

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

THE EFFECT OF THE EXPERIMENTAL CHRONIC HYPERGLYCEMIA ON THE KIDNEY AND MYOCARDIUM

Olha Yarmolenko, Valentyna Bumeister, Stefan Polak, Olena Gordienko, Olha Prykhodko, Nadiia Demikhova, Yurii Shkatula, Andrii Demikhov, Ukraine 3

НЕФРОПРОТЕКТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: ПОТЕНЦІЙНА РОЛЬ БІЛКА КЛОТО

I.I. Топчий, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська, К. О. Савічева, Україна 11

CROSSTALK BETWEEN PROTEINURIA, PLASMA OXALIC ACID AND INFLAMMATION IN GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS: AN EXPLORATORY STUDY

Natalia Stepanova, Lyudmyla Snisar, Larysa Lebid, Victoria Driianska, Ukraine 19

PREDICTORS OF GRAFT OUTCOME IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH ANTIBODY-MEDIATED REJECTION

Ergün Parmaksız, Meral Meşe, Serap Yadigar, Kübra Aydın Bahat, Turkey 28

ЗАСТОСУВАННЯ БІОАНАЛОГУ ЕПОЕТИНУ АЛЬФА ДЛЯ КОРЕКЦІЇ АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ВД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ

I. О. Дудар, Е. К. Красюк, Ю. І. Гончар, О. М. Лобода, I. М. Шіфріс, В. Ф. Крот, В. М. Савчук, Україна 36

MINI-PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY IN SURGERY OF NEPHROLITHIASIS

Andriy Sahalevych, Roman Sergiychuk, Vladislav Ozhohin, Olexandr Vozianov, Andriy Khrapchuk, Yaroslav Dubovyi, Olexandr Frolov, Ukraine 44

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

COVID-19 AND KIDNEY DISEASES: A META-ANALYSIS OF CLINICAL OUTCOMES

Fateme Shamekhi Amiri, Iran 53

ADVANCED DIAGNOSTIC TECHNIQUES FOR PAEDIATRIC CHRONIC KIDNEY DISEASE IN A DEVELOPING COUNTRY: A NARRATIVE REVIEW

Ndu IK, Ohayi SR, Edelu BO, Nigeria 67

SIGNIFICANCE OF BIOCHEMICAL PARAMETERS IN ASSESSMENT OF THE STATUS OF COVID-19 POSITIVE PATIENTS: AN OVERVIEW

Jayshri Sadashiv Jankar, Kumud Namdeorao Harley, Avinash Harishchandra Waghmode, India 76

ПЕРЕЛОМИ КІСТОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

С. Л. Дудар, Україна 88

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

З 85-РІЧНИМ ЮВІЛЕЄМ! ДОКТОРУ МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРУ, ЛАУРЕАТУ ДЕРЖАВНОЇ ПРЕМІЇ УКРАЇНИ В ГАЛУЗІ НАУКИ І ТЕХНІКИ БАГДАСАРОВІЙ ІНГРЕТТІ ВАРТАНІВНІ – 85 РОКІВ 96

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ 98



**Шановні автори та читачі
Українського журналу
нефрології та діалізу!**

Ми раді повідомити, що Український журнал нефрології та діалізу включено до бази даних [Scopus](#).

Ми вдячні нашим авторам та редакційній групі за підтримку Журналу протягом цих років і сподіваємось на продовження плідної праці з нашою зростаючою аудиторією авторів та читачів.

Ми запрошуємо авторів надсилати свої високоякісні рукописи до нашого журналу.

З повагою,

**Головний редактор
Микола Колесник**



**Dear authors and readers of the
Ukrainian Journal
of Nephrology & Dialysis,**

We are glad to inform you that the Ukrainian Journal of Nephrology & Dialysis has been accepted for inclusion in the [Scopus](#) database.

We are grateful to our authors and editorial team for supporting the Journal during these years and we look forward to continuing to serve our growing community of authors and readers.

We encourage all authors to submit their high-quality papers to our Journal.

Sincerely,

**Editor-in-Chief
Mykola Kolesnyk**



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

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (71) 2021

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор:

Колесник Микола Олексійович

Заступник головного редактора:

Степанова Наталя Михайлівна

Відповідальний секретар:

Козлюк Надія Іванівна

Редакційна колегія:

Гуревич Костянтин Якович

Стаховський Едуард Олександрович

Дріянська Вікторія Євгенівна

Фоміна Світлана Петрівна

Дудар Ірина Олексіївна

Томіліна Наталія Аркадіївна

Зуб Лілія Олексіївна

Manoj Khokhar

Король Леся Вікторівна

R.T. Krediet

Лісовий Володимир Миколайович

F.P. Schena

Мартинюк Лілія Петрівна

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:

- Scopus
- Crossref (видавничий префікс: 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- 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 № 7/3 від 09.09.2021)

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 10.09.2021. Підписано до друку 13.09.2021
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 7,9. Замовлення № 130921

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

№ 3 (71) 2021

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

Editor-in-chief:
Deputy Editor:
Executive secretary:

Mykola Kolesnyk
Natalia Stepanova
Nadia Kozliuk

Editorial Board :

Konstantin Gurevich
Victoria Driyanska
Iryna Dudar
Liliia Zub
Lesya Korol
Volodymyr Lisovyi
Lilia Martyniuk

Svitlana Fomina
Eduard Stakhovsky
Natalia Tomilina
Manoj Khokhar
R.T. Krediet
F.P. Schena

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:

- Scopus
- Crossref Registration Agency (doi prefix 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- National repository Vernadsky National Library of Ukraine,
- Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

Published by scientific support of 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 № 7/3 from September 09, 2021).

Edition 500 copies

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

Put in a set September 10, 2021. **Signed to print** September 13, 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

Olha Yarmolenko¹, Valentyna Bumeister¹, Stefan Polak²,
Olena Gordienko¹, Olha Prykhodko¹, Nadiia Demikhova¹,
Yurii Shkatula¹, Andrii Demikhov¹

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.01

The effect of the experimental chronic hyperglycemia on the kidney and myocardium

¹Sumy State University, Sumy, Ukraine

²Comenius University, Bratislava, Slovakia

Citation:

Yarmolenko O, Bumeister V, Polak S, Gordienko O, Prykhodko O, Demikhova N, Shkatula Yu, Demikhov A. The effect of the experimental chronic hyperglycemia on the kidney and myocardium. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):3-10. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.01

Article history:

Received April 26, 2021

Received in revised form
May 12, 2021

Accepted May 13, 2021

Abstract. The number of patients with diabetes increases annually. Modern forecasts predict that diabetes will be the seventh leading cause of death in 2030. Despite many significant advances in the research of diabetes and the use of new modern treatments, the disease is still progressing, and it is necessary to continue to study the effects of diabetes on human systems and organs: kidney and myocardium.

Methods. A total of 24 rats of reproductive age (6 months old) were involved in this experimental study. Experimental rats were injected with alloxan intraperitoneally once at a dose of 20 mg/100 g on an empty stomach. In addition, they received a 10% glucose solution 24 hours after alloxan injection and a 5% glucose solution during the experiment. We measured glucose level with Accu-Chek Advantage (Boehringer, Germany) after 2, 12, and 24 hours after alloxan injection, and then weekly. The subjects of the investigation were kidney and heart of the experimental (n=12) and control (n=12) animals for correct comparative analysis.

Results. The average blood glucose level remained at 11 mmol/L \pm 2 mmol/L. During the experimental period, the rats' weight gain, dilation of both ventricles and relative renal weight gain were determined. By the histological examination of the myocardium, we revealed polymorphic nuclei, perinuclear cytolysis, fragmentation, wavy-like deformation of cardiomyocytes, stromal and perivascular edema, uneven filling of blood vessels, and local fibrosis. Thinning of fibrous capsule and cortical layer, destruction of nephrons, and hemorrhages were detected in the kidney.

Conclusions. Our study confirms the robustness of alloxan-induced hyperglycemia in rats. We came to this conclusion because the early changes in the kidneys and heart are explained by the development of microangiopathies, which is a typical feature of the pathogenesis of diabetes. With prolonged exposure to chronic hyperglycemia, structural disorders of vital organs are worsened. This experimental model could be used for conducting comprehensive research aimed to study the mechanisms of diabetes mellitus, the effects of hyperglycemia on organs and tissues, and correct the complications.

Keywords: hyperglycemia, alloxan, kidney, myocardium, remodeling.

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

© Yarmolenko O., Bumeister V., Polak S., Gordienko O., Prykhodko O., Demikhova N., Shkatula Yu., Demikhov A., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Nadiia Demikhova n.demyhova@med.sumdu.edu.ua



© Ярмоленко О., Бумейстер В., Полак С., Гордієнко О., Приходько О.,
Деміхова Н., Шкатула Ю., Деміхов А., 2021

УДК: 616.61:616.12]:612.352.122

О. Ярмоленко¹, В. Бумейстер¹, С. Полак², О. Гордієнко¹,
О. Приходько¹, Н. Деміхова¹, Ю. Шкатула¹, А. Деміхов¹

Вплив експериментальної хронічної гіперглікемії на нирки та міокард

¹Сумський державний університет, м. Суми, Україна

²Університет Коменського, Братислава, Словаччина

Резюме. Щорічно збільшується кількість хворих на цукровий діабет. Сучасні прогнози передбачають, що цукровий діабет стане сьомою провідною причиною смертності у 2030 р. Незважаючи на значний прогрес у патогенезі та лікуванні цукрового діабету, прогресування захворювання вимагає вивчення наслідків цукрового діабету на нирки та міокард.

Методи. До експерименту залучені 24 щури репродуктивного віку (6 місяців). Піддослідним щурам вводили алоксан внутрішньочеревно одноразово у дозі 20 мг/100 г натище. Крім того, щури отримували 10% розчин глюкози протягом 24 годин після введення алоксану та 5% розчин глюкози під час експерименту. Ми вимірювали рівень глюкози за допомогою Асси-Chek Advantage (Boehringer, Німеччина) через 2, 12 та 24 години після введення алоксану, а потім щотижня. Об'єктом дослідження були нирки та серце піддослідних (n=12) та контрольних (n=12) тварин.

Результати. Середній рівень глюкози в крові залишався на рівні 11 ммоль/л \pm 2 ммоль/л. Визначено збільшення ваги шурів, розширення обох шлуночків серця та відносно збільшення ваги нирок. При гістологічному дослідженні міокарда визначено поліморфні ядра, перинуклеарний цитоліз, фрагментацію, хвилеподібну деформацію кардіоміоцитів, стромальний та периваскулярний набряк, нерівномірне заповнення судин та локальний фіброз. У нирках виявлено витончення волокнистої капсули та коркового шару, руйнування нефронів та крововиливи.

Висновки. Наше дослідження підтверджує, що вибраний індуктор експериментальної гіперглікемії алоксан та його доза викликає стійку гіперглікемію у щурів. Ми дійшли до такого висновку, оскільки ранні зміни в нирках та серці пояснюються розвитком мікроангіопатій, що є типовою ознакою патогенезу діабету. При тривалому впливі на хронічну гіперглікемію структурні порушення життєво важливих органів посилюються. Така експериментальна модель може бути корисною для проведення комплексних досліджень, спрямованих на вивчення механізмів розвитку цукрового діабету, впливу гіперглікемії на органи та тканини та пошук шляхів корекції ускладнень цукрового діабету.

Ключові слова: гіперглікемія, алоксан, нирки, міокард, ремоделювання.

Introduction. Millions of people of all genders and races have diabetes. The World Health Organization informs about to increase the number of such patients aged 20–79 from 108 million in 1980 to almost 463 million in 2019. Approximately half of them do not even suspect the presence of their disease [1, 2]. According to the forecasts of the International Diabetes Federation, given the current trends of urbanization and population growth, the number of adults with diabetes in 2025, 2030 and 2045 will be 438, 578 and 700 million, respectively [3, 4]. The number of deaths due to diabetes in 2019 is 4.2 million, which is 11.3% of all deaths in the world. By the end of 2019, the total cost of treating diabetes has reached \$ 760 billion, which is

about 10% of all health care costs. The countries with the highest prices for the treatment of diabetes in 2019 were the USA, China, and Brazil. Analysts attribute this to a large number of overweight residents. Despite the decline in morbidity in some European countries, the increase is 3.4% annually [5–11].

In 2013 1.04 million patients with diabetes were registered in Ukraine, including 438 000 men and 605 000 women (age 20–79 years) [12, 13]. Diabetes prevalence in the European countries is similarly heterogeneous with an age-standardized comparative prevalence ranging from 2.4% in Moldova to 14.9% in Turkey in 2013. Overall, the raw prevalence of diabetes in Europe in 2013 is estimated to be 8.5%, which corresponds to 56 million cases (age 20–79 years) [14].

It is predicted that diabetes will be the seventh leading cause of death in 2030 [1, 2]. Some trends in the stabilization of morbidity in developed countries may not be a reason to suspend preventive work, especially against the background of the Covid-19 pandemic, which is now raging around the world. When

Nadiia Demikhova

n.demyhova@med.sumdu.edu.ua

the virus enters the body, the immune system begins to produce cytokines that coordinate cells in the fight against the pathogen. However, some people have an overproduction of cytokines, which leads to a cytokine storm, which attacks both affected and healthy cells. Experiments on mice with induced hyperglycemia and infected with influenza virus revealed excess cytokine production [15, 16]. In addition, studies by Chinese physicians have shown that coronavirus-infected people with comorbidities such as diabetes have a more frequent cytokine storm than patients without comorbidities. Therefore, despite many significant advances in the study of diabetes and the use of modern treatments, the disease is still progressing, and it is necessary to continue to study the effects of diabetes on human systems and organs.

The present study aimed to investigate the remodeling of experimental rats' kidneys and myocardium under alloxan-induced hyperglycemia.

Materials and Methods. The experimental animals, white inbred matured male rats ($n=24$), were housed under standard conditions, with proper diet and water ad libitum at the animal facility of Sumy State University, Ukraine.

Animal treatment and all experimental procedures were performed in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. The study was approved by the Ethical Committee of Sumy State University, Ukraine.

Experimental study design comprised 3 groups: control (group 1; $n=12$) - intact animals; animals with alloxan-induced hyperglycemia, 30 days after alloxan administration (group 2; $n=6$); animals with alloxan-induced hyperglycemia, 60 days after alloxan administration (group 3; $n=6$).

Alloxan-induced diabetes is one of the widely used model to induce T1DM in experimental animals [17-21]. For this purpose, we used such a chemical substance as alloxan monohydrate. Alloxan is a urea derivative that causes selective necrosis of the β -cells of pancreatic islets [22, 23]. The alloxan was re-dissolved in a 0.9% solution of sodium chloride and injected intraperitoneally once at a dose of 20 mg/100 g on an empty stomach [24]. Taking into account that the alloxan causes a toxic effect on the nephron tubules cells [25, 26], the experimental animals additionally received a 10% glucose solution 24 hours after alloxan injection and 5% glucose solution during the experiment.

Blood glucose determination. Blood glucose levels were determined using the glucose oxidase method with Accu-Chek Advantage glucometer (Boehringer, Germany) after 2, 12 and 24 hours and then weekly after alloxan administration. Blood samples were taken from the tail vein. The average blood glucose level remained at 11 ± 2 mmol/L.

To study the remodeling of the internal organs under the alloxan-induced hyperglycemia, we used the following methods [27-39].

1. Organometry.

We measured the weight of the organs on analytical scales VLR-200-M (Ukraine). Rats' hearts were dissected by Avtandilov, GG [40], and divided into 4 parts: a free wall of the left ventricle (LV), a free wall of the right ventricle (RV), interventricular septum and atria. We weighted the wall of the LV (LVW) and the RV (RVW) with a proportioned mass part of the interventricular septum. We measured the endocardial surface area of the LV (LVSA) and the RV (RVSA) by the method of indirect planimetry and calculated the planimetric index (PI) as the ratio of RVSA to LVSA.

In kidneys, we investigated the absolute weight, the relative weight (g) of organs was calculated by the following formula: Relative weight = absolute lung weight (g) / rat body weight (g), and we measured the thickness of the cortex.

2. *Histological examination.* Histological samples prepared by the standard method were stained with hematoxylin and eosin, investigated using the light microscope "OLIMPUS BH-2" and photographed with a digital video camera Baumer/optronic Type: CX 05c (Switzerland).

Statistical analysis. The experimental data were processed and analyzed using MS Office 2016 EXCEL (Microsoft Corp., USA) and STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., 2018). The results were expressed as a mean \pm SEM. The difference between the groups was determined using the Student's t-test. A probability level (p-value) of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

Results. The obtained data shows significant changes in heart organometric indices during the experiment. Thus, LVW increases by 53.4% ($p < 0.0001$). RVW is 40.23% ($p < 0.0001$) more than respective index of control rats. LVSA increases by 33.53% ($p < 0.0001$), RVSA – by 42.25% ($p=0.0012$). PI does not change, indicating a uniform dilatation of the heart ventricles.

On visual examination, the kidneys of animals affected by hyperglycemia are visually enlarged, their capsule is tense, smooth, pale gray. The relative weight increases by 27,3% ($p < 0,05$), the absolute weight changes nonsignificantly.

The histological examination of experimental animals' myocardial samples on day 30 of the experiment reveals the presence of polymorphic nuclei of cardiomyocytes. There is a local loss of integrity (fragmentation) and unidirectionality of muscle fibers. The gaps between the cardiomyocyte fibers are dilated due to the development of stromal edema. Significant violations are observed on the part of the vascular component. In some fields of view, vessels are empty. In others, the aggregation of erythrocytes in vessels, capillary hyperemia is visualized (Fig.1).

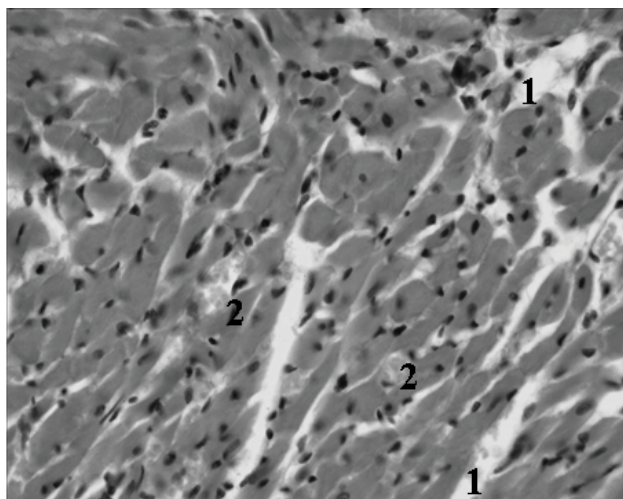


Fig. 1. The myocardium of the experimental rats on the 30th day of alloxan-induced hyperglycemia x 800. 1 – stromal edema, 2 – capillary hyperemia.

Continued exposure to chronic hyperglycemia causes even more significant changes in the myocardial structure of experimental rats. On day 60 of the investigation, fibers of cardiomyocytes are deformed wavelike. Some cells are unevenly stained; the perinuclear zone is enlightened (cytolysis). Stromal edema progresses, capillaries are full of blood. In some fields of view, areas of the myocardium are replaced by connective tissue with foci of cellular infiltration. There is edema around the vessels (Fig. 2).

