наукової рецензії тези не публікуються, а рецензія відправляється авторам електронною поштою.**

Тези для публікації необхідно подати до **20 серпня 2021 року**.

Термін попередньої реєстрації – до **01 вересня 2021 р.**

Можлива on-site реєстрація.

**Контактна особа для реєстрації:** Лариса Василівна Кравченко,  
телефон: +38 044 225 93 77

Реєстраційний внесок для участі у роботі З'їзду для членів Національного ниркового фонду України складає 400 грн., для інших – 800 грн.

23.09.2021 відбудеться дружня вечеря з частковою оплатою учасником (450 грн.)

Просимо потурбуватися про поселення у готелях самостійно та завчасно.

#### **РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ВНЕСКУ:**

ЄДРПОУ 26476541

Благодійна організація «Національний нирковий фонд України»

р/р UA333206490000026000060402072

МФО 320649

ПАТ КБ «ПРИВАТБАНК»

#### **Призначення платежів:**

- 1) Реєстраційний внесок для участі у роботі З'їзду від П.І.Б.
- 2) Сплата публікації тез від П.І.Б.
- 3) Часткова оплата дружньої вечері від П.І.Б.

**Більш детальну інформацію щодо проведення заходу буде повідомлено пізніше.**

**З щирою повагою,**

*Президент Української  
асоціації нефрологів та фахівців з  
трансплантації нирки*

*М. Колесник*

#### **Контакти оргкомітету:**

**Дудар Ірина Олексіївна**

Телефон: +38 (044) 512 64 74

Факс: +38 (044) 540 96 42

e-mail: irina\_d@ukr.net

**Шіфріс Ірина Михайлівна**

Телефон: +38 (067) 791 30 69

Факс: +38 (044) 540 96 42

e-mail: shifris777@gmail.com

## ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

### до уваги дитячих нефрологів та осіб, яким показана трансплантація нирки, і їх родичів

Згідно «Постанови Кабінету Міністрів від 5 вересня 2018 р. № 707 та внесеними до неї змінами від 21 грудня 2020 р. № 1367» Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ (надалі НДСЛ «ОХМАТДИТ») є учасником пілотного проекту Міністерства охорони здоров'я України, що надає третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу населенню методом трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів.

Донором гомотрансплантата (для родинної трансплантації) може бути повнолітня дієздатна особа, яка перебуває у шлюбі з реципієнтом (особою, яка потребує трансплантації), або є його близьким родичем (батько, мати, син, дочка, дід, бабуся, онук, онука, брат, сестра, дядько, тітка, племінник, племінниця), раніше не надавала гомотрансплантат для трансплантації та добровільно, без примушування погоджується на госпіталізацію для всебічного медичного обстеження.

#### Для створення пари донор-реципієнт необхідні:

1. Спільна заява потенційного донора (донорів) та реципієнта (створюється при госпіталізації та передається трансплант-координатору).
2. Свідоцтво про народження реципієнта (дитини) та ідентифікаційний код (за наявності), паспорти громадян України обох батьків (оригінал та нотаріально завірени копії).
3. Документи, що посвідчують особу та родинні зв'язки між реципієнтом та імовірними донорами (оригінал та нотаріально завірени копії); перелік цих документів залежить від ступеня родинних зв'язків, а саме:
  - якщо донором є мама або/та батько реципієнта - додаткові документи не потрібні;
  - якщо донором є інші особи з дозволеного переліку - паспорти громадян України донорів та ідентифікаційні коди (при зміні прізвища після шлюбу або з інших причин - свідоцтво про одруження або розірвання шлюбу, або інший документ про зміну прізвища), документи, що засвідчують родинні зв'язки (свідоцтво про народження для братів/сестер, свідоцтво про народження батька/мами для бабусь/дідухів, відповідні свідоцтва про народження для інших).

За наявності опікунства над реципієнтом перелік документів формується індивідуально.

**Обстеження пари донор-реципієнт проводять в умовах стаціонару (НДСЛ «ОХМАТДИТ»). Під час госпіталізації необхідно мати документи:**

реципієнту	потенційному донору
<ul style="list-style-type: none"> <li>- довідка від педіатра про відсутність вдома протягом 21 дня інфекційних захворювань (дійсна 3 доби);</li> <li>- довідка про відсутність в дитячому закладі (дитячий садок або школа), який відвідує дитина, протягом 21 дня інфекційних захворювань (дійсна 3 доби);</li> <li>- детальна виписка з медичної документації дитини із показами про необхідність лікування методом трансплантації;</li> <li>- довідка про наявні профілактичні щеплення</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- довідка про відсутність тяжких психічних розладів;</li> <li>- рентгенографія (флюорографія) грудної клітини;</li> <li>- довідки про стан здоров'я від уролога, для жінок – додатково від гінеколога;</li> <li>- результат дослідження крові на HBsAg;</li> <li>- результат дослідження крові на RW</li> </ul>
реципієнту і потенційному донору	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- результат дослідження групи крові та резус-фактору;</li> <li>- результати рутинного обстеження (дійсні 10 днів: загальний аналіз крові з тромбоцитами; біохімічний аналіз – креатинін, сечовина, калій, фосфор, печінкові проби; коагулограма; загальний аналіз сечі);</li> <li>- УЗД органів черевної порожнини (дійсні 3 місяці);</li> <li>- в умовах пандемії результат обстеження на SARS Cov-2 (ПЛР, дійсний 3 доби);</li> <li>- ЕКГ, ЕхоКГ (дійсні 3 місяці);</li> <li>- довідка від педіатра/терапевта/сімейного лікаря про можливість проведення хірургічного втручання (відсутність абсолютних протипоказань);</li> <li>- довідка від стоматолога щодо санації;</li> <li>- довідка від ЛОР-лікаря про можливість проведення хірургічного втручання</li> </ul>	

**Залежно від клінічної ситуації обсяг обстеження перед госпіталізацією може бути розширено.**

Дата госпіталізації та деталі узгоджується за телефоном (+38 050 8085494) або електронною адресою (transplantationokhmatdyt@gmail.com).



Кардіопротективний гемодіаліз

## Високооб'ємна гемодіафільтрація (HDF) від Обіцянок до Доказів

*«Тому що я хочу, щоб  
мої пацієнти жили  
довше та краще».*



**Результати Каталонського дослідження високооб'ємної гемодіафільтрації (HDF)<sup>1</sup> – підтримують наші твердження**

- Значне (на 30%) зниження смертності від усіх причин
- На 33% нижчий ризик серцево-судинної смертності
- Значне (на 28%) зниження частоти інтрадіалітичних гіпотензивних епізодів
- Значне зниження частоти госпіталізацій від усіх причин – на 22%

[www.HighVolumeHDF.com](http://www.HighVolumeHDF.com)



**FRESENIUS  
MEDICAL CARE**

Для отримання детальнішої інформації звертайтеся до  
ТОВ «Фрезеніус Медікал Кер Україна»,  
дочірньої компанії та представника  
Fresenius Medical Care в Україні  
тел. 044 369 5602  
[fresenius@fresenius.com.ua](mailto:fresenius@fresenius.com.ua)  
[www.FreseniusMedicalCare.ua](http://www.FreseniusMedicalCare.ua)

<sup>1</sup> Maduell F. et al., J Am Soc Nephrol (2013); 24: 487-497