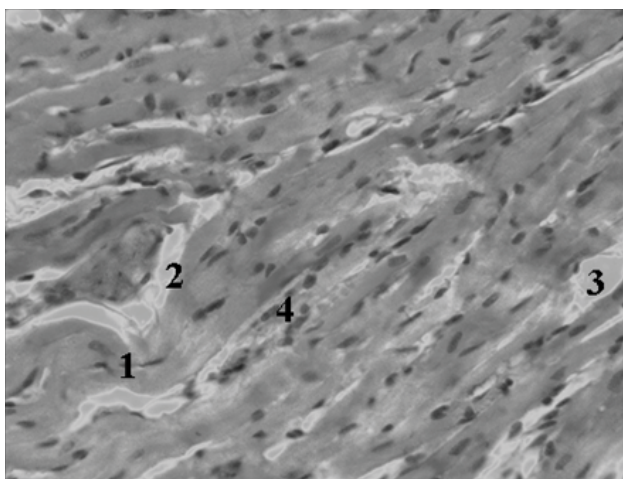


Fig. 2. The myocardium of the experimental rats on day 60 of alloxan-induced hyperglycemia x 800. 1 – a wavy deformed fibers of cardiomyocytes, 2 – perivascular edema, 3 – stromal edema, 4 – cellular infiltration.

On day 30 of the experiment, the fibrous capsule of the kidney does not have a clear separation from the cortical substance. The amount of subcapsular nephrons increases. Most glomeruli had smooth contours with a distinct cavity between the glomerulus and the capsule. In some areas of the nephron's glomeruli, the capillaries are partially destroyed, so there is hemorrhage within the capsule. No structural changes are detected in the renal medulla (Fig. 3).

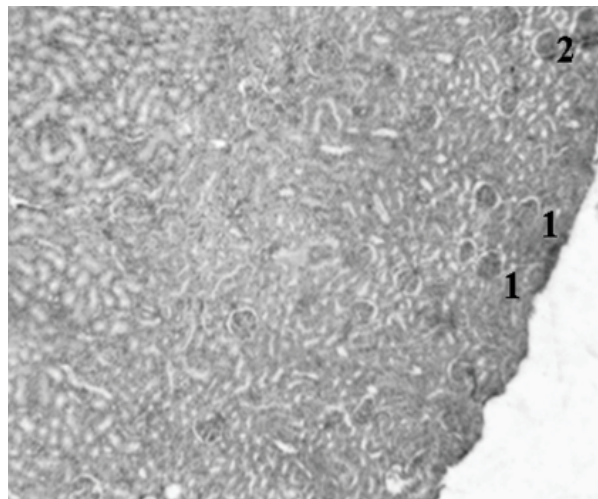


Fig. 3. The kidney of the experimental rats on day 30 of alloxan-induced hyperglycemia x 400. 1 – subcapsular nephrons, 2 – hemorrhage within the capsule.

On day 60 of the experiment, the fibrous capsule is almost invisible. The thickness of the cortical layer is uneven. There is a tendency to thin it. Hemorrhages are present in the glomeruli of the nephrons. A pyramid of the renal medulla (in a rat's kidney it is single) loses its shape and clear contours. Many hemorrhages are visible in the renal medulla (Fig. 4).

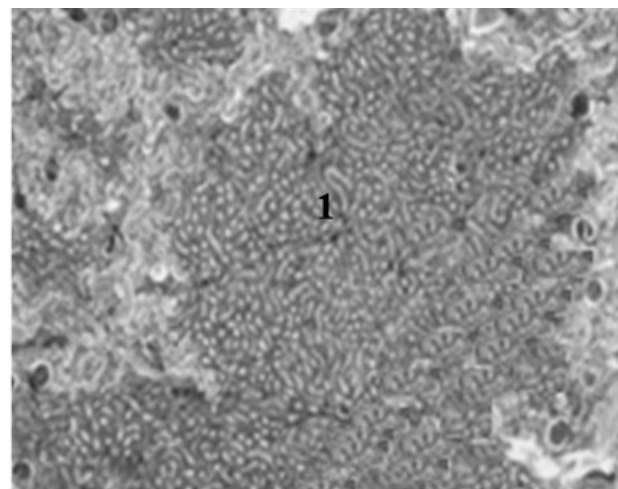


Figure 4. The kidney of the experimental rats on day 60 of alloxan-induced hyperglycemia x 800. 1 – the renal pyramid with no clear contours.

Discussion. Diabetes mellitus (DM) is a multifactorial metabolic disorder, characterized by chronic hyperglycemia leading to significant physiological, biochemical, and histological changes in the internal organs, including kidneys [40, 41]. Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage renal disease. The characteristic histologic changes of diabetic nephropathy include thickening of the glomerular and tubular basement membrane, increase in the mesangial matrix, Kimmelstiel-Wilson nodules sometimes combined with microaneurysms, exudative or hyalinosis lesions, capsular drop and afferent and efferent arteriolar hyalinosis [40]. Several factors related to DN include the effect of

genetic susceptibility, high glucose, polyol pathway activation, renin-angiotensin system activation, reactive oxygen species, activation of the protein kinase C pathway, increase of advanced glycation end-product and glomerular hyperfiltration [42, 43]. There are data that alloxan-induced diabetic rat is the most widely in used studying diabetic nephropathy and histological changes in the rat diabetic nephropathy closely resemble the human disease [44].

Pathophysiology of diabetic nephropathy is considered as the result of the interaction between metabolic and haemodynamic factors [45]. There are data that sodium and water retention plays a dominant role in the initiation and maintenance of systemic hypertension in patients with diabetic nephropathy, whereas the contribution of the renin-angiotensin-aldosterone system is smaller [46]. Disorders of urine secretion and urination complicate disorders of homeostasis, especially water-electrolyte balance (Fig. 5). Water-electrolyte and metabolic imbalance significantly worsen the morpho-functional state of the cardiovascular system [45]. Therefore, to study the structural changes in alloxan-induced hyperglycemia, we chose kidneys and heart.

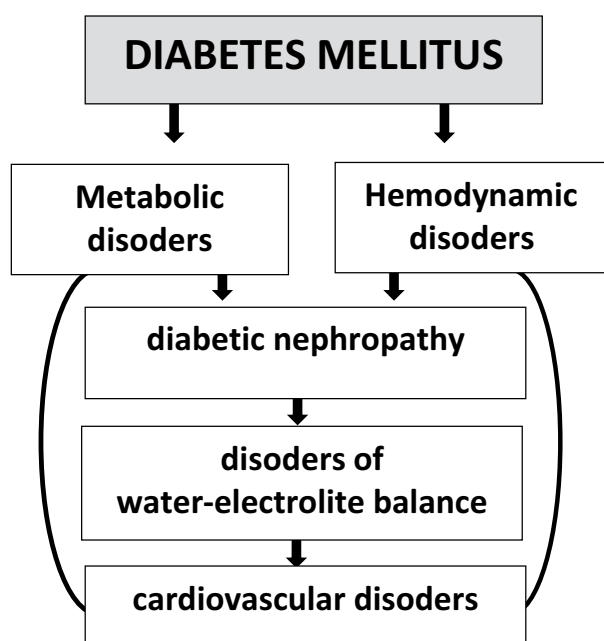


Fig. 5. Relationship between renal and cardiovascular complications of diabetes

On day 30 of the experiment, changes in the studied organs are associated with microcirculatory disorders. In kidneys, the changes are manifested by partial destruction of glomeruli. Such changes in the kidneys' structure develop as a result of microangiopathies with direct damage to the capillary networks of the nephron, as well as damage to the afferent and efferent arterioles which later lead to glomerular hyperfiltration. Damage to the glomerular membrane causes the appearance of protein in the urine. It is no coincidence that microalbuminuria is an early marker of diabetic nephropathy development. Modern research emphasizes that chron-

ic hyperglycemia leads to activation of the renin-angiotensin system. Increasing angiotensin II levels lead to efferent arteriolar vasoconstriction and are associated with albuminuria. Another link in the development of efferent arteriola vasoconstriction is endothelin-1 [47-49].

Activation of the renin-angiotensin system leads not only to disorders in the kidneys but also to vasoconstriction of blood vessels in the body as a whole. Therefore, on the 30th day of the experiment, morphological disorders are detected in the myocardium as well. Their manifestations are polymorphic nuclei of cardiomyocytes, local loss of integrity and unidirectionality of muscle fibers, stromal edema, and uneven filling of blood vessels.

On day 60 of the study, the above-described changes in kidneys and heart progress. The fibrous capsule and the cortical layer of the kidney become visually thinner. Damage to the nephrons covers not only the glomeruli but also the nephron tubules. Changes in the myocardial structure are worsened by cytolysis, wavelike deformation of cardiomyocytes and local fibrosis. During the experiment, there is an increase in the mass of the heart's ventricles and an expansion of their cavities. Such changes are explained in our recent study, which found damage to lung tissue under the influence of chronic hyperglycemia [25].

Therefore, disorders occur in both systemic and pulmonary circulation and explain the development of uniform hypertrophy and dilatation of both ventricles during our research. Disorders of water-electrolyte balance due to impaired renal function cause arrhythmias, which are manifested by contractile damage and wavy deformation of cardiomyocyte fibers on the histological preparations of the myocardium.

Conclusions. Our study confirms the robustness of alloxan-induced hyperglycemia in rats. We came to this conclusion because the early changes in the kidneys and heart are explained by the development of microangiopathies, which is a typical feature of the pathogenesis of diabetes. With prolonged exposure to chronic hyperglycemia, structural disorders of vital organs are worsened. This experimental model could be used for conducting comprehensive research aimed to study the mechanisms of diabetes mellitus, the effects of hyperglycemia on organs and tissues, and correct the complications.

Authors' contribution.

Yarmolenko O. & Bumeister V.: data collection and idea owner of this study;

Prykhodko O., Demikhova N., Shkatula Y. & Polak S.: the study design;

Gordienko O., Prykhodko O., Shkatula Y.: data collection;

Bumeister V., Gordienko O., Prykhodko O.: writing and submitting the manuscript;

Yarmolenko O., Demikhova N., Demikhov A.: the manuscript editing and approval of the final draft.

Source of Funding. Sumy State University.

References:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
3. Maslova OV, Suncov JuI. Epidemiology of diabetes mellitus and microvascular complications. *Diabetes mellitus*. 2011;3:6-11.
4. Pankiv V.I. Diabetes mellitus: definition, classification, epidemiology, risk factors. *International Endocrinological Journal*. 2013;7(55):95-104.
5. de Leeuw TG, Mangiarini L, Lundin R, Kaguelidou F, van der Zanden T, Pasqua OD, et al; GAPP consortium. Gabapentin as add-on to morphine for severe neuropathic or mixed pain in children from age 3 months to 18 years - evaluation of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of a new gabapentin liquid formulation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):49. doi: 10.1186/s13063-018-3169-3. Erratum in: *Trials*. 2019;20(1):368.
6. Demikhova N, Cherkashyna L, Chernatska O et al. The relationship between lipid metabolism and albuminuria level with single nucleotide polymorphism -204a>c [rs 3808607] CYP7A1 gene in patients with 2 type diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2019;26(3):253-261. doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0026.
7. Chernatska O, Demikhova N, Rudenko T et al. Assessment of the lipid profile correction in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Azerbaijan Medical Journal*. 2019;1:95-99.
8. Chernatska O, Demikhova N. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Georgian Medical News*. 2018;11(284):47-51.
9. Marushchak M, Krynytska I, Mikolenko A, Andreychyn Yu, Bodnar Ya, Chornomydz I. Chronic heart failure causes osteopathy or is osteopathy a factor in development of chronic heart failure? *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(1):111-115. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i1.17532.
10. Popov SV, Melekhovets OK, Demikhova NV, Vynnychenko LB, Khil'ko IeS, Tychyna DO, Murga IV. Application of "reytoil" in prevention of atherosclerosis in diabetes patients. *Lik Sprava*. 2012 ;(8):119-26. [In Ukrainian].
11. Siddiqui A, Siddiqui S, Ahmad S et al. Diabetes: Mechanism, Pathophysiology and Management. *A Review International Journal of Drug Development & Research*. 2013;5(2):1-23.
12. Tkachenko VI, Vydyborets NV, Kovalenko OF. Analysis of the prevalence and incidence of diabetes mellitus and its complications among the population of Ukraine and in the Kyiv region for 2004-2013. *Achievements of clinical and experimental medicine*. 2014;2:177-182. doi:10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426.
13. Woynarowska-Soldan M, Yezhova O, Sytnyk O, Węziak-Białowolska D. Positive health behaviours Polish and Ukrainian medical students in the context of chronic diseases. *Przegl Epidemiol*. 2018;72(4):509-523. doi: 10.32394/pe.72.4.26.
14. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):206-17. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.007.
15. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013 Apr;56(4):686-95. doi: 10.1007/s00125-012-2817-5.
16. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014 Sep 23;130(13):1110-30. doi: 10.1161/CIR.0000000000000034.
17. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):546-551. doi:10.4103/2230-8210.183480.
18. Chougale AD, Panaskar SN, Gurao PM et al. Optimization of Alloxan Dose is Essential to Induce Stable Diabetes for Prolonged Period. *Asian Journal of Biochemistry*. 2007;2(6):402-408. doi:10.3923/AJB.2007.402.408.
19. Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Kaunas)*. 2017;53(6):365-374. doi: 10.1016/j.medic.2018.02.001.
20. Jain DK, Arya RK. Anomalies in alloxan-induced diabetic model: It is better to standardize it first. *Indian J Pharmacol*. 2011;43(1):91. doi:10.4103/0253-7613.75684.
21. Mostafavinia A, Amini A, Ghorishi SK, Pouriran R, Bayat M. The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rats. *Lab Anim Res*. 2016;32(3):160-165. doi: 10.5625/lar.2016.32.3.160.

22. *Lenzen S.* The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008 Feb;51(2):216-26. doi: 10.1007/s00125-007-0886-7.
23. *Korol LV, Mygal LYa, Stepanova NM.* Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukr Biochem J*. 2017;89(2):99-105. doi: 10.15407/ubj89.02.099.
24. *Demikhova N, Yarmolenko O, Teslyk T, Bumeister V, Prykhodko O, Dmytruk S.* The remodeling of lung under the influence of alloxan-induced hyperglycemia. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2020;27(1):45-49. doi: 10.46389/rjd-2020-1008.
25. *Shkatula YV, Badion YO, Tkachenko YA et al.* Epidemiology of injuries in children resulting from a fall from a height. *Azerbaijan Medical Journal*. 2021;2.
26. *Misra M, Aiman U.* Alloxan: an unpredictable drug for diabetes induction?. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(4):538-539. doi:10.4103/0253-7613.99348.
27. *Cherkashyna L, Konoval N, Shklyar A, Kyrychenko I, Haidash O, Demikhova N.* Study of structural and biochemical changes in the muscular tissue of the oesophagus for solving the problem of diagnosing the prescription of death coming. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(283):42-44.
28. *Cherkashyna L, Konoval N, Shklyar A, Najar S, Haidash O, Kuts L, Gortinskaya O, Demikhova N.* The dynamics of changes in biochemical markers of the state of tissue in intercostal muscles during the early postmortem period. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(283):45-48.
29. *Cherkashyna L, Shklyar A, Demikhova N, Protsenko O, Kicha N, Sukhonosov R, Singh HH, Sytiuk T.* Lipofuscin content in the muscle tissue during the early postmortem period: improvement of forensic diagnosis of the prescription of death coming. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(284):93-96.
30. *Cherkashyna L, Shklyar A, Sukhonosov R, Miroshnikova O, Naguta L, Olkhovskiy V.* Cholinesterase in different types of the muscle tissue during the early postmortem period for diagnosis of death coming. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2021;20(1):95-100. doi:10.3329/bjms.v20i3.50352
31. *Etuk EU.* Animals models for studying diabetes mellitus. *Agriculture and Biology Journal of North America*. 2010;1(2):130-134.
32. *Grytsiuk MI, Bojchyk TM, Petryshen OI.* Comparative characteristics of experimental models of diabetes mellitus. *World of Medicine and Biology*. 2014;2(44):199-203.
33. *Guzyk MM, Dyakun KO, Yanytska LV, Pryvrotska IB, Krynytska IYa, Pishel IM.* Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 as Agents Providing Correction of Brain Dysfunctions Induced by Experimental Diabetes. *Neurophysiology*. 2017;49(3):183-193. doi:10.1007/s11062-017-9672-4.
34. *Krynytska I, Marushchak M.* The Indices of Nitric Oxide System in Rats with Carrageenan-Induced Enterocolitis Combined with Diabetes Mellitus. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2018;25(3):283-288. doi: 10.2478/rjdnmd-2018-0033.
35. *Shkatula YV, Badion YO, Novikov MV.* Efficiency of different methods of temporary external hemostasis at the pre-hospital stage of emergency medical care. *Novosti Khirurgii*. 2021;28(6):688-693. doi: 10.18484/2305-0047.2020.6.688.
36. *Prykhodko O, Gulaya V, Yarmolenko O et al.* Microscopic changes in the organs of rats under conditions of general dehydration of the organism. *Azerbaijan Medical Journal*. 2016;4:95-100.
37. *Sakata N, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Egawa S, Unno M.* Animal models of diabetes mellitus for islet transplantation. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:256707. doi: 10.1155/2012/256707.
38. *Yarmolenko O, Sikora V, Bumeister V, Prykhodko O, Demikhova N, Bumeister L.* Age-dependent cardioprotective action of meldonium on heart remodeling under the experimental hypoosmolar hyperhydration. *Bangladesh J Med Sci*. 2019;18(2):395-401. doi:10.3329/bjms.v18i2.40714.
39. *Zaragoza C, Gomez-Guerrero C, Martin-Ventura JL, Blanco-Colio L, Lavin B, Mallavia B, Tarin C, Mas S, Ortiz A, Egido J.* Animal models of cardiovascular diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:497841. doi: 10.1155/2011/497841.
40. *Avtandilov GG.* Moscow, Meditsina Publ., 2002, 240 pp.
41. *Degen AS, Krynytska IY, Kamyshnyi AM.* Changes in the transcriptional activity of the entero-insular axis genes in streptozotocin-induced diabetes and after the administration of TNF- α non-selective blockers. *Endocr Regul*. 2020;54(3):160-171. doi: 10.2478/enr-2020-0019.
42. *Jain M.* Histopathological changes in diabetic kidney disease. *Clinical Queries: Nephrology*. 2012;1(2):127-133.
43. *Pourghasem M, Shafi H, Babazadeh Z.* Histological changes of kidney in diabetic nephropathy. *Caspian J Intern Med*. 2015;6(3):120-7.
44. *Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslahti E, Border WA.* Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1814-1818. doi:10.1073/pnas.90.5.1814.

45. *Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, Górriz JL, Martínez-Castelao A, Navarro-González JF.* Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *J Physiol.* 2014;592(18):3997-4012. doi: 10.1113/jphysiol.2014.272328.
46. *Czekalski S.* Diabetic nephropathy and cardiovascular diseases. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku.* 2005;50:122-125.
47. *Toth-Manikowski S, Atta MG.* Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res.* 2015;2015:697010. doi:10.1155/2015/697010.
48. *Vasylchenko VS, Korol LV, Kuchmenko OB, Stepanova NM.* The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr. Biochem Journal.* 2020;92(5):70–77. doi.org/10.15407/ubj92.05.070.
49. *Vilhova I, Kryvko YY, Maciejewski R.* The radio-anatomical research of plural renal arteries. *Folia Morphol (Warsz).* 2001;60(4):337-41.



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

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.02

I. Topchii, P. Semenovykh, V. Galchiskaya, K. Savicheva

Nephroprotective effect of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus: A potential role of Klotho protein

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

Citation:

Topchii I, Semenovykh P, Galchiskaya V, Savicheva K. Nephroprotective effect of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus: A potential role of Klotho protein. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):11-18. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.02.

Abstract. The present study aimed to investigate the dynamics of clinical and laboratory parameters and serum Klotho protein level in patients with diabetic kidney disease using nephroprotective therapy combined with an inhibitor of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) dapagliflozin.

Methods. A total of 76 type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy (DN) were examined in this prospective study. Control group - 20 healthy subjects. 53 patients received a standard course of treatment, which included metformin, renin-angiotensin-aldosterone system blockers and statins. In addition to standard therapy, 23 patients have been prescribed the SGLT2 inhibitor dapagliflozin 10 mg per day. The treatment follow-up period was six months. Klotho concentration was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The development of DN in type 2 diabetic patients was accompanied by a significant decrease in soluble Klotho protein in comparison with controls and patients without nephropathy. During follow-up, Klotho protein level was changed significantly in the group of DN patients with albuminuria. Standard therapy resulted in Klotho concentration increase by 14% compared to pre-treatment values; a more demonstrative increase in the Klotho level was found in the dapagliflozin group (almost 23%).

Conclusions. SGLT2 inhibitor treatment resulted in a significant increase of pleiotropic serum protein Klotho in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease.

Keywords: diabetic nephropathy, Klotho, dapagliflozin, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

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

© Topchii I., Semenovykh P., Galchiskaya V., Savicheva K., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Polina Semenovykh: polinasemenovykh@ukr.net

Article history:

Received June 02, 2021

Received in revised form
June 21, 2021

Accepted July 07, 2021



© Топчій І. І., Семенових П. С., Гальчінська В. Ю., Савічева К. О., 2021

УДК 616.61-008.6:616.379-008.64]-085:612.398

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

Нефропротекторна ефективність дапагліфлозину у хворих на цукровий діабет 2 типу: потенційна роль білка Клото

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

Резюме: Мета роботи: вивчення динаміки клініко-лабораторних показників та вмісту білка Клото в сироватці крові хворих на діабетичну хворобу нирок під впливом комбінованої нефропротекторної терапії з додатковим застосуванням інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) дапагліфлозину.

Методи: обстежено 76 хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений діабетичною нефропатією (ДН). Група контролю – 20 практично здорових осіб. 53 пацієнта отримували стандартний курс лікування, який включав метформін, блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та статини. 23 хворим додатково до стандартної терапії призначали інгібітор НКЗТГ-2 дапагліфлозин в дозі 10 мг на добу. Строк лікування – шість місяців. Концентрацію білка Клото визначали методом імуноферментного аналізу.

Результати. Встановлено, що розвиток ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжується вірогідним зниженням рівнів розчинного білка Клото в плазмі крові у порівнянні з контролем та з хворими на діабет без ознак нефропатії. Під впливом лікування вірогідні зміни білка Клото відзначались в групі хворих на ДН з альбумінурією. Стандартна терапія сприяла підвищенню концентрації Клото на 14 % відносно показників до лікування, а застосування дапагліфлозину супроводжувалось більш демонстративним зростанням вмісту досліджуваного агенту – майже на 23 %.

Висновки. У хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичним ураженням нирок на стадії альбумінурії застосування інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину сприяє суттєвому підвищенню вмісту плейотропного білка Клото в сироватці крові.

Ключові слова: діабетична нефропатія, дапагліфлозин, Клото, інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є серйозною проблемою охорони здоров'я і неінфекційної епідемією ХХІ ст. [1]. Важливо, що кількість хворих збільшується переважно за рахунок ЦД 2 типу. Одним з найнебезпечніших мікросудинних ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН). Оскільки хронічна хвороба нирок (ХХН) і діабет взаємно обтяжують і прискорюють прогресування один одного, вкрай важливо раннє виявлення ураження нирок і застосування можливих методів нефропротекції для запобігання розвитку важкої і термінальної стадії захворювання [2]. В цьому зв'язку безумовно актуальним як з клінічної, так і з наукової точки зору є пошук ранніх маркерів розвитку нефропатії в популяції хворих на ЦД 2 типу. В останні роки ідентифіковані раніше невідомі фактори, які беруть участь в регуляції функції ендотелію та мінерального гомеостазу, сприяють кальцифікації судин, а також впливають на функціональний стан нирок. До таких факторів відносять, зокрема, білок Клото [3, 4].

Протеїн Клото спочатку був ідентифікований як фактор антистаріння, але подальші дослідження виявили досить широкий спектр його біологічної дії [5]. Клото синтезується в більшості тканин і органів, проте найвища експресія цього протеїну відзначається в нирках [6]. Впродовж останніх декількох років суттєва роль Клото в функції нирок і розвитку ниркової патології стала цілком очевидною, завдяки чому його дослідження набуло безумовної актуальності в нефрології. Широкий спектр плейотропних ефектів протеїну Клото включає цитопротекцію (антиоксидантні та антиапоптотичні властивості), захист судинної системи [7], сприяння ангіогенезу та васкуляризації, зменшення фіброгенезу [8] та ін. Всі перераховані вище властивості білка Клото можуть потенційно опосередковувати його ренопротекторні ефекти, продемонстровані на моделях тварин та деякою мірою і в клінічних дослідженнях. Окрім ренопротекторних ефектів, Клото гальмує фосфатну абсорбцію та сприяє фосфатурії, що може сприяти запобіганню кальцифікації судин [9].

Останнім часом активно та всебічно вивчають роль Клото при старінні, порушеннях мінерального обміну, гострих та хронічних захворюваннях нирок та їх ускладненнях [3-9]. Найбільша увага приділяється дослідженню потенційної ді-

Семенових Поліна Станіславівна
polinasemenovkyh@ukr.net

гностичної, прогностичної та терапевтичної ролі білка Клото при ХХН та серцево-судинних захворюваннях.

Білок Клото був ідентифікований в 1997 році, тоді ж було показано що нокаут гена Klotho (гена, відповідального за синтез та каталітичну активність білка Клото) у тварин призводив до передчасної дегенерації, яка характеризувалася скороченням тривалості життя, гіпогонадізмом, затримкою розвитку росту, атрофією шкіри, кальцифікацією судин, остеопенією, емфіземою легенів, порушенням почуттів, втратою слуху та гіперфосфатемією [10]. І навпаки, трансгенні миші з надекспресією Клото мали на 20-30 % довшу середню тривалість життя, ніж миші дикого типу [10]. Ці дані сприяли дослідженню Klotho перш за все як гена-супресора старіння, і лише останнім часом значно активніше вивчається його роль в нирковій та серцево-судинній патології. Проте, незважаючи на інтенсивність цих досліджень, в даний час не існує єдиної думки про роль білка Клото як в патогенезі ДН, так і в формуванні серцево-судинних ускладнень.

На фоні дедалі більшої тривалості життя, поширення метаболічних порушень, серцево-судинних захворювань і ниркової дисфункції все більш актуальним стає уявлення про кардіоренометаболічний континуум, коли лікування пацієнта має здійснюватися з урахуванням факторів ризику з боку кожної системи органів. В цьому аспекті значний інтерес представляють антидіабетичні препарати групи інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2). В останніх клінічних дослідженнях отримано обнадійливі результати щодо кардіо- та нефропротекторних властивостей інгібіторів НЗКТГ-2 при ЦД [11, 12]. Проте механізми впливу даної групи препаратів на кардіоренальні ускладнення ЦД 2 типу вивчено недостатньо.

Мета роботи: вивчення динаміки клініко-лабораторних показників та вмісту білка Клото в сироватці крові хворих на діабетичну хворобу нирок під впливом комбінованої нефропротекторної терапії з додатковим застосуванням інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу дапагліфлозину.

Пацієнти та методи. Дослідження проводились у відділі профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики, імуноферментні та молекулярно-генетичні дослідження виконували у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, лабораторні дослідження проводились у клініко-діагностичній лабораторії. Дослідження виконані згідно міжнародних стан-

дартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу.

Діагноз ХХН встановлювався згідно класифікації, прийнятої на VI Національному з'їзді нефрологів України в 2017 р. Стан компенсації ЦД оцінювали за концентрацією глікозильованого гемоглобіну HbA1c.

Обстежено 76 хворих на ЦД 2-го типу, які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України». Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

План обстеження включав: вивчення загально-клінічних та антропометричних показників; лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові та сечі); визначення функціонального стану нирок шляхом розрахунку ШКФ; дослідження альбумінурії; визначення параметрів вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові; електрокардіографія; ехокардіографія.

Після первинного обстеження в залежності від рівня ШКФ, альбумінурії пацієнти були розподілені на наступні групи: I група – хворі на ЦД 2 типу без ознак нефропатії - з нормальною ШКФ та без альбумінурії (n = 33), II група – хворі на ЦД 2 типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n = 26), III група – хворі на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n = 17),

Хворі на ЦД 2 типу були розподілені на дві підгрупи в залежності від проведеної терапії. 53 пацієнта отримували стандартний курс лікування, який включав метформін в дозі від 1000 до 2000 мг на добу, блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) - інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотенину II, а також інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статири). Решті 23 хворим додатково до стандартної терапії було призначено інгібітор НКЗТГ-2 дапагліфлозин в дозі 10 мг на добу. Строк лікування - шість місяців.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-EPI.

Вміст глікованого гемоглобіну HbA1c (%) визначали фотометричним іонообмінним методом згідно інструкції до набору реактивів фірми Human (Німеччина).

Концентрацію білка Клото визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва Immuno Biologic Laboratories Co. Ltd. (Японія). Діапазон концентрацій, що вимірюються становив від 93,8 пг/мл до 6000 пг/мл. Мінімальна концентрація Клото, що визначається, не перевищує 6,15 пг/мл.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійним комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їх похибки ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стюдента-Фішера. Достовірною вважа-

лася ймовірна похибка менше 5 % ($p < 0,05$). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона.

Результати. Встановлено, що розвиток ДН супроводжується вірогідним зменшенням вмісту протеїну Клото в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу (рис. 1).

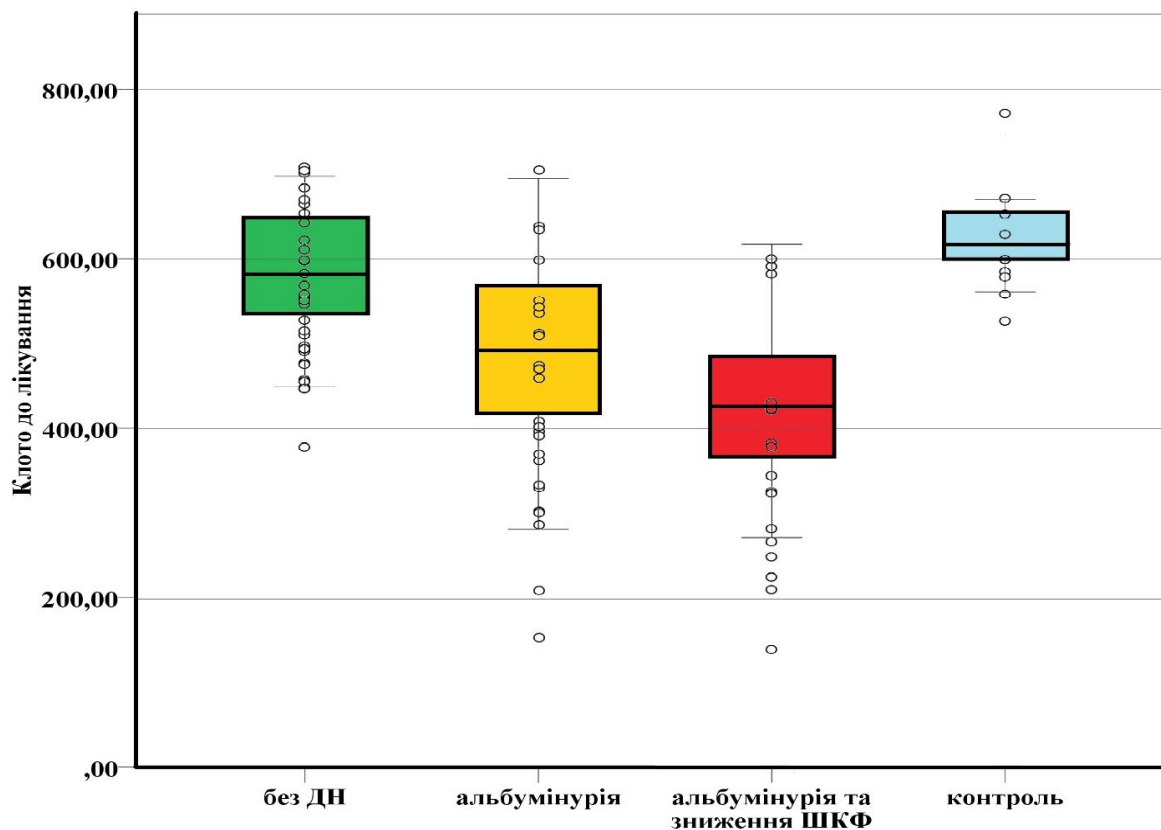


Рис. 1. Концентрація білка Клото (пг/мл) в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу та здорових донорів

Примітка: - вірогідно у порівнянні з контролем.

Зокрема, аналіз отриманих даних показав, що в першій групі обстежених (ЦД 2 типу без ниркових порушень) рівень Клото був дещо нижчим, ніж в контролі, проте ці зміни не були вірогідними. В другій групі хворих (ДН з альбумінурією) ми спостерігали більш суттєве зниження показника, ($p < 0,05$). Найнижчі значення Клото виявлено в третій групі - ДН зі зниженням ШКФ, ($p < 0,01$).

Слід зазначити, що за останні десять років знання в області патофізіології ЦД 2 типу значно розширилися, і, як наслідок, фармакологічна терапія цього захворювання збагатилася новим класом ліків - інгібіторами НЗКТГ-2, які потенційно мають нефропротекторні властивості та сприяють збереженню ШКФ в довгостроковій перспективі у хворих на діабет [11, 12].

Механізм дії інгібіторів НЗКТГ-2 полягає у блокуванні реабсорбції глюкози у проксимальному каналці нефрона, що не тільки покращує метаболічний контроль при діабеті, але також відновлює тубулогломерулярний зворотний зв'язок за рахунок збільшення глюкозурії і зростання діурезу. Результат такого впливу включає в себе зниження

внутрішньоклубочкового тиску, зменшення об'єму крові і інтерстиціальної рідини. Слід зазначити, що в експериментальних роботах на тваринах було виявлено ряд важливих неглікемічних ефектів інгібіторів НЗКТГ-2, а саме: зниження локальної продукції вільних радикалів, зменшення утворення мезангіального матриксу і колагену IV типу, а також запобігання інфільтрації клубочків запальними клітинами [13].

Аналіз впливу лікування на вміст білка Клото в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу з різними стадіями ДН показав, що в I групі хворих (ЦД 2 типу без ознак нефропатії) рівні білка Клото дещо зростали як під впливом базової терапії, так і при додатковому застосуванні інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину, проте ці зміни не були вірогідними (табл. 1). Ймовірно, відсутність значимої динаміки досліджуваного агенту пов'язана з високими вихідними рівнями Клото в даній групі пацієнтів, які на початку обстеження наближались до контрольних показників.

Таблиця 1

Вплив лікування на вміст білка Клото (пг/мл) в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу

Групи хворих		Терапія	
		базова терапія	базова терапія + іНЗКТГ
ЦД 2 типу без ознак нефропатії (n = 33)	до лікування	583,85 ± 12,42	600,71 ± 32,55
	після лікування	602,21 ± 13,49	624,14 ± 22,49
ДН з альбумінурією (n = 26)	до лікування	493,82 ± 23,93	491,21 ± 38,29
	після лікування	565,53 ± 19,26 *	602,76 ± 27,74 *
ДН з альбумінурією та зниженою ШКФ (n = 17)	до лікування	452,66 ± 29,31	426,77 ± 39,91
	після лікування	456,50 ± 24,40	441,29 ± 31,50

Примітка. * - $p < 0,05$ в порівнянні з показниками до лікування

У хворих на ЦД 2 типу зі зниженням ШКФ (III група) також не виявлено вірогідних змін вмісту Клото в сироватці крові в процесі лікування, $p > 0,05$ (табл. 1). Ми припускаємо, що на пізніх стадіях нефропатії (ниркова недостатність) компенсаторні можливості клітин нирок виснажені, що обумовлює недостатній вплив застосованої терапії на продукцію білка Клото у цієї категорії хворих.

Найбільші зміни білка Клото під впливом лікування відзначались в II групі обстежених (ДН з альбумінурією). В даній групі хворих стандартна терапія сприяла підвищенню концентрації Клото

на 14 % відносно показників до лікування, а застосування дапагліфлозину супроводжувалось більш демонстративним зростанням вмісту досліджуваного агенту – майже на 23 %.

Окрім визначення впливу лікування на рівні білка Клото, ми проаналізували динаміку основних клініко-лабораторних параметрів при застосуванні різних схем терапії. Особливу увагу приділяли показникам функціонального стану нирок, рівню артеріального тиску (АТ) та компенсації вуглеводного обміну. Отримані дані представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив лікування на основні клініко-лабораторні показники у хворих на ЦД 2 типу (M ± m)

Показник	Проведене лікування	До лікування	Після лікування	p 3-4
1	2	3	4	5
HbA1c, %	Базова терапія	7,89 ± 3,58	7,32 ± 3,19	p < 0,01
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	7,94 ± 2,13	7,43 ± 2,37	p < 0,05
альбумінурія, мг/л	Базова терапія	522,72 ± 6,14	432,44 ± 5,67	p < 0,05
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	547,98 ± 7,65	388,51 ± 4,79	p < 0,01
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	Базова терапія	43,65 ± 4,57	40,62 ± 4,86	
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	41,14 ± 3,94	42,02 ± 5,18	
Систолічний АТ, мм рт. ст.	Базова терапія	175,86 ± 23,12	142,31 ± 14,51	p < 0,01
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	168,24 ± 23,12	139,08 ± 12,61	p < 0,01
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	Базова терапія	97,38 ± 8,62	81,36 ± 9,55	p < 0,05
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	95,61 ± 9,43	75,33 ± 8,56	p < 0,01

Як видно з наведених в таблиці 2 даних, застосування, як стандартної патогенетичної терапії, так і комплексного лікування з додатковим призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину, сприяло суттєвому зниженню артеріального тиску, зменшенню альбумінурії та покращенню компенсації вуглеводного обміну в усіх групах обстежених хворих.

Інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлозин виявився більш ефективним у порівнянні зі стандартною терапією щодо впливу на альбумінурію. Так в групі хворих на ДН застосування базового лікування сприяло зменшенню екскреції альбуміну з сечею на 17,61 %. А додаткове призначення дапагліфлозину призводило до зниження альбумінурії на 29,06 %.

Вірогідної динаміки ШКФ під впливом обох схем медикаментозної терапії на протязі 6 місяців не виявлено. Слід зазначити, що ШКФ поступово знижується з віком навіть у здорових людей. При ЦД темпи падіння фільтраційної функції нирок зростають. Виявлена на даному етапі стабілізація ШКФ свідчить про ефективність обраних режимів лікування.

Обговорення. Отримані нами дані щодо збільшення вмісту Клото в сироватці крові на фоні зменшення альбумінурії під впливом нефропротекторного лікування підтверджуються результатами інших дослідників. Зокрема, S. C. Lim та співавтори показали, що у хворих на ЦД 2 типу з альбумінурією терапія антагоністом ангіотензину II лосартаном сприяла зростанню концентрації α -Клото в крові обстежених [14].

На даний час точні механізми, за допомогою яких патогенетичне лікування збільшує продукцію білка Клото невідомі. Безумовно, одним з найважливіших компонентів нефропротекції є блокада РАС. В науковій літературі активно обговорюється взаємозв'язок порушень експресії Клото з внутрішньонирковою активацією РАС. Остання визнана головним фактором, який сприяє розвитку і прогресуванню ХХН, гіпертонії та серцево-судинних захворювань. РАС завдяки своєму активному компоненту ангіотензину II викликає пошкодження нирок за допомогою різноманітних механізмів [15, 16]. Добре відомими є такі патологічні ефекти гіперпродукції ангіотензину II, як системна гіпертонія, внутрішньоклубочкова гіпертензія, індукція експресії факторів росту, стимуляція запалення та утворення активних форм кисню. Всі ці фактори є невід'ємними складовими патогенезу ХХН. Важливо, що саме місцева активація внутрішньониркової РАС, а не її системний рівень, диктує пошкодження тканин у нирках [17].

У цьому контексті значний інтерес представляють останні дані про те, що Клото пригнічує експресію всіх компонентів РАС як *in vivo*, так і *in vitro*. Встановлено, що дефіцит Клото пов'язаний з активацією РАС у хворих нирках; а введення екзогенного Клото зменшує експресію ангіотензину та реніну нирками і нормалізує артеріальний тиск [15]. І хоча потрібні подальші дослідження в цьому напрямку, можна припустити, що фармакологічна блокада РАС сприяє збільшенню продукції Клото на фоні покращення основних клініко-лабораторних показників у хворих на ЦД 2 типу.

Нами також встановлено, що застосування комплексної терапії з додатковим призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину сприяло більш суттєвому підвищенню вмісту білка Клото в сироватці крові хворих на ДН у порівнянні зі стандартною терапією. Крім того, лікування дапагліфлозином виявилось більш ефективним щодо впливу на альбумінурію.

Слід зазначити, що при ЦД 2 типу експресія НКЗТГ-2 зростає, внаслідок чого підвищується нирковий поріг для глюкози, що призводить до збільшення потреби в прийомі пероральних цукрознижувальних препаратів та інсуліну. Через високу реабсорбцію глюкози підвищується глікемія, а надлишок глюкози, який транспортується в проксимальних каналцях, модифікує їх окислювально-відновний статус, сприяє збільшенню продукції продуктів кінцевого глікозування, активує процеси запалення та проліферації [18, 19].

Цукрознижувальний ефект дапагліфлозину носить інсулінонезалежний характер і заснований на інгібуванні НКЗТГ-2, що веде до зниження реабсорбції глюкози і натрію в проксимальних ниркових каналцях. Усунення патологічно підвищеної на тлі гіперглікемії реабсорбції натрію веде до відновлення доставки натрію в область *macula densa*, що, в свою чергу, нормалізує тонус судин і зменшує інтенсивність клубочкової гіпертензії, гіперфільтрації і інших механізмів формування пошкодження нирок з розвитком ХХН. Ці ефекти клінічно проявляються стабілізацією ШКФ, зниженням альбумінурії [11, 19]. Інгібітори НЗКТГ-2 (зокрема дапагліфлозин) індукують цілий ряд важливих неглікемічних ефектів, зокрема, сприяють зниженню локальної продукції вільних радикалів та прозапальних цитокінів, зменшенню утворення мезангіального матриксу, а також запобігають інфільтрації клубочків запальними клітинами [19]. Не виключено, що інгібітори НЗКТГ-2, шляхом впливу на вищезазначені патогенетичні фактори, пов'язані з дефіцитом Клото, опосередковано можуть сприяти підвищенню цього протеїну у хворих на діабетичну хворобу нирок та забезпечувати додатковий нефропротекторний ефект.

Нещодавно опубліковано ряд досліджень, зокрема, DECLARE-TIMI, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, які продемонстрували значиму нефропротекцію на фоні прийому інгібіторів НКЗТГ-2. Беручи до уваги їх результати, інгібітори НКЗТГ-2 були рекомендовані до призначення пацієнтам з прогресивним зниженням ШКФ [20, 21].

Зокрема, у дослідницькій програмі CANVAS (дослідження CANVAS і CANVAS-R) у пацієнтів з ЦД2 інгібітор НКЗТГ-2 канагліфлозін в порівнянні з плацебо показав зниження розвитку серцево-судинних подій на 14 %, зниження ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності і зниження ризику розвитку ренальних ускладнень [22].

Таким чином, беручи до уваги отримані нами дані та з огляду на роботи інших дослідників, можна з впевненістю стверджувати, що застосування інгібіторів НЗКТГ-2, і, зокрема, дапагліфлозину, у хворих на ЦД 2 типу дозволяє не тільки поліпшити контроль глікемії, але і уповільнити темпи розвитку діабетичного ураження нирок (знижити ступінь альбумінурії і падіння ШКФ, зменшити ймовірність розвитку термінальної ниркової недо-

статності і смерті від ураження нирок). Механізм нефропротективної дії інгібіторів НЗКТГ-2, ймовірно, обумовлений не тільки зниженням глікемії, а й неглікемічними ефектами у вигляді корекції внутрішньониркової гемодинаміки, зменшення альбумінурії та збільшення вмісту плейотропного протеїну Клото в крові.

Висновки. Розвиток ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжується вірогідним зниженням рівнів розчинного білка Клото в плазмі крові у порівнянні з контролем та з хворими на ЦД без ознак нефропатії. Найнижчі значення Клото виявлено на пізніх стадіях ДН - у хворих з альбумінурією та порушенням фільтраційної функції нирок.

Отримані дані свідчать про безпосередню участь білка Клото в формуванні ниркової патології при ЦД 2 типу і доцільність практичного використання визначення Клото в сироватці крові хворих в якості раннього діагностичного маркера ниркових порушень та оцінки кардіоваскулярного ризику.

Комплексна терапія зі застосуванням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину у хворих на ЦД 2 типу

з діабетичним ураженням нирок на стадії альбумінурії суттєвому підвищенню вмісту плейотропного білка Клото в сироватці крові.

Збільшення рівнів Клото на тлі поліпшення основних клініко-лабораторних параметрів свідчить не тільки про поліпшення функціонального стану нирок, а й про зниження серцево-судинного ризику у даній категорії хворих.

Перспективним напрямком подальших наукових та клінічних досліджень є пошук нових підходів до діагностики, лікування та профілактики кардіоренальних уражень при ЦД 2 типу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

І.І. Топчий: концепція та дизайн дослідження;

П.С. Семенових: вступ, формулювання висновків, оформлення тексту роботи;

В.Ю. Гальчінська: визначення вмісту Клото в сироватці крові, аналіз отриманих даних;

К.О. Савічева: оформлення тексту роботи.

Література (References):

1. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. International Diabetes Federation. 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en>.
2. Wu B, Bell K, Stanford A, Kern DM, Tunceli O, Vupputuri S, et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns – NHANES 2007–2012. Article and supplementary tables. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2016; 4(1): e000154. doi:10.1136/bmj-drc-2015-000154.
3. Topchii I, Semenovykh P, Galchinskaya V, Yakimenko Yu, Shcherban T. Association of fibroblast growth factor 23 with markers of inflammation and fibrosis in diabetic nephropathy. Georgian Medical News. 2019; 292-293 (7-8): 44-49. Available from: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V292-293_N7-8_July-August_2019.pdf [In Russian].
4. Topchii I, Semenovykh P, Shcherban T, Galchinska V, Savicheva K. Serum Klotho protein level in type 2 diabetic patients depending on the renal function. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2020; 3(67): 60-66. doi: 10.31450/ukrjnd.3(67).2020.08. [In Ukrainian].
5. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – what's new? Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24(6): 1705–8. doi: 10.1093/ndt/gfp069.
6. Jiang W, Xiao T, Han W, Xiong J, He T, Liu Y, et al. Klotho inhibits PKC α /p66SHC-mediated podocyte injury in diabetic nephropathy. Mol. Cell Endocrinol. 2019; 494 :110490. doi: 10.1016/j.mce.2019.110490.
7. Hu CM, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. Nephrol. Dial. Transplant. 2012; 27: 2650–7. doi: 10.1093/ndt/gfs160.
8. Nie F, Wu D, Du H, Yang X, Yang M, Pang X, et al. Serum klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus. J. Diabetes Complications. 2017; 31(3): 594–8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.008.
9. Donate-Correa J, Mora-Fernández C, Martínez-Sanz R. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue. Int. J. Cardiol. 2013; 165(1): 179–83. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.08.850.
10. Haiming Z, Yuexian S, Fukang M, Wang L, Hou Y, Zhu Z. Association of Klotho single nucleotide polymorphisms with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Clin. Exp. Med. 2017; 10(3): 5721–41. Available from: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0036293.pdf>.
11. Fadeev VV. Mesto inhibitora natrij-gljukoznogo kotransportera 2-go tipa dapagliflozina v profilaktike serdechno-sosudistyh oslozhenij u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa. Jendokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2020; 9(2): 59–69. doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-59-69. [In Russian].
12. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur. Heart J. 2020; 41(2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
13. Sharonova LA, Verbovoj AF. Mesto gliflozinov v upravlennii saharnym diabetom 2 tipa. Farmateka. 2019;

- 26 (4): 105–10. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.105-110>. [In Russian].
14. *Lim SC, Liu J-J, Subramaniam T, Sum CF*. Elevated circulating alpha-klotho by angiotensin II receptor blocker losartan is associated with reduction of albuminuria in type 2 diabetic patients. *J. of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014; 15(4): 487–90. doi: 10.1177/1470320313475905.
15. *Zhou L, Mo H, Miao J, Zhou D, Tan RJ, Hou FF, et al*. Klotho Ameliorates Kidney Injury and Fibrosis and Normalizes Blood Pressure by Targeting the Renin-Angiotensin System. *Am. J. Pathol*. 2015;185: 3211–23. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.08.004.
16. *Santos P, Krieger J-E, Pereira AC*. Renin–Angiotensin System, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: Pharmacogenetic Implications *Journal of Pharmacological Sciences*. 2012; 120(2): 77–88. doi: 10.1254/jphs.12R03CR.
17. *Burns WC, Thomas MC*. Angiotensin II and its role in tubular epithelial to mesenchymal transition associated with chronic kidney disease. *Cells Tissues Organs*. 2011; 193:74–84. doi: 10.1159/000320359.
18. *Morgunov LJ., Bondarenko TV, Mager AA*. Dapagliflozin pri hronicheskoy bolezni pochech: real'naja klinicheskaja praktika. *Lechenie i profilaktika*. 2019;9(2): 50–55. Available from: <https://readera.org/143167402>. [In Russian].
19. *Nespoux J, Vallon V*. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2018;132(12):1329–39. doi: 10.1042/CS20171298.
20. *Shestakova MV*. Issledovanie DECLARE-TIMI 58 v kontekste EMPA-REG OUTCOME i CANVAS. *Saharnyj diabet*. 2019; 22(6): 592–601. doi: 10.14341/DM10289. [In Russian].
21. *Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al*. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc. Diabetol*. 2014; 13:102. doi: 10.1186/1475–2840–13–102.
22. *Neal MB, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw deD, Fulcher G, Erond N, et al*. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017;377: 644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.



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

Natalia Stepanova, Lyudmyla Snisar, Larysa Lebid,
Victoria Driianska

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.03

Crosstalk between proteinuria, plasma oxalic acid and inflammation in glomerulonephritis patients: an exploratory study

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

Citation:

Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Driianska V. Crosstalk between nephrotic proteinuria, plasma oxalic acid and inflammation in glomerulonephritis patients: an exploratory study. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):19-27. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.03.

Abstract. In the present exploratory cross-sectional cohort study, we evaluated whether plasma and urine oxalate concentrations in patients with primary glomerulonephritis depend not only on the glomerular filtration rate but also on the proteinuria level and influence the inflammatory response.

Methods. We enrolled 100 participants, including 76 patients with glomerulonephritis having chronic kidney disease stage (CKD) 1–3b (69.7% of them with nephrotic syndrome) and 24 healthy volunteers. We excluded patients with diabetes, cardiovascular disease and those with glomerulonephritis with an estimated GFR (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m². In addition to routine hematological and biochemical tests, plasma oxalate concentration, urinary oxalate excretion, and serum interleukin (IL)-6 and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels were assessed in all study participants.

Results. We observed that plasma oxalic acid concentration was significantly higher in patients with glomerulonephritis (19.0 [5.9–45.2] μmol/L) than in healthy volunteers (5.5 [3.8–7.3] μmol/L, $p < 0.0001$). Moreover, nephrotic proteinuria was significantly associated with plasma oxalic acid elevation independent of the patients' age, sex, glomerular filtration rate, and body mass index (odds ratio = 1.42, 95% confidence interval = 1.13–1.77, $p = 0.002$). In turn, the increased plasma oxalic acid concentration was associated with high levels of serum IL-6 and MCP-1, which may be cardiovascular risk factors in patients with primary glomerulonephritis.

Conclusions. Nephrotic proteinuria was significantly associated with the elevation of plasma oxalic acid concentration and hyperoxaluria in glomerulonephritis patients with CKD stages 1–3b. Plasma oxalate at least partly promotes inflammation, which may be a cardiovascular risk factor in patients with glomerulonephritis in the early stages of CKD. Future studies should recruit at least 156 participants to confirm our preliminary results, validate nephrotic proteinuria as a risk factor for oxalate metabolism violation or determine the role of impaired oxalate homeostasis in clinical outcomes in patients with glomerulonephritis.

Keywords: glomerulonephritis, proteinuria, oxalate, hyperoxaluria, inflammation, interleukins.

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

© Stepanova N., Snisar L., Lebid L., Driianska V., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Natalia Stepanova: nmstep@ukr.net

Article history:

Received April 15, 2021

Received in revised form

May 05, 2021

Accepted May 07, 2021



© Степанова Н., Снісар Л., Лебідь Л., Дріянська В., 2021

УДК: 616.611-002:616.633.96]-036.1

Н. Степанова, Л. Снісар, Л. Лебідь, В. Дріянська

Взаємозв'язок між протеїнурією, оксалою кислотою сироватки та запаленням у пацієнтів з гломерулонефритом: попереднє дослідження

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Резюме. У цьому обсерваційному поперечному когортному дослідженні ми попередньо оцінили (1) чи залежить концентрація оксалату у плазмі та сечі пацієнтів з гломерулонефритом не тільки від швидкості клубочкової фільтрації, але також від рівня протеїнурії та (2) чи впливає порушення оксалатного метаболізму на стан хронічного запалення.

Методи. До дослідження залучено 100 учасників, у тому числі 76 пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) 1–3b стадії: гломерулонефрит (69,7% з них мали нефротичним синдром) та 24 здорових добровольця. Цукровий діабет та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1.73 м² були критеріями виключення з дослідження. Окрім звичайних гематологічних та біохімічних тестів, у всіх учасників дослідження оцінювали концентрацію оксалою кислоти крові, екскрецію оксалату з сечею, а також рівень інтерлейкіну (ІЛ) -6 та моноцитарного хемоаттрактантного протеїну-1 (МХП-1) у сироватці крові.

Результати. Визначено, що концентрація щавлевої кислоти у плазмі крові була значно вищою у пацієнтів з гломерулонефритом (19,0 [5,9–45,2] мкмоль/л), ніж у здорових добровольців (5,5 [3,8–7,3] мкмоль/л, $p < 0,0001$). Більш того, нефротична протеїнурія була значною мірою асоційована з підвищенням рівня щавлевої кислоти крові незалежно від віку, статі, ШКФ та індексу маси тіла (відношення шансів = 1,42; 95% довірчий інтервал = 1,13–1,77, $p = 0,002$). У свою чергу, підвищена концентрація щавлевої кислоти крові асоціювалась з високим рівнем ІЛ-6 та МСР-1, що може бути одним з факторів серцево-судинного ризику у пацієнтів з первинним гломерулонефритом.

Висновки. Протеїнурія нефротичного рівня асоційована з підвищенням концентрації оксалою кислоти крові та гіпероксалурією у хворих на ХХН 1–3b. Щавлева кислота крові, принаймні частково, сприяє розвитку хронічного запалення, що може бути фактором ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з гломерулонефритом на ранніх стадіях ХХН. Майбутні дослідження мають включати щонайменше 156 учасників для підтвердження наших попередніх результатів, підтвердження нефротичного рівня протеїнурії як фактора ризику порушення оксалатного метаболізму або визначення ролі порушення гомеостазу оксалатів у клінічних наслідках пацієнтів з гломерулонефритом.

Ключові слова: гломерулонефрит, протеїнурія, оксалат, гіпероксалурія, запалення, інтерлейкіни.

Introduction. In the past decade, accumulating evidence has suggested the role of oxalate in oxidative stress [1], inflammation [1, 2], atherosclerotic dyslipidemia/cardiovascular diseases (CVD) [3, 4], chronic kidney disease (CKD) progression [5, 6], and renal allograft failure [7]. Elevated plasma oxalic acid (POx) concentration has been considered as a surrogate marker of systemic oxalosis and kidney function decline in primary hyperoxaluria and advanced CKD patients [8]. Moreover, 2 recently published studies have demonstrated that POx could predict end-stage kidney disease in primary hyperoxaluria patients with CKD stages 2–3b [9, 10]. However, POx concentration has never been studied in non-primary hyperoxaluria patients with earlier stages of CKD, particularly in glomerulonephritis (GN) patients.

Severe proteinuria (>500 mg/24-h) is a proven indicator of glomerular damage and the major risk factor

for rapid CKD progression and cardiovascular morbidity and mortality [11–13]. In addition, proteinuria is the most common clinical finding in patients with secondary oxalate nephropathy (up to 69%) [14]. Currently, it has been demonstrated that similar to glomerular diseases [15, 16], podocyte and tubular injuries are involved in the oxalate-induced proteinuria pathway [17]. In this context, we hypothesized that plasma and urine oxalate concentrations in patients with GN may depend not only on the glomerular filtration rate (GFR) but also on the proteinuria level and influence the inflammatory response. Therefore, this exploratory study assessed whether (i) POx concentration and urinary oxalate (UOx) excretion in patients with GN differ depending on the proteinuria level and (ii) elevated POx influences chronic inflammation in patients with GN.

Methods. This exploratory cross-sectional cohort study was a part of an ongoing Institute project: “Effect of oxalate and urate metabolism on the evolution of kidney disease” (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04399915) conducted at the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Science of Ukraine between January 2020 and January 2021. The

Natalia Stepanova
nmstep@ukr.net

study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute. Written informed consent was obtained from all participants before enrolment.

Sample Size. The sample size was estimated using MedCalc Statistical Software (Ostend, Belgium) based on the study by Marangella et al. [18]. A minimum sample size of 21 participants per group was required to achieve a power of 0.95, detecting differences in plasma and urine oxalate concentrations at a significance level of 0.05 between the groups using the Student's t-test or the nonparametric Mann–Whitney test. Similarly, a minimum sample size of 23 participants was required to achieve a power of 0.80 and an alpha of 0.05 in the correlation analysis. Considering the recommended sample size of at least 50 participants for a pilot study [19], at least 50 patients with PGN and nephrotic syndrome (NS) were considered necessary.

Participants. We eventually enrolled 100 participants, including 76 patients with GN with CKD stages 1–3b (average age: 41 ± 1.83 years) and 24 healthy volunteers on a free-choice diet who served as a control group to evaluate POx concentration. We excluded patients with diabetes, CVD and those with PGN with an estimated GFR (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m².

Laboratory measurements. In addition to routine hematological and biochemical tests, POx concentration, UOx excretion, and serum interleukin (IL)-6 and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels were assessed in all study participants. POx was measured spectrophotometrically by using a commercially available kit (MAK315, Sigma, Barcelona, Spain). Daily UOx excretion was determined using an oxalate oxidase/oxidase reagent (BioSystems, Barcelona, Spain). IL-6 and MCP-1 concentrations were detected using STAT FAX-303 PLUS and commercially available ELISA test kits (Diaclon, Besancon, France; DRG, Marburg, Germany), according to the manufac-

turer's protocols. Urinary protein excretion (UPE) was measured using a 24-h urine collection; eGFR was calculated using the CKD-EPI formula. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kg/(height in m²). All clinical and laboratory data were measured at the time of renal biopsy (before the start of immunosuppressive therapy) or the first patient's admission to the clinic with a newly clinically confirmed diagnosis of GN.

Statistical analysis. The statistical analysis and graphs were performed using MedCalc. Data are represented as mean (M) and standard deviations (SD) or median (Me) and interquartile range (Q25–Q75), depending on whether they were normally or nonnormally distributed, respectively, and analyzed using the Student's t-test and the nonparametric Mann–Whitney test, respectively. Categorical variables are expressed as proportions and were compared using the chi-square (χ^2) test. The Spearman correlation test, partial rank correlation coefficient, and logistic regression analysis were used to explore associations between the examined markers. Given the multicollinearity of POx with patients' age, sex, eGFR, and BMI, these variables were included in the logistic regression analysis as possible confounders. Because of the exploratory nature of the study, no other confounders were included in the logistic regression model. Finally, the effect size in the post hoc test was computed using G*Power software (version 3.1.9.4) to determine the probability of a type I error and calculate the required sample size for future large-scale research [20].

Cases with missing data on any variable used in the analyses were excluded.

Results. Among the 76 patients with GN, 53 (69.7%) had NS and biopsy-proven PGN and 23 (30.3%) had a clinical diagnosis of GN. The detailed patient characteristics are presented in Table 1.

Table 1

Demographic and clinical characteristics of the healthy volunteers and the GN patients according to the NS status

Parameters	Healthy volunteers (n = 24)	A total of GN patients (n = 76)	Patients with nephrotic proteinuria (n = 53)	Patients with mild proteinuria (n = 23)	p-value between PGN groups
Male gender, n (%)	11 (45.8%)	37 (48.7%)	30 (56.6%)	7 (30.4%)	0.002
Age, years	38 ± 13.83	41 ± 11.83	38.1 ± 14.6	44.3 ± 13.2	0.601
CKD vintage at the study entry, months	-	8.0 (4.0-25)	5.5 (2.5-7.0)	11.0 (5.0-28.0)	0.073
eGFR, mL/min/1.73m ²	82.0 (73.0-87.8)*	64.1 (34.7-84.3)	68.5 (36.5-86.5)	54.2 (34.1-76.3)	0.131
BMI, kg/m ²	24.1 (20.5-27.2)	23.8 (21-25.3)	22.9 (20.7-29.3)	24.2 (20.5-26.0)	0.303
Renal biopsy findings after enrollment					
IgA nephropathy, n (%)	-	-	5 (9.4%)	-	
Minimal change disease, n (%)	-	-	14 (26.4%)	-	
Focal segmental glomerular sclerosis 'NOS', n (%)	-	-	6 (11.3%)	-	
Focal segmental glomerular sclerosis 'tip', n (%)	-	-	17 (32%)	-	
Membranous GN, n (%)	-	-	7 (13.2%)	-	
Immunoglobulin and complement- mediated glomerular diseases, n (%)	-	-	4 (7.5%)	-	
Clinical parameters					
Diuresis, mL/24-h	2375 ± 460*	1375 ± 764	1142 ± 730	1490 ± 608	0.048
UPE, g/d	0.08 (0.05-0.11)	4.99 (3.08-9.1)	5.9 (4.3-9.4)	1.9 (0.8-2.6)	<0.001
Cr, μmol/L	68.3 (57.2-97.5)*	113.1 (88.7-207.2)	104.1 (88.1-202.1)	118 (88.6-231.7)	0.597
Ur, mmol/L	4.95 (3.7-6.3)*	5.6 (3.4-12.3)	5.6 (3.6-10.1)	7.9 (2.5-18.6)	0.741
Serum albumin, g/L	43.4 (41.1-45.1)*	31.8 (26.2-39.1)	30.7 (25.7-36.8)	37.1 (35.2-41.4)	0.003
Total blood protein, g/L	69.6 ± 4.7*	53.2 ± 12.5	51.3 ± 12.9	58.6 ± 10.8	0.041
Systolic blood pressure, mm Hg	115 (100-125)*	123 (117-140)	127.5 (120-148)	120 (113-132)	0.153
Diastolic blood pressure, mm Hg	79.0 (66.2-82.0)*	84.0 (75-92)	85 (76.5-92)	80 (75-90)	0.212

Continuation of Table 1

Parameters	Healthy volunteers (n = 24)	A total of GN patients (n = 76)	Patients with nephrotic proteinuria (n = 53)	Patients with mild proteinuria (n = 23)	p-value between PGN groups
Hb, g/L	129.3 ± 11.5	130.1 ± 26.8	131.8 ± 29.3	126.9 ± 21.5	0.482
Glucose, mmol/L	5.3 (4.9-5.5)	5.03 (4.6-5.5)	4.9 (4.6-5.3)	5.1 (4.8-5.6)	0.723
Calcium, mmol/L	2.4 (2.3-2.5)	2.23 (2.1-2.35)	2.21 (2.11-2.34)	2.38 (2.12-2.37)	0.441
Phosphorus, mmol/L	1.1 ± 0.1*	1.35 ± 0.33	1.37 ± 0.42	1.31 ± 0.49	0.583
Potassium, mmol/L	4.38 (4.1-4.9)	4.5 (4.08-4.8)	4.4 (4.1-4.7)	4.6 (4.2-5.1)	0.084
Uric acid, mmol/L	266 (162.8-375.6)*	362.5 (269.8-464.1)	364.6 (261.4-441.5)	396.3 (271.8-551.7)	0.192
TC, mmol/L	4.9 ± 0.96*	7.7 (5.7-10.4)	8.7 (6.1-11.6)	5.8 (5.2-6.6)	0.031
Triglyceride, mmol/L	1.1 (0.8-1.6)*	1.99 (1.27-2.56)	2.1 (1.6-2.8)	1.7 (1.08-2.4)	0.107
Oxalate balance parameters					
POx, µmol/L	5.5 (3.8-7.3)*	19.0 (5.9-45.2)	37.0 (16.4-63.1)	20.5 (13.9-34.1)	<0.001
UOx, mg/24-h	55.2 (43.4-58.6)	48.1 (39.2-68.4)	43.9 (34.7-56.9)	48.1 (39.1-64.4)	0.285
Pro-inflammatory markers					
CRP, mg/L	4.9 (3.7-9.9)*	9.3 (5.9-21.5)	10.8 (7.4-20.2)	8.8 (5.2-24.1)	0.922
IL-6, pg/mL	0	0.21 (0.11-0.47)	0.23 (0.15-0.48)	0.16 (0.09-0.39)	0.202
MCP-1, pg/mL	68.9 (62.1-80.2)	76.7 (51.5-105.2)	76.7 (56.5-105.5)	74.6 (45.9-149.2)	0.914
Medications, n (%)					
ACE inhibitors / RAAS blockers	-	72 (94.7%)	51 (96.2%)	21 (91.3%)	0.383
Beta blockers	-	18 (23.7%)	14 (26.4%)	4 (17.4%)	0.399
Diuretics	-	47 (61.8%)	38 (71.7%)	9 (39.1%)	0.007
Erythropoietins	-	16 (21.0%)	10 (18.9%)	6 (26.1%)	0.482
Phosphate binders	-	8 (28.0 %)	3 (5.7%)	5 (21.7%)	0.038
Lipid-lowering therapy	-	6 (7.9%)	2 (3.8%)	4 (17.4 %)	0.045

The values are expressed as mean ± standard deviation (M ± SD) or as the median and interquartile range [Me (Q25-Q75)]. The values are compared between the groups using the Chi-square tests, the Student's t-test and the Mann-Whitney U test as appropriate.

* p<0.05 vs a total of PGN patients' group.

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; Cr, serum creatinine; CRP, C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Hb, hemoglobin; IL-6, interleukin-6; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; TC, total cholesterol; UPE, urine protein excretion; Ur, serum urea.

POx concentration was significantly higher in patients with GN (19.0 [5.9–45.2] $\mu\text{mol/L}$) than in healthy volunteers (5.5 [3.8–7.3] $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$). Although the eGFR did not differ between the patients with NS and mild proteinuria, patients with nephrotic

proteinuria had significantly high POx concentrations than those with mild proteinuria (Fig. 1a). POx concentration was significantly negatively associated with eGFR ($r = -0.27$, $p = 0.005$) and had a direct correlation with UPE level ($r = 0.29$, $p = 0.011$) (Fig. 1b).

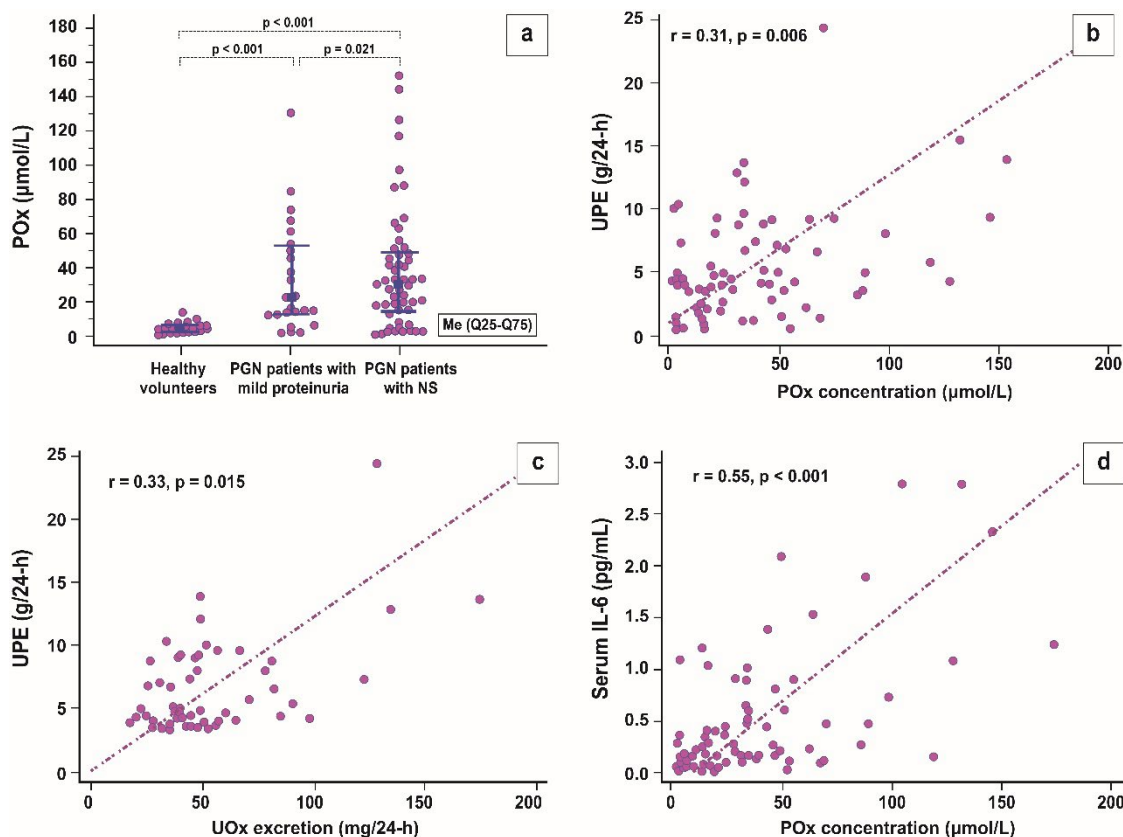


Fig. 1. Oxalate homeostasis in patients with GN: (a) POx concentration in healthy volunteers and patients with GN stratified by the presence of NS; (b) Association between UPE and POx concentrations in patients with GN; (c) Association between urinary protein and oxalate excretions in patients with GN with NS; (d) Association between serum IL-6 and POx concentrations in patients with GN.

Abbreviations: IL-6, interleukin 6; NS, nephrotic syndrome; PGN, primary glomerulonephritis; POx, plasma oxalic acid; UOx, urinary oxalate; UPE, urinary protein excretion.

Partial correlation analysis reveals a moderate association between UPE and POx concentration ($r = 0.34$, $p = 0.01$) independent of the patients' age, sex, BMI, and eGFR levels. The logistic regression result suggested a significant association between nephrotic-range UPE and the risk of hyperoxalaemia (Odds ratio = 1.42, 95% confidence interval = 1.13–1.77, adjusted $p = 0.002$). However, the post hoc power analysis demonstrated a low power ($1 - \beta$ error probability) of 0.48 for detecting nephrotic-range proteinuria as a risk factor for hyperoxalaemia in patients with PGN, implying a false-positive result. A minimum sample of 156 patients was required to observe a statistically significant association in the logistic regression analysis with an alpha of 0.05 (two-tailed) and a power of 0.95.

No significant differences were found in UOx excretions between the nephrotic and mild proteinuria groups (see Table 1). However, the higher the level of UPE was, the higher the level of UOx observed in patients with PGN and NS (Fig. 1c).

Serum IL-6 and MCP-1 levels were nonsignificantly higher in patients with PGN and NS than in those with mild proteinuria (see Table 1). Both IL-6 and MCP-1 serum concentrations were positively associated with proteinuria level ($r = 0.26$, $p = 0.044$ and $r = 0.31$, $p = 0.014$, respectively) and negatively with eGFR ($r = -0.27$, $p = 0.023$ and $r = -0.24$, $p = 0.046$, respectively). Moreover, serum IL-6 and MCP-1 were significantly correlated with POx ($r = 0.44$, $p < 0.001$ and $r = 0.48$, $p < 0.001$, respectively). However, in the partial correlation analysis adjusted for age, sex, UPE, BMI, and eGFR levels, only the association between POx concentration and IL-6 was confirmed (Fig. 1d) ($r = 0.55$, $p < 0.001$).

The effect size analysis for the association between POx and serum IL-6 concentrations in patients with PGN revealed a risk of 15.7% for committing a type I error and power of 84.3% with an alpha of 0.05 and a sample size of 76 observations.

Discussion. This preliminary study was the first to highlight the association between nephrotic proteinuria and POx elevation, which, in turn, was reflected in increased serum IL-6 concentration independent of the patients' age, sex, UPE, and eGFR levels. Unfortunately, no clinical study has analysed the relationship between POx and proteinuria and/or cytokine levels in patients with GN. Therefore, our results cannot be compared directly with previous reports. However, our findings agree with those of Waikar et al., who demonstrated that hyperoxaluria was associated with administration of diuretics, increased UPE, hypoalbuminemia, and GFR regression in patients with CKD [6]. However, unlike their study, we observed a direct association between UOx and UPE only in patients with GN having NS but not in patients with PGN in general. In our opinion, it is logical because the patients with nephrotic-range proteinuria had a significantly high POx concentration compared to the mild-proteinuria patients, while glomerular filtration of oxalate directly depends on POx concentration. Moreover, our findings corroborate other recent studies that demonstrated a statistically significant inverse correlation between POx and eGFR in primary hyperoxaluria populations with CKD stages 1–3b [9, 10]. The authors also found that POx concentration begins to rise before a significant loss in kidney function occurs.

It is not difficult to explain the possible pathway of the effect of NS on the POx concentration. In our opinion, not only GFR decline but the combination of different factors such as dietary restriction, the use of diuretics, corticosteroids or antibiotics, and the violation of intestinal oxalate absorption due to oedema or medicine taking might be the main cause of oxalate balance impairment in patients with PGN with NS.

Conversely, oxalate itself can induce both glomerular and tubular injury and contribute to proteinuria [17]. On the experimental model of crystalline-induced acute kidney injury, it has been demonstrated that a single injection of sodium oxalate solution led to a loss of podocyte viability in addition to strong tubulointerstitial injury resulted in albuminuria [17]. Although our data cannot fully support above mentioned findings, the observed correlation suggested that POx concentration may, at least along with proteinuria, serve as a marker of renal disease progression, and should be an area for further research.

Atherosclerosis has been described as the pivotal mechanism of serum IL-6 and MCP-1 elevation in CKD, which may explain the lack of changes in serum IL-6 and MCP-1 concentrations in early CKD stages [21–23]. In turn, the expression of these pro-inflammatory markers is induced by oxalate in HK-2 cells, resulting in hyperoxaluria [24, 25]. Moreover, POx may trigger inflammation and atherosclerosis in pa-

tients with kidney stones or end-stage kidney disease [3, 26–28]. Consistent with the published data [21, 22], we observed no differences in serum IL-6 and MCP-1 concentrations between healthy volunteers and the GN group since the average eGFR in our patients consisted of 64.1 (34.7–84.3) mL/min/1.73 m². However, the elevation of both pro-inflammatory mediators was significantly associated with increased POx levels. Notably, the interaction between POx and serum MCP-1 lost its significance after adjustment for age, sex, UPE, and eGFR.

Our study has some limitations. It was a small sample size study performed in a single centre, which may not be representative of other populations. The cross-sectional and correlational study design precluded the determination of causal interpretations and predictive conclusions. Finally, the participants' dietary preferences or restrictions and medication intake that could affect intestinal oxalate absorption were not considered. Nevertheless, this study is the first to provide new insights into the relationship between nephrotic proteinuria, oxalate homeostasis, and chronic inflammation in patients with GN.

In conclusion, nephrotic proteinuria was significantly associated with the elevation of POx concentration and hyperoxaluria in GN patients with CKD stages 1–3b. POx at least partly promotes inflammation, which may be a CVD risk factor in patients with GN in the early stages of CKD. Future studies should recruit at least 156 participants to confirm our preliminary results, validate NS as a risk factor for oxalate metabolism violation or determine the role of impaired oxalate homeostasis in clinical outcomes in patients with GN.

Acknowledgments. We appreciate all the participants who voluntarily participated in this study. Moreover, we would like to acknowledge the help provided by Svitlana Savchenko and Valentyn Nepomnyashchii.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests. All the authors have approved the final version of the manuscript and agreed to its submission.

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

Authors' contributions.

Natalia Stepanova: conceived the presented concept, designed the study, analyzed and interpreted the patient data, and was a major contributor in writing the manuscript;

Lyudmyla Snisar and Larysa Lebid: the patients' management and data collection;

Olga Kompaniets: database formation;

Victoria Driianska: performed the laboratory measurements.

References:

1. Korol L, Stepanova N, Vasylychenko V, Snisar L, Lebid L, Kolesnyk M. Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. *Ukrainian J Nephrol Dial.* 2021;1(69):46–53. doi:10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07.
2. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: Results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol.* 2004; 8:75–88. doi:10.1007/s10157-004-0292-0
3. Dominguez-Gutierrez PR, Kusmartsev S, Canales BK, Khan SR. Calcium Oxalate Differentiates Human Monocytes Into Inflammatory M1 Macrophages. *Front Immunol.* 2018;9:1863. doi:10.3389/fimmu.2018.01863.
4. Fan X, Kalim S, Ye W, Zhao S, Ma J, Nigwekar SU, Chan KE, Cui J, Cai J, Wang L, et al. Urinary Stone Disease and Cardiovascular Disease Risk in a Rural Chinese Population. *Kidney Int Rep.* 2017;2:1042–1049. doi:10.1016/j.ekir.2017.06.001.
5. Stepanova N, Driianska V, Korol L, Snisar L, Lebid L, Korol L. Plasma oxalic acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease patients: A prospective, observational cohort pilot study. *Korean J Intern Med.* 2021;kjim.2020.561. Epub ahead of print. doi:10.3904/kjim.2020.561. PMID: 34167288.
6. Perinbam M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, Milliner DS, Lieske JC. Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem.* 2017;50:1014–1019. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017.
7. Waikar SS, Srivastava A, Palsson R, Shafi T, Hsu CY, Sharma K, et al. Association of Urinary Oxalate Excretion With the Risk of Chronic Kidney Disease Progression. *JAMA Intern Med.* 2019;179:542–551. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2018.7980.
8. Tubben A, Sotomayor CG, Post A, Minovic I, Frelink T, de Borst MH, et al. Urinary Oxalate Excretion and Long-Term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med.* 2019;8:2104. doi:10.3390/JCM8122104.
9. Milliner DS, McGregor TL, Thompson A, Dehmel B, Knight J, Roskamp R, et al. End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2020;15:1056. doi:10.2215/CJN.13821119.
10. Shah RJ, Vaughan LE, Enders FT, Milliner DS, Lieske JC. Plasma Oxalate as a Predictor of Kidney Function Decline in a Primary Hyperoxaluria Cohort. *Int J Mol Sci.* 2020;21: doi:10.3390/IJMS21103608.
11. Milliner DS, Cochat P, Hulton S-A, Harambat J, Banos A, Dehmel B, Lindner E. Plasma oxalate and eGFR are correlated in primary hyperoxaluria patients with maintained kidney function—data from three placebo-controlled studies. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany).* 2021;36:1785. doi:10.1007/S00467-020-04894-9.
12. Kitai Y, Doi Y, Osaki K, Sugioka S, Koshikawa M, Sugawara A. Nephrotic range proteinuria as a strong risk factor for rapid renal function decline during pre-dialysis phase in type 2 diabetic patients with severely impaired renal function. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19:1037–1043. doi:10.1007/S10157-015-1094-2.
13. Demikhova N, Chernatska O, Mazur T, Bokova S, Rudenko T, Bumeister L, et al. Markers of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2018;17(2):319–322. doi:10.3329/bjms.v17i2.35894
14. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:516. doi:10.1111/BCP.12104.
15. Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P. Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep.* 2018; 3:1363–1372. doi:10.1016/J.EKIR.2018.07.020.
16. Greka A, Mundel P. Cell Biology and Pathology of Podocytes. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:299. doi:10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-020911-153238.
17. Somlo S, Mundel P. Getting a foothold in nephrotic syndrome. *Nat Gen.* 2000; 24:333–335. doi:10.1038/74139.
18. de Araújo L, Costa-Pessoa JM, de Ponte MC, Oliveira-Souza M. Sodium Oxalate-Induced Acute Kidney Injury Associated With Glomerular and Tubulointerstitial Damage in Rats. *Front Physiol.* 2020;11:1076. doi:10.3389/FPHYS.2020.01076.
19. Marangella M, Bagnis C, Bruno M, Petrarulo M, Gabella P, Linari F. Determinants of Oxalate Balance in Patients on Chronic Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1993;21:419–426. doi:10.1016/S0272-6386(12)80271-X.
20. Sim J, Lewis M. The size of a pilot study for a clinical trial should be calculated in relation to considerations of precision and efficiency. *J Clinical Epidemiol.* 2012;65:301–308. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2011.07.011.

21. *Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A.* G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39:175–191. doi:10.3758/BF03193146.
22. *Petreski T, Piko N, Ekart R, Hojs R, Bevc S.* Review on Inflammation Markers in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines.* 2021;9:1–16. doi:10.3390/BIMEDICINES9020182.
23. *Gregg LP, Tio MC, Li X, Adams-Huet B, de Lemos JA, Hedayati SS.* Association of Monocyte Chemoattractant Protein-1 with Death and Atherosclerotic Events in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2018;47:395–405. doi:10.1159/000488806.
24. *Jones SA, Fraser DJ, Fielding CA, Jones GW.* Interleukin-6 in renal disease and therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:564–574. doi:10.1093/NDT/GFU233.
25. *Huang MY, Chaturvedi LS, Koul S, Koul HK.* Oxalate stimulates IL-6 production in HK-2 cells, a line of human renal proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int.* 2005;68:497–503. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.00427.X.
26. *Stepanova N.* Role of Impaired Oxalate Homeostasis in Cardiovascular Disease in Patients with End-Stage Renal Disease: An Opinion Article. *Front in Pharmacol.* 2021;12:1351. doi:10.3389/fphar.2021.692429.
27. *Sagalevich AI, Vozianov SA, Juran BV, Kogut VV, Gaysenyuk FZ, Sergiychuk RV.* [Peculiarities of transcutaneous nephrolithotripsy in the patient's position lying on the back]. *Klin Khir.* 2016;(8):49–52. In Russian.
28. *Habibzadegah-Tari P, Byer K, Khan SR.* Oxalate induced expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in HK-2 cells involves reactive oxygen species. *Urol Res.* 2005;33:440–447. doi:10.1007/S00240-005-0505-3.



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

Ergün Parmaksız, Meral Meşe, Serap Yadigar, Kübra Aydın Bahat

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.04

Predictors of graft outcome in renal transplant recipients with antibody-mediated rejection

University of Health Sciences, Kartal Dr Lutfi Kirdar Training Hospital,
Istanbul, Turkey

Citation:

Parmaksız E, Meşe M, Yadigar S, Bahat KA. Predictors of graft outcome in renal transplant recipients with antibody-mediated rejection. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):28-35. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.04

Abstract. Active and chronic antibody-mediated rejection (ABMR) is a common cause of graft failure. Prognostic markers of this complication are not well defined. We aimed to find out the demographic, histopathological and clinical characteristics of transplant recipients who developed ABMR and evaluate the impact of these features, and anti-rejection treatment modalities on graft survival.

Methods. Thirty-two patients who developed ABMR (22 male; mean age 40.59 ± 12.52 years) were included in this study. Data were evaluated retrospectively and graft survival was analyzed. All transplant biopsies were evaluated according to Banff's 2013 classification.

Results. Among the 32 cases, 26 were transplanted from living donors. Mean serum creatinine at the time of biopsy was 1.99 ± 0.09 mg/dL. Proteinuria was 1566.06 ± 353.92 mg/day at the time of biopsy. The need for hemodialysis was significantly related with initial creatinine ($p = 0.003$); creatinine after three months ($p < 0.001$) and final creatinine ($p < 0.001$) as well as initial proteinuria ($p = 0.005$); proteinuria after three months ($p < 0.001$) and final proteinuria ($p < 0.001$). 6 cases showed diffuse C4d positivity, 26 cases showed focal C4d positivity. Five of 6 patients with diffuse C4d staining in renal biopsy were hemodialyzed at first and third months despite anti-rejection therapy ($p=0.029$ and 0.041 , respectively).

Mean survival time was 1654.67 ± 220.40 (95% CI 1222.68-2086.66) days for focal staining C4d cases and 366.16 ± 36.44 (95% CI 294.73-437.60) days for diffuse staining C4d cases. The difference was statistically significant ($p=0.012$). Two of the patients died, 15 experienced graft loss and 17 survived with functioning grafts. Mean survival time between anti-rejection treatment modalities showed no statistical significance ($p=0.15$).

Conclusions. Serum creatinine, proteinuria at the time of biopsy, diffuse peritubular C4d staining were significantly associated with graft survival. Early diagnosis is important to improve success in the treatment of ABMR and graft survival

Keywords: renal transplantation, antibody-mediated rejection, graft survival.

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

© Parmaksız E., Meşe M., Yadigar S., Bahat K. A., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Ergün Parmaksız: drergnprmkzs@hotmail.com

Article history:

Received January 12, 2021

Received in revised form

February 3, 2021

Accepted February 13, 2021



© Пармаксиз Е., Меше М., Ядігар С., Бахат К. А., 2021

УДК: 616.61-089.843-036.1

Ергюн Пармаксиз, Мерал Меше, Серап Ядігар, Кюбра Айдин Бахат

Предиктори виживаності ниркового трансплантату у реципієнтів з антитіло-опосередкованим відторгненням

Університет медичних наук, Навчальна лікарня ім. Доктора Лютфі Кірдар, Картал, Стамбул, Туреччина

Резюме. Активне та хронічне відторгнення, опосередковане антитілами (АОВ) є поширеною причиною відмови ниркового трансплантата. Прогностичні маркери відторгнення є нечітко визначеними. Поточне дослідження мало на меті визначити демографічні, гістопатологічні та клінічні характеристики реципієнтів з АОВ, та оцінити вплив цих ознак на виживання ниркового трансплантата.

Методи. До дослідження включено 32 реципієнти ниркового трансплантата, у яких розвинулася АОВ, з яких 22 чоловіки; середній вік $40,59 \pm 12,52$ років. Дані оцінювали ретроспективно та аналізували виживання трансплантата. Усі біопсії при трансплантації оцінювали за класифікацією Banff 2013 року.

Результати. Серед 32 включених у дослідження випадків було 26 трансплантацій від живого донора. Середній рівень креатиніну сироватки крові на момент біопсії становив $1,99 \pm 0,09$ мг/дл. Протеїнурія на момент біопсії становила $1566,06 \pm 353,92$ мг/добу. Необхідність гемодіалізу була значною мірою пов'язана з початковим креатиніном ($p = 0,003$); креатинін після трьох місяців ($p < 0,001$) та остаточний креатинін ($p < 0,001$), а також початкова протеїнурія ($p = 0,005$); протеїнурія через три місяці ($p < 0,001$) та остаточна протеїнурія ($p < 0,001$). 6 випадків показали дифузний позитив C4d, 26 випадків - фокальний c4d позитив. П'ятеро з 6 пацієнтів з дифузним забарвленням C4d при біопсії нирки були піддані гемодіалізу протягом першого та третього місяців, незважаючи на антивідторговуючу терапію ($p = 0,029$ та $0,041$ відповідно).

Середній час виживання становив $1654,67 \pm 220,40$ (95% ДІ 1222,68-2086,66) днів для випадків фокального фарбування C4d та $366,16 \pm 36,44$ (95% ДІ 294,73-437,60) днів для випадків дифузного фарбування C4d. Різниця була статистично значущою ($p = 0,012$). Двоє пацієнтів померли, 15 зазнали втрати трансплантата, а 17 вижили із функціонуючими трансплантатами. Середній час виживання між методами лікування проти відторгнення не показав статистичної значущості ($p = 0,15$).

Висновки. Креатинін сироватки крові, протеїнурія на момент біопсії, дифузне перитубулярне фарбування C4d були значною мірою пов'язані з виживанням трансплантата. Рання діагностика важлива для поліпшення успіху в лікуванні АМР та виживання трансплантата.

Ключові слова: трансплантація нирок, антитіло-опосередковане відторгнення, виживання трансплантата.

Introduction. Active and chronic antibody-mediated rejection (ABMR) is a common cause of graft failure. In previous reports, the incidence of ABMR has been defined to vary between 5.6% and 23%. ABMR frequently occurs as a reaction to donor HLA antigens and seldom to non-HLA antigens [1, 2].

ABMR's revised Banff 2017 classification specifies histological evidence of acute and chronic damage, recent antibody interaction with the vascular endothelium, and conditions associated with donor-specific antibodies (DSA) to human leukocyte (DSA) definitions as HLA or non-HLA antigens [3]. B cell and plasma cell activation lead to the production of DSAs that bind to HLA or non-HLA molecules expressed on endothelial cells in the renal allograft [4].

Active ABMR contributes to peritubular capillaritis, glomerulitis, and rapid decline in allograft function [4]. Chronic ABMR manifests histologically as transplant glomerulopathy and results in a progressive decline in kidney function [5].

The diagnosis of ABMR is based on three key criteria: (1) histological evidence of acute-chronic tissue damage, (2) evidence of antibody interaction with vascular endothelium (peritubular capillary C4d accumulation), and (3) determination of circulating DSAs [6].

Multiple studies have shown an association between peritubular c4d staining, DSA and pathological findings in patients with ABMR [7]. ABMR treatment after diagnosis is based on 2 basic mechanisms: (1) Suppression of B cells or plasma cells, (2) removal of donor-specific antibodies.

The study aim. In the current study, we aimed to find out the demographic, histopathological and clinical characteristics of transplant recipients who developed ABMR and to evaluate the impact of these features as well as anti-rejection treatment modalities on graft survival.

Ergün Parmaksız:
drergnprmksz@hotmail.com

Subjects and methods. Patients. The data from 306 kidney transplantations performed between January 2012 and June 2018 were retrospectively analysed; 32 recipients have been found to develop ABMR. The data from files of these patients were evaluated and demographic, histopathological and clinical characteristics were recorded.

Demographic data including age and gender, clinical data including the underlying etiology for chronic kidney disease, duration of dialysis, renal replacement therapy, laboratory data including serum creatinine, urinary protein, immunological characteristics and histopathological features of rejected kidney were recorded. The biopsies from transplanted organs were evaluated according to Banff's 2013 classification. PRA classes 1 and 2 were studied during diagnosis and in 3 months after treatment; DSA detection could not be performed due to financial problems. According to the protocol of our transplant center, all patients received induction therapy with anti-thymocyte globulin (ATG). As a standard immunosuppression regimen, 30 of the 32 patients were taking tacrolimus+mycophenolic acid derivative+prednisolone, two patients receiving tacrolimus+mycophenolic acid derivative. Treatments given after diagnosis of ABMR were analyzed retrospectively.

The local ethics committee approves the study.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed by Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) software. Quantitative data were expressed as mean values and standard deviations (mean \pm SD). Graft survival was evaluated by using Kaplan–Meier method, and Cox regression analysis was used for finding out independent factors. Chi-square and T-tests were used for the comparison of the 2 groups. A P-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. Demographic and clinical features. Among 306 kidney transplantations performed in our centre, 32 recipients have been found to develop ABMR (10.4 %). The study population consisted of 22 male and 10 female patients. The mean duration of renal replacement therapy (RRT) was 27.22 ± 18.62 months. The mean age at the time of diagnosis was 40.59 ± 12.52 (20–63) years. The majority of the patients ($n = 26$, 81.3 %) have been transplanted from living donors. Five female patients' past medical history was characterized by pregnancies, while 12 patients received a blood transfusion. The patients' demographic characteristics are shown in Table 1.

Table 1

The patients' demographic characteristics

Parameter	Patients
Mean age \pm SD (range) (year)	40.59 \pm 12.52 (20–63)
Male/female	22/10
Underlying disease	
Glomerulonephritis	7
DM	6
Hypertension	4
Polycystic kidney disease	3
Systemic lupus erythematosus	2
Undetected	10
Living/deceased donor (n-%)	26/6 (80.6/19.4)
Time on dialysis(month)	27.22 \pm 18.62

Laboratory data. Mean serum creatinine level was 1.99 ± 0.09 (1.36–3.70) mg/dL. Proteinuria was 1566.06 ± 353.92 mg/day at the time of biopsy. Laboratory and immunological parameters of the patients at the time of biopsy are given in Table 2.

Table 2

Laboratory and immunological parameters of the patients at the time of biopsy

	Initial	Week 1	Week 2	Month 3	Final
Creatinine (mg/dL)	1.99 \pm 0.09	2.01 \pm 0.11	2.13 \pm 0.15	2.49 \pm 0.24	3.58 \pm 0.44
Proteinuria (g/24 hours)	1566.06 \pm 353.92	1402.84 \pm 275.58	1618.15 \pm 300.37	2112.03 \pm 431.05	2190.37 \pm 398.30
PRA Class 1(%)	30.41 \pm 4.57			26.89 \pm 5.13	
PRA Class 2(%)	60.06 \pm 3.63			49.48 \pm 6.22	

Pre-transplant and at the moment of biopsy immunological characteristics are shown in Table 3.

Table 3

Pre-transplant and at the moment of biopsy immunological characteristics

Parameter	Patients
ABO (compatible/incompatible)	32/0
CDC CM (negative/positive)	32/0
T cell FC CM (negative/positive)	32/0
B cell FC CM (negative/positive)	32/0
PRA class 1 (negative/positive)	31/1
PRA class 2 (negative/positive)	30/2
HLA mismatches (mean/minimum-maximum) At time of biopsy	3.56 \pm 1.45 (0–6)
PRA class 1 (negative/positive)	11/21
PRA class 2 (negative/positive)	1/31

ABMR was diagnosed at a mean of 38.34 ± 29.23 (6-120) months post-transplantation. Half of the cases were diagnosed as active AMR ($n=16$); 7 of these cases were started hemodialysis in the first month (43.8 % of acute AMR cases). Of 16 chronic AMR cases, 6 cases (37.5 %) underwent hemodialysis at the first month after treatment. The difference between these two groups

was not statistically significant ($p = 0.71$). In the third month, 7 of 16 active AMR (43.8%) and 8 of chronic AMR cases (50.0 %) underwent hemodialysis. The difference between these two groups was not statistically significant ($p = 0.72$).

Histopathologic data. The histopathology of the allograft biopsy specimens with ABMR is shown in Table 4.

Table 4

The histopathology of the allograft biopsy specimens with AMR

Case	V	I	t	G	PTC	MVI	TG	C4d	IF	TA
1	0	2	2	2	2	4	0	Focal	0	0
2	0	0	0	2	1	3	3	Focal	2	2
3	0	2	1	2	1	3	0	Focal	0	0
4	0	2	1	2	1	3	2	Focal	1	1
5	0	0	0	2	2	4	3	Focal	2	1
6	1	1	1	3	3	6	0	Focal	0	0
7	1	0	0	2	2	4	0	Focal	0	0
8	0	0	0	1	3	4	2	Focal	0	0
9	0	1	1	2	1	3	1	Focal	0	0
10	0	2	1	1	3	4	0	Focal	1	0
11	0	3	2	3	3	6	1	Diffuse	0	1
12	0	1	1	3	3	6	0	Focal	0	0
13	0	1	1	2	2	4	3	Focal	0	0
14	0	1	1	2	1	3	1	Focal	0	0
15	0	0	0	2	2	4	3	Focal	0	0
16	1	1	1	2	2	4	2	Focal	1	1
17	0	2	1	1	3	4	0	Focal	1	0
18	0	0	1	2	1	3	1	Focal	0	1
19	0	2	1	2	2	4	2	Focal	3	2
20	1	1	0	2	3	5	0	Diffuse	1	0
21	0	2	1	2	2	4	3	Diffuse	0	0
22	1	2	2	2	2	4	0	Diffuse	0	0
23	1	0	0	3	3	6	3	Focal	0	0
24	3	3	2	3	1	4	0	Focal	1	1
25	0	1	1	2	2	4	2	Focal	1	1
26	1	0	0	2	2	4	0	Diffuse	0	0
27	0	3	2	1	3	4	2	Diffuse	0	0
28	2	0	0	2	3	5	0	Focal	0	0
29	0	2	1	3	3	6	1	Focal	1	1
30	0	1	1	2	2	4	2	Focal	0	1
31	0	1	1	2	1	3	0	Focal	0	0
32	0	0	0	2	2	4	2	Focal	0	0

C4d deposition in PTC was observed in all cases as either diffuse (6) or focal (26) staining.

No significant difference was determined in terms of graft survival when we divided our patients into two groups based on microvascular inflamma-

tion (MVI) score (patients with MVI score ≤ 3 and >3) ($p = 0.086$).

The frequency of dialysis need despite treatment at the third month did not differ between the transplant glomerulopathy (TG) group and the non-TG group ($p = 0.83$).

Therapeutic and clinical features. Anti-rejection treatment options received by ABMR patients and outcomes are demonstrated in Table 5.

Table 5

Anti-rejection treatments and outcomes received by AMR patients

Therapy after rejection	N (%)	Hemodialysis despite treatment after 1 month(N-%)	Hemodialysis despite treatment after 3 months(N-%)
Corticosteroids+Plasmapheresis+IVIG	8 (25)	4(30.8)	5(33.3)
Corticosteroids +IVIG+ Rituximab	13 (40.6)	3(23.1)	4(26.7)
Corticosteroids+Plasmapheresis+IVIG+Rituximab	11 (34.4)	6(46.2)	6(40.0)

As anti-rejection therapy, the patients have received one or more of the following: pulse steroid, intravenous immunoglobulin (IVIG), rituximab, plasmapheresis. After initiation of anti-rejection therapy, 13 (40.6%) patients were administered hemodialysis in 1 month and 15 (46.9) patients in the 3 months. Two patients (6.3%) were deceased.

Thirteen patients (61.9%) who were positive for PRA class 1 at the time of renal biopsy returned to hemodialysis despite anti-rejection treatment after one month ($p < 0.001$). All 15 cases who underwent hemodialysis in 3 months were positive for PRA class 1 ($p < 0.001$) and PRA class 2. Five of 6 patients with diffuse C4d staining in renal biopsy were hemodialyzed

at first and third months despite rejection therapy ($p = 0.029$ and 0.041 , respectively).

When we compared the groups with and without TG, the response to anti-rejection treatment was not significantly different ($p = 0.68$)

The need for hemodialysis was significantly related with initial creatinine ($p = 0.003$) level; creatinine after three months ($p < 0.001$) and final creatinine ($p < 0.001$) as well as initial proteinuria ($p = 0.005$); proteinuria after three months ($p < 0.001$) and final proteinuria($p < 0.001$).

Kaplan–Meier survival analyses based on anti-rejection treatment modalities and C4d staining are demonstrated in Fig. 1 and 2, respectively.

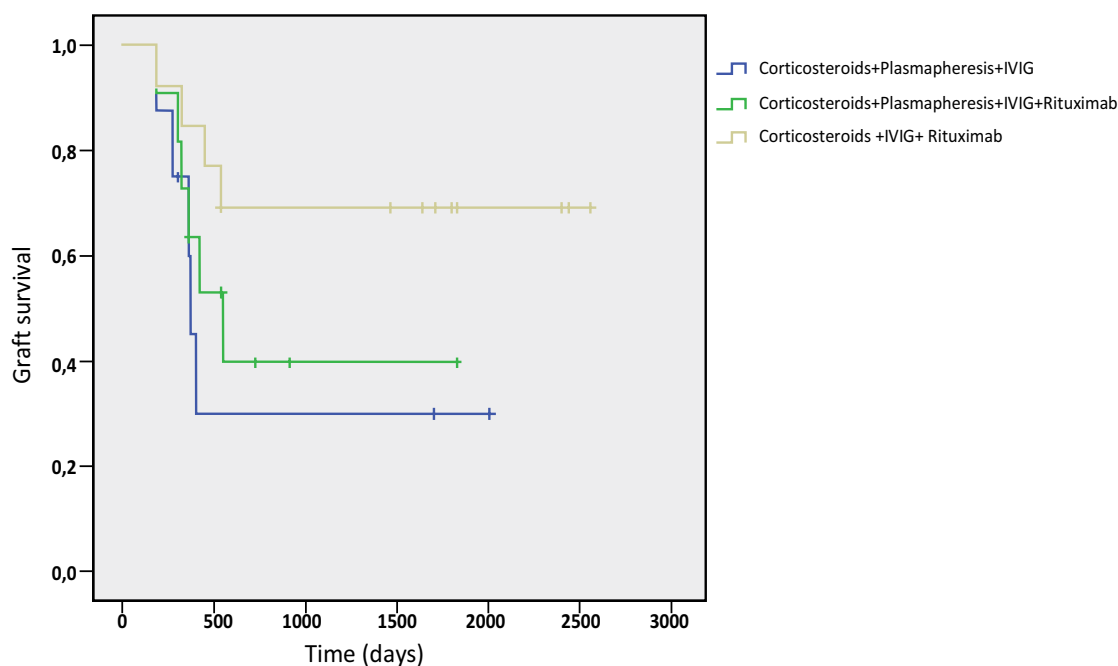


Fig. 1. Survival functions according to anti-rejection treatment

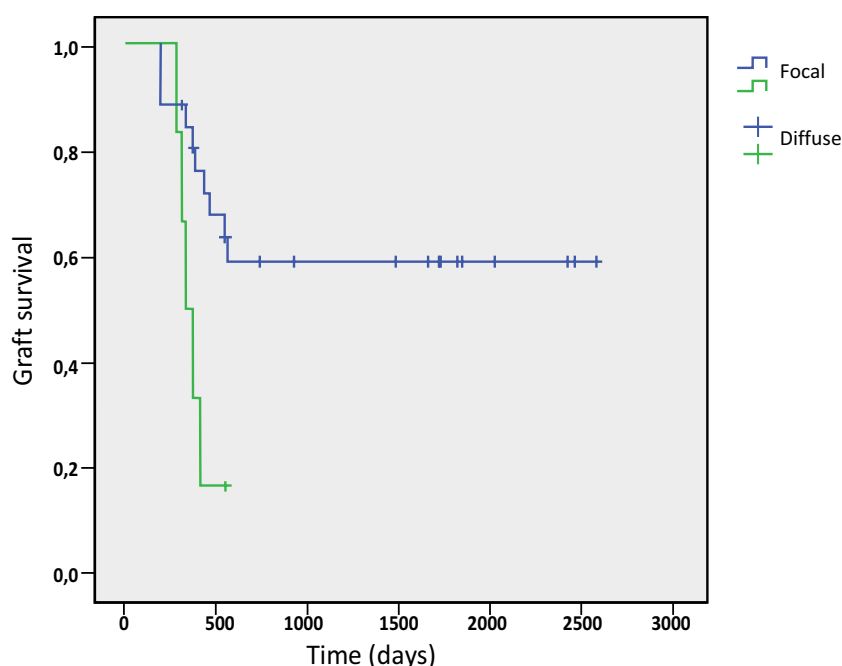


Fig. 2. Survival functions according to C4d staining

Mean survival time and SD values were 1654.67 ± 220.40 (95% CI 1222.68-2086.66) days for focal staining C4d cases and 366.16 ± 36.44 (95% CI 294.73-437.60) days for diffuse staining C4d cases. The difference was statistically significant ($p = 0.012$). Mean survival time concerning anti-rejection treatment modalities were as follows: 827.25 ± 294.59 (95% CI 249.84-1404.65) days for those who received corticosteroids, plasmapheresis, IVIG; 949.22 ± 234.80 (95% CI 489.00-1409.44) days for those who corticosteroids, plasmapheresis, IVIG and rituximab and 1883.46 ± 280.15 (95% CI 1068.49-1861.51) days for those who received corticosteroids, IVIG and rituximab. The difference between these three groups showed no statistical significance ($p = 0.15$).

By multivariate analyses, none of the covariates was found to have an independent impact on graft survival.

Discussion. Active and chronic antibody-mediated rejections are dangerous entities with significant effects on patient and graft survival. In our study, a statistically significant relationship was detected between creatinine, proteinuria, PRA percentage at the beginning of rejection and diffuse C4d staining in renal biopsy and graft survival. In our patients, the mean serum creatinine levels at the time of biopsy were 1.99 mg/dl. In previous studies, there are data on mean serum creatinine levels of 1.6–1.7 mg/dl (8-9).

Akagün et al studied 52 ABMR patients and found serum creatinine ratio to be 3.8 mg/dl at the time of biopsy [10]. An important finding in our study is a negative correlation between mean serum creatinine levels at the time of biopsy and graft survival. In line with our findings, Akagün et al also showed that serum creatinine levels at the time of biopsy were correlated with graft survival [10]. In our cohort, the mean serum cre-

atinine values were 2.49 ± 0.24 mg/dl in the third month of treatment. In the study conducted by Yılmaz et al, the mean blood creatinine value was 3.1 ± 1.4 at the last follow-up visit and mean proteinuria was 2300 (1300-3300) mg/day [11]. These results were in line with our results.

The mean time to diagnosis of rejection was 38.34 ± 29.23 months in our cases. In other words, it can be considered as late acute rejection. Consistent with our study, Akagün et al found the posttransplant ABMR diagnosis time as 34,5 months [10]. Yılmaz et al showed that the mean duration between transplantation and the development of ABMR was 31.9 ± 25.9 months [11]. However, any significant difference was not found in terms of graft survival between cases in which rejection occurred in the acute period and those in which it occurred in the chronic period ($p = 0.72$).

We have demonstrated that graft survival was significantly shorter in PRA-positive cases at biopsy time. That finding is consistent with another study which showed that graft function and high PRA levels during biopsy were predictors of graft loss [12]. The mean creatinine was 1.93 mg/dl in the group with focal C4d staining, whereas it was 2.23 mg/dl in the group with diffuse C4d staining.

Several studies on the association between graft survival and C4d staining have reported different results. The diffuse positivity of C4d in peritubular capillaries is known to be a poor prognostic factor [13]. We have demonstrated shorter graft survival in C4d positive cases, consistent with previous studies [13, 14].

When we divided our patients into two groups based on MVI (glomerulitis+peritubular capillaritis) score (MVI score ≤ 3 and >3), one recent mode of assessment in biopsies of renal transplant patients (15),

we have found no significant difference in terms of graft survival. Our results may not have reached statistical significance due to our low case numbers.

In a study involving 8 patients, Faguer et al have reported a 75% of graft survival rate over a 10-month follow-up period following plasmapheresis and rituximab treatment [8]. In another study, the graft survival rate in 569 days following administration of plasmapheresis and IVIG has been reported to be 81% [15]. In our study, there was no relationship between treatment modalities and graft survival.

In previous researches, IVIG therapy has generally been administered in combination with plasmapheresis and rituximab [8, 9].

Plasmapheresis was administered to 19 of 32 patients in our research, and IVIG to 32. However, in our study, there was no statistical significance among IVIG-containing treatment groups. Consistent with these results, treatment modalities specific ABMR must be administered.

The loss of graft due to AMR was found to be 15.3% in a study conducted by Yalçıntaş et al [16]. In another study, seven (50%) patients lost their grafts [11]. This ratio was 46.9% in our study. This may be due to the patient's late referral to the transplant unit for allograft biopsy, and may also be a feature of the destructive process of ABMR.

In a study published in 2007, the estimated patient survival was 99% and the graft survival was 80%

over an average follow-up period of 18 months [17]. In our study, despite the treatment, the loss of grafts was 46.9% in the mean follow-up period of 31 months. In our study, two patients (6.3%) died. The patient survival rate was 100% in the study conducted by Yılmaz et al [11]. In our study, the patient survival rate was 93.75 %.

There are several limitations of our study. First, our study was retrospective. Second, our study did not contain as many cases as to make clearer statistical comments. Third, the DSA cannot be studied due to financial problems.

Conclusions. ABMR had a significant and negative effect on graft survival. In our study, serum creatinine level, proteinuria at the time of biopsy, C4d staining adversely affected graft survival. Early diagnosis is important to improve success in the treatment of ABMR and graft survival. As a result, regular creatinine, proteinuria, PRA follow-up and rapid renal biopsy are recommended in case of possible rejection.

Authors' contributions.

Ergün Parmaksız: study concept and design, data analysis, manuscript writing and editing, research management;

Meral Meşe, Serap Yadigar & Kübra Aydın

Bahat: data collection and clinical data analysis, manuscript editing.

References:

1. Womer K, Rabb H. Immunologic Principles in Kidney Transplantation. In Comprehensive Clinical Nephrology. Elsevier Inc. 2010. p. 1119-1133 doi:10.1016/B978-0-323-05876-6.00096-4.
2. Nast CC, Cohen AH. Pathology of kidney transplantation. In Handbook of Kidney Transplantation. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2017. p. 311–329.
3. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. Am J Transplant. 2018;18(2):293-307. doi:10.1111/ajt.14625.
4. Farkash EA, Colvin RB. Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection. Nat Rev Nephrol. 2012;8(5):255-7. doi: 10.1038/nrneph.2012.61.
5. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Endothelial injury in renal antibody-mediated allograft rejection: a schematic view based on pathogenesis. Transplantation. 2013;95(9):1073-83. doi: 10.1097/TP.0b013e31827e6b45.
6. Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. Transplant Rev (Orlando). 2009;23(1):34-46. doi:10.1016/j.trre.2008.08.004.
7. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, Amiot BP, Gloor JM, Gores GJ, Stegall MD. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. Am J Transplant. 2009;9(1):201-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02461.x.
8. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. Transplantation. 2007;83(9):1277-80. doi:10.1097/01.tp.0000261113.30757.d1.
9. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. Transplantation. 2000;70(6):887-95. doi:10.1097/00007890-200009270-00006.

10. Akagun T, Yazici H, Caliskan Y, Ozluk Y, Sahin S, Turkmen A, et al. The effect of histopathologic and clinical features on allograft survival in renal transplant patients with antibody-mediated rejection. *Ren Fail.* 2017;39(1):19-25. doi:10.1080/0886022X.2016.1244073.
11. Yilmaz VT, Suleymanlar G, Koksoy S, Ulger BV, Ozdem S, Akbas H, et al. Therapy Modalities for Antibody Mediated Rejection in Renal Transplant Patients. *J Invest Surg.* 2016;29(5):282-8. doi:10.3109/08941939.2016.1154626.
12. Carpio VN, Rech C, Eickhoff EI, Pegas KL, Edelweiss MI, Gon alves LF, Manfro RC, Veronese FV. Clinical and pathological correlations of C4d immunostaining and its influence on the outcome of kidney transplant recipients. *J Bras Nefrol.* 2011;33(3):329-37. doi:10.1590/s0101-28002011000300009.
13. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1046-56. doi:10.1681/ASN.2007010073.
14. Lederer SR, Kluth-Pepper B, Schneeberger H, Albert E, Land W, Feucht HE. Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney Int.* 2001;59(1):334-41. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00495.x.
15. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation.* 2003;75(9):1490-5. doi:10.1097/01.TP.0000060252.57111.AC.
16. Yalcintas A, Sayin B, Turgut D, Atay G, Colak T, Haberal M. Risk Factors of Antibody-Mediated Rejection and Predictors of Outcome in Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2020;18(Suppl 1):29-31. doi: 10.6002/ect.TOND-TDTD2019.O1.
17. Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16(5):625-33. doi: 10.1517/13543784.16.5.625.



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. O. Dudar¹, E. K. Krasjuk², Y. I. Honchar¹, O. M. Loboda¹,
I. M. Shifris¹, V. F. Krot¹, V. M. Savchuk²

doi : 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.05

The use of epoetin alfa biosimilar in the anemia management in hemodialysis patients

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²MNE «Kyiv City Center of nephrology and dialysis», Kyiv, Ukraine

Citation:

Dudar I, Krasjuk E, Honchar Yu, Loboda M, Shifris I, Krot V, Savchuk V. The use of epoetin alfa biosimilar in the anemia management in hemodialysis patients. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):36-43. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.05.

Abstract. The present study aimed to evaluate the efficacy and safety of EMAVAIL (epoetin alfa) in the correction of anemia in hemodialysis patients.

Methods. A total of 36 patients undergoing regular hemodialysis were enrolled in this prospective study. Among the patients were 19 (53%) men and 17 (47%) women with severe anemia (hemoglobin (Hb) level ≤ 90 g/L). The mean patients' age was 48.41 ± 1.82 years, an average dialysis vintage consisted of 42.38 ± 10.41 months. All the patients had thrice-weekly hemodialysis sessions, with a mean duration of 12.6 ± 0.51 hours per week and Kt/V 1.27 ± 0.08 . All the patients were treated with biosimilar of epoetin alfa EMAVAIL intravenously three times a week in adjustable doses. The follow-up period was 56 days.

Results. At the study entry, the mean Hb level in hemodialysis patients was 81.7 ± 0.93 g/L. In 56 days of anemia treatment, the concentration of Hb increased to 109.17 ± 1.75 g/L. Eventually, 32 (89%) patients achieved the target Hb level (110 g/L); 6 (17%) patients had adverse events (mild hypertension). There were no serious adverse events.

Conclusions. EMAVAIL is an effective and safe epoetin alfa biosimilar for anemia management in hemodialysis patients.

Article history:

Received February 26, 2021

Received in revised form
June 27, 2021

Accepted June 28, 2021

Key words: chronic kidney disease, anemia, hemodialysis, epoetin alfa, hemoglobin.

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

© Dudar I., Krasjuk E., Honchar Yu., Loboda M., Shifris I.,
Krot V., Savchuk V., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Iryna Dudar: irina_d@ukr.net



© Дудар І. О., Красюк Е. К., Гончар Ю. І., Лобода О. М., Шіфріс І. М., Крот В. Ф., Савчук В. М., 2021

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.155.194]-08

І. О. Дудар¹, Е. К. Красюк², Ю. І. Гончар¹, О. М. Лобода¹,
І. М. Шіфріс¹, В. Ф. Крот¹, В. М. Савчук²

Застосування біоаналогу епоетину альфа для корекції анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок ВД стадії, які лікуються методом гемодіалізу

¹ ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

² КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу»

Резюме. Метою роботи була оцінка ефективності та безпеки препарату EMAVAIL (епоетин альфа) у корекції анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок ВД стадії, які лікуються методом гемодіалізу.

Матеріали та методи. У поточне проспективне дослідження включено 36 пацієнтів, які лікуються гемодіалізом та анемією з рівнем гемоглобіну ≤ 90 г/л. Серед включених пацієнтів було 19 (53%) чоловіків та 17 (47%) жінок з середнім віком $48,41 \pm 1,82$ років, середня тривалість лікування гемодіалізом склала $42,38 \pm 10,41$ місяця. Усі пацієнти отримували гемодіаліз 3 рази на тиждень; середня тривалість діалітичної терапії становила $12,6 \pm 0,51$ годин на тиждень, середнє Кt/V $1,27 \pm 0,08$. Усі пацієнти отримували EMAVAIL внутрішньовенно три рази на тиждень відповідно до інструкції виробника. Тривалість лікування склала 56 днів.

Результати. Середній рівень гемоглобіну пацієнтів на момент включення у дослідження становив $81,70 \pm 0,93$ г/л, через 56 днів лікування збільшився до $109,17 \pm 1,75$ г/л. 32 (89%) пацієнтів досягли цільового рівня гемоглобіну (110 г/л); 6 (17%) хворих мали побічні ефекти у вигляді помірної гіпертензії. Серйозних небажаних явищ не було.

Висновок. EMAVAIL є ефективним і безпечним біоаналогом епоетину альфа у корекції анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок ВД стадії, які лікуються методом гемодіалізу.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, анемія, гемодіаліз, епоетин альфа, гемоглобін, цільовий рівень

Вступ. Анемія є звичайним наслідком хронічної хвороби нирок (ХХН), її розповсюдженість зростає відповідно стадії ХХН та складає при ХХН ВД понад 90%. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) діагноз анемії встановлюється за концентрації гемоглобіну (Hb) у крові <12 г / дл для невагітних дорослих жінок і <13 г / дл для дорослих чоловіків [1]. Важка форма анемії (гемоглобін <90 г / л) у пацієнтів, які лікуються діалізом, асоціюється зі збільшенням ризику смертності, розвитком кардіо-васкулярних та інфекційних подій, когнітивними розладами, погіршенням якості життя, порушенням фізичного функціонування, депресією [2].

Розвиток анемії у пацієнтів з ХХН взагалі та у діалітичних пацієнтів зокрема зумовлюється багатьма факторами, однак основним є зменшення продукції нирками ендogenous еритропоетину, відповідального за стимуляцію проліферації та диференціації еритроїдних клітин в зрілі еритроцити.

Революційним наприкінці 1980-х років стало запровадження у лікуванні анемії епоетину

альфа, розробленого компанією "Amgen". Цей та пов'язані з ним еритропоетичні стимулюючі засоби (ЕСЗ), що були розроблені згодом, принесли велику користь пацієнтам, усунувши виснажливі симптоми тяжкої анемії та звільнивши їх від необхідності переливання крові та пов'язаними з ним ускладненнями (вторинне перевантаження заліза, інфекції та сенсibiлізація, що перешкоджає трансплантації). Ефективна корекція анемії безпосередньо знижує захворюваність і смертність хворих, головним чином за рахунок серцево-судинних та інфекційних ускладнень, поліпшує якість життя, підвищує працездатність, збільшує переносимість фізичних навантажень, поліпшує когнітивну та статеву функції [3, 4].

Висока ефективність ЕСЗ при лікуванні анемії заговорила стрімке зростання їх використання протягом минулих років і ця тенденція, на думку спеціалістів, найближчі роки збережеться. Необхідність застосування ЕСЗ на цей час є беззаперечною, а епоетин альфа, хоча був першим з цієї групи препаратів, залишається найбільш поширеним [5].

За даними «Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2019 рік» в Україні ЕСЗ отримували 70,6% пацієнтів, які лікувались програмним гемодіалізом та гемодіалізацією. Кількість цих хворих зросла з 3405 в 2013 р. до 7869 в 2019 р., тобто на 61% [6, 7].

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

Останні роки у зв'язку із закінченням терміну патентного захисту оригінальних препаратів збільшується кількість біоаналогів епоетину. Дані ряду досліджень демонструють, що біоподібні ЕСЗ є такими ж ефективними та безпечними, як і оригінальні ЕСЗ. Поряд з цим, враховуючи низьку ціну та доступність, вони мають вагомні переваги та заслуговують на більш широке застосування в практиці, що дозволяє заощаджувати значні кошти [8].

Метою дослідження була оцінка ефективності та переносимості біоаналога епоетину альфа ЕМАВАІЛ у корекції анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок VД стадії, які лікуються методом гемодіалізу.

Пацієнти та методи. Робота виконана з дотриманням правил 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 участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009 р.).

Включення пацієнтів до дослідження відбувалось після підписання Інформованої згоди на підставі критеріїв включення/виключення.

Критерії включення пацієнтів:

- пацієнти з ХХН VД ст. обох статей віком від 18 до 65 років, які лікуються гемодіалізом понад 3 місяці;

- рівень Hb ≤ 90 г/л,;
- підписана Інформована згода пацієнта на участь у дослідженні;
- для жінок репродуктивного віку - негативний тест на вагітність.

Критерії виключення:

- відома гіперчутливість до досліджуваного препарату;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія;
- плановані хірургічні втручання;
- тромбоцитоз, підвищений ризик розвитку тромбозу;
- важка патологія судин (в т.ч. коронарних, церебральних, периферичних);
- інфаркт міокарду або гостре порушення мозкового кровообігу, перенесені менш, ніж за 6 місяців до скринінгового візиту;
- вагітність, лактація;
- прийом препаратів еритропоетину менш, ніж за 4 тижні до скринінгового візиту.

Лабораторне, клінічне обстеження та спостереження проводилось згідно уніфікованих клінічних протоколів «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: проведення інтермітуючого гемодіалізу», «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією».

Проспективний дизайн дослідження представлено на рис. 1; частоту та об'єм моніторингу подано у Табл. 1.

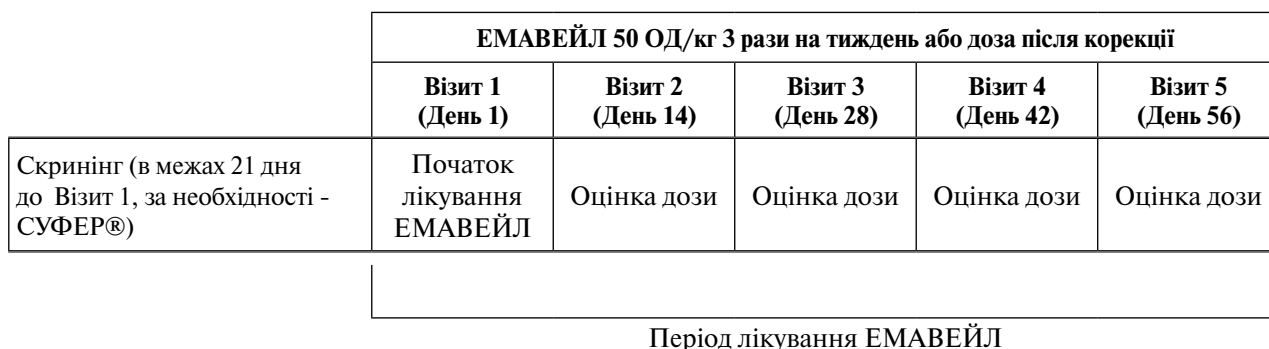


Рис. 1. Дизайн дослідження

Таблиця 1

Частота та об'єм обстеження включених у дослідження пацієнтів

	Скринінг	Візит 1, 2, 3, 4	Візит 5
Отримання письмової інформованої згоди	С		
Анамнез	С		
Об'єктивне обстеження	С	Х	Х
ЕКГ	С		Х

Продовження таблиці 1

	Скринінг	Візит 1, 2, 3, 4	Візит 5
Лабораторні дослідження:			
гемоглобін крові		X	
загальний аналіз крові	C		X
б / х аналіз крові	C		X
показники обміну заліза	X		
концентрація віт.В12, фолієвої кислоти	X		X
Для жінок репродуктивного віку - тест на вагітність	C		
Реєстрація побічних явищ / реакцій		X	X
Оцінка ефективності та переносимості			X

Перед призначенням еритропоєтину хворим з показниками НСТ (насичення трансферину сироватки) $\leq 30\%$ та/або ферити ≤ 500 нг/мл була проведена терапія навантаження: 600 мг елементарного заліза в/в протягом 2-х тижнів. Пацієнти отримували препарат СУФЕР® (заліза (III)-гідроксид сахарозний комплекс), розчин для ін'єкцій 20 мг/мл 5 мл, виробництва ТОВ "Юрія-Фарм" (Україна).

Сумарна коригуюча доза препарату визначалася відповідно до рекомендацій виробника за формулою:

Загальний дефіцит заліза (мг) = маса тіла (кг) • (нормальний рівень Нб (г/л) - рівень Нб пацієнта (г/л)) • 0,24 + депоноване залізо (мг).

Нормальний рівень Нб - 150 г / л, кількість депонованого заліза - 500 мг. Коефіцієнт $0,24 = 0,0034 \cdot 0,07 \cdot 1000$ (вміст заліза в Нб = 0,34%, об'єм крові = 7% маси тіла, коефіцієнт $1000 =$ переклад «г» в «мг»).

Перед першою крапельною інфузією проводили тест-дозу: вводили 20 мг заліза протягом 15 хв. При відсутності протягом 60 хвилин небажаних явищ вводили з рекомендованою швидкістю частину розчину, що залишилася.

Препарат вводився крапельно 3 рази на тиждень в дозі 200 мг з дотриманням рекомендацій виробника (препарат СУФЕР® розводили в 0,9% розчині NaCl у співвідношенні 1:20 та вводили у венозну діалізну магістраль протягом щонайменше 30 хв.).

Лікарський засіб ЕМАВЕЙЛ (епоедин-альфа), розчин для ін'єкцій виробництва Шеньян Саншайн Фармасьютікал Ко, Лтд. / Shanyang Sunshine Pharmaceutical Co. Ltd., призначався внутрішньовенно після сесії гемодіалізу у дозі 50 ОД/кг 3 рази на тиждень. Курс лікування – 8 тижнів.

Корекція дози еритропоєтину здійснювалась за наступним алгоритмом:

Гемоглобін підвищується від 10 до 20 г/л за 4 тижні - доза не змінюється до досягнення цільового значення;

Знижена відповідь на препарат (швидкість приросту гемоглобіну менше 10 г/л за 4 тижні) - підвищення тижневої дози на 50%.

Підвищена відповідь на препарат (швидкість приросту гемоглобіну більше 10 г/л за 2 тижні) - зменшення тижневої дози на 50%.

Ефективність лікування оцінювалась за:

- досягненням цільового рівня Нб в процесі 8-тижневої терапії,
- рівнем Нб після 8-тижневої терапії,
- тривалістю терапії до досягнення цільового значення Нб,
- середньою дозою еритропоєтину до досягнення цільового значення Нб.

Складові оцінки ефективності та переносимості ЕМАВЕЙЛ подано у Табл. 2, 3.

Таблиця 2

Оцінка ефективності лікування ЕМАВЕЙЛ

Препарат ефективний	При 8-тижневому лікуванні досягнуто цільове значення Нб >100 г/л та рівень Нб підтримується в межах 100-120 г/л
Препарат неефективний	При 8-тижневому лікуванні не досягнуто цільове значення Нб

Таблиця 3

Оцінка переносимості ЕМАВЕЙЛ

Добра	При об'єктивному та/або лабораторному обстеженні не виявлені патологічні зміни або клінічно значимі відхилення та/або пацієнт не вказує на прояви побічних реакцій.
Задовільна	При об'єктивному та/або лабораторному обстеженні в динаміці виявлені зміни або клінічно значимі відхилення, котрі мають тимчасовий характер та не потребують зміни схеми лікування досліджуваним препаратом та/або пацієнт не вказує на прояви незначних побічних реакцій, що не призводять до серйозних проблем та не потребують відміни препарату.
Незадовільна	При об'єктивному та/або лабораторному обстеженні в динаміці виявлені зміни або клінічно значимі відхилення, котрі потребують відміни препарату та проведення додаткових заходів та/або пацієнт вказує на прояви побічних реакцій, що мають значний негативний вплив на його стан, потребують відміни препарату та застосування додаткових заходів.

Результати. Характеристика включених у дослідження пацієнтів подана у Таблиці 4.

Таблиця 4

Загальна характеристика включених у дослідження пацієнтів

Вік (років)	48,41±1,82
Причини ХХН	
Хронічний гломерулонефрит (n, %)	23 (64)
Полікістоз нирок	7 (19)
Хронічний пієлонефрит	3 (8)
Цукровий діабет	3 (8)
Тривалість лікування ГД (міс.)	42,38±10,41
Годин гемодіалізу на тиждень	12,6±0,51
Kt/V	1,27±0,08
Індекс маси тіла (кг/м ²)	2,41±4,35
Систолічний АТ (мм рт. ст.)	136,89±2,83
Діастолічний АТ (мм рт. ст.)	82,97±1,22
Частота серцевих скорочень за хвилину	81,41±0,92
Гемоглобін (г/л)	81,70±0,93
Тромбоцити (10 ⁹ /л)	216,59±5,37
Альбумін (г/л)	40,73±1,02
Феритин (нг/мл)	395,85±132,46
% насичення трансферину	36,25±5,17

Усі 36 пацієнтів пройшли повний 56-денний курс лікування. Середня тижнева доза ЕМАВЕЙЛ на початку лікування склала 150,48±1,73 МО/кг.

Протягом курсу лікування цільове значення рівня Нб було досягнуто у 32 (89%) хворих. У

4 (11%) пацієнтів рівень гемоглобіну не досяг цільового значення. Динаміка відсотку пацієнтів, які досягли цільовий рівень Нб протягом періоду спостереження подана на рис. 2.

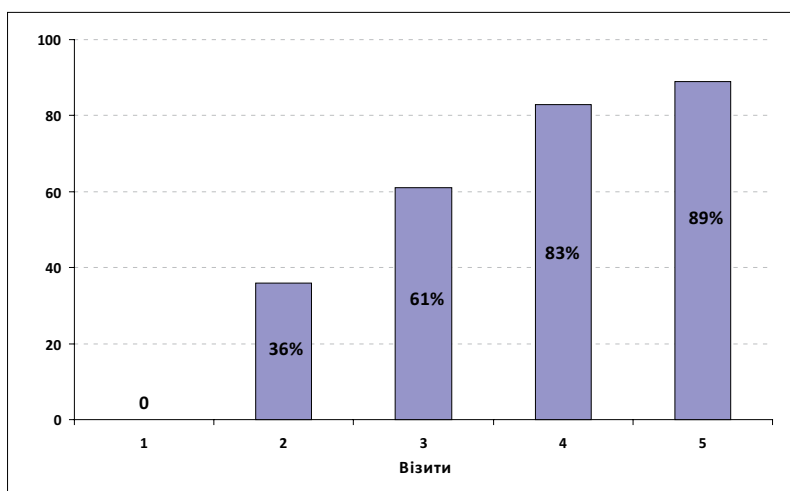


Рис. 2. Динаміка досягнення цільового рівня Нб протягом 56 денного періоду спостереження та лікування.

На рис. 3 представлена динаміка рівня гемоглобіну крові хворих протягом періоду лікування.

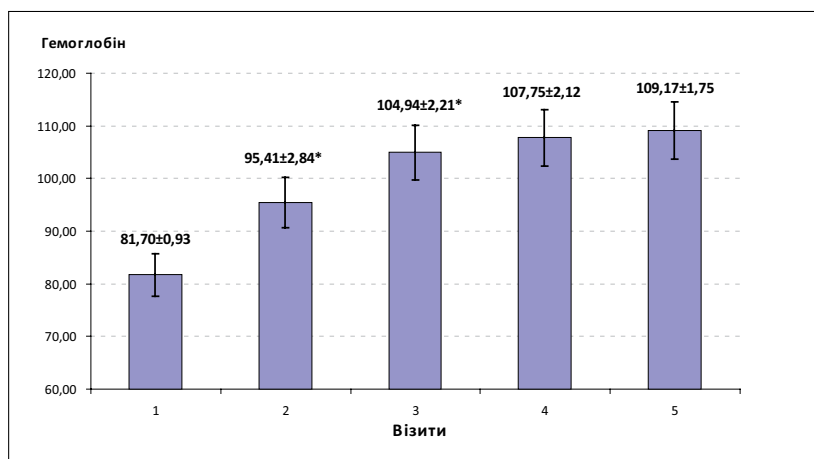


Рис. 3 Динаміка рівня гемоглобіну крові хворих протягом періоду лікування

Примітка: * - достовірна різниця у порівнянні з даними попереднього візиту ($p < 0,05$)

Протягом 56-денного курсу лікування рівень Нб крові збільшився з $81,70 \pm 0,93$ г/л до $109,17 \pm 1,75$ г/л ($p < 0,001$), тобто на $27,47$ г/л, що складає $33,62\%$ від вихідного рівня.

Середня тривалість терапії до досягнення цільового рівня Нб склала $28,44 \pm 2,63$ днів. Середня тижнева доза ЕМАВЕЙЛ у період корекції склала $132,18 \pm 4,81$ МО/кг.

Динаміка тижневої дози ЕМАВЕЙЛ у пацієнтів, які досягли цільового рівня Нб крові протягом курсу лікування подана на рис. 4.

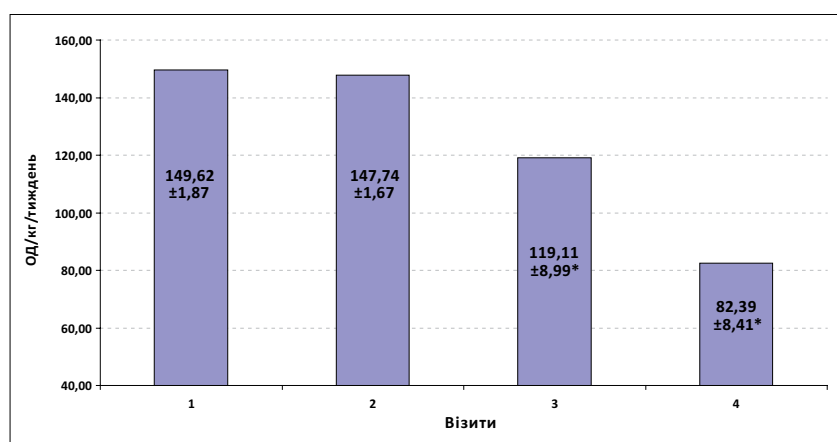


Рис. 4. Динаміка тижневої дози ЕМАВЕЙЛ у пацієнтів, які досягли цільового рівня Нб протягом курсу лікування.

Примітка: * - достовірна різниця в порівнянні з даними попереднього візиту ($p < 0,05$)

Аналіз переносимості препарату продемонстрував наступне. Добре переносили препарат 30 хворих (83%). Задовільна переносимість констатована у 6 пацієнтів (17%). Відмічено поглиблення гіпертензії, котре не потребувало відміни препарату ЕМАВЕЙЛ та корегувалось збільшенням дози антигіпертензивних лікарських засобів. Рівень тромбоцитів крові протягом курсу лікування достовірно не змінився ($214,17 \pm 6,29$ проти $221,36 \pm 2,99$, $p > 0,05$). Інші лабораторні показники та показники вітальних функцій, що підлягали контролю, також достовірно не змінювались.

Обговорення. Незважаючи на великі досягнення в лікуванні хронічної хвороби нирок за останні десятиріччя, анемія продовжує залишатися актуальною проблемою в лікуванні діалітичних пацієнтів. Застосування біоаналогів еритропоєтинів дозволяє ефективно корегувати анемію, разом з тим є дешевшим порівняно з використанням оригінальних препаратів.

В нашому дослідженні застосування біоаналогу епоєтину альфа ЕМАВЕЙЛ дозволило досягнути цільового значення рівня Hb у 89% хворих. Це відповідає даним, отриманим в популяційному дослідженні в Італії [8] про високу, порівняну з оригінальними епоєтинами, ефективність біоаналогів.

Середня тривалість терапії до досягнення цільового рівня Hb склала $28,44 \pm 2,63$ днів. А середня тижнева доза ЕМАВЕЙЛ на початку лікування склала $150,48 \pm 1,73$ МО/кг, а в у період корекції склала $132,18 \pm 4,81$ МО/кг. Отримані дані співпадають з опублікованими даними попередніх досліджень, котрі демонструють, що середня початкова тижнева доза епоєтину альфа була приблизно на 40% вище, ніж кінцева тижнева доза [9].

У представленому дослідженні небажані явища, пов'язані безпосередньо з препаратом, реєструвались вкрай рідко. Найбільш часто відмічено поглиблення гіпертензії, котре не потребувало відміни препарату ЕМАВЕЙЛ та корегувалось збільшенням дози антигіпертензивних лікарських засо-

бів. Добре переносили препарат 30 хворих (83%). Задовільна переносимість констатована у 6 пацієнтів (17%). Рівень тромбоцитів крові протягом курсу лікування достовірно не змінився ($214,17 \pm 6,29$ проти $221,36 \pm 2,99$, $p > 0,05$). Інші лабораторні показники та показники вітальних функцій, що підлягали контролю, також достовірно не змінювались. За даними попередніх досліджень гіпертензія, що обумовлюється епоєтином, являється найбільш поширеним побічним явищем, констатується у 10-30% гемодіалітичних хворих, котрі отримують епоєтин, та може мати тяжкий перебіг [10, 11]. Отже, частота побічних явищ за умов використання біоаналогу епоєтину альфа ЕМАВЕЙЛ не перевищувала показники, отримані в попередніх дослідженнях з ефективності та безпеки застосування епоєтинів.

Висновки. Таким чином, ЕМАВЕЙЛ (епоєтин-альфа), розчин для ін'єкцій виробництва Shanyang Sunshine Pharmaceutical Co. Ltd., є ефективним та безпечним засобом корекції анемії у хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються методом гемодіалізу. Застосування ЕМАВЕЙЛ дозволяє досягти цільового рівня Hb у 89% хворих. Препарат добре переносився 83% хворих. У 17% пацієнтів констатоване помірне посилення артеріальної гіпертензії, яке не потребувало зміни схеми лікування. Серйозні побічні явища не відмічені.

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

Інформація про внесок кожного учасника:

І.О. Дудар: концепція та дизайн дослідження;

Е. К. Красюк: оформлення тексту роботи;

Ю.І. Гончар: концепція та дизайн дослідження;

О.М. Лобода: аналіз отриманих даних;

І.М. Шіфріс: оформлення тексту роботи;

В.Ф. Крот: оформлення тексту роботи;

В. М. Савчук: аналіз отриманих даних.

Література (References):

1. WHO. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, Switzerland: WHO; 2011. Available from: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
2. Palaka E, Grandy S, van Haalen H, McEwan P, Darlington O. The Impact of CKD Anaemia on Patients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes—A Systematic Literature Review. *Int J Nephrol* 2020 Jul 1;2020:7692376. doi: 10.1155/2020/7692376.
3. Hörl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013 May;9(5):291-301. doi: 10.1038/nrneph.2013.21.
4. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Evans C, Wan S, Gitlin M, Agodoa IL. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jun;27(6):2418-25. doi: 10.1093/ndt/gfr697.
5. Kamyar Kalantar-Zadeh. History of Erythropoiesis-Stimulating Agents, the Development of Biosimilars, and the Future of Anemia Treatment in Nephrology. *Am J Nephrol*. 2017;45:235-247 doi: 10.1159/000455387.

6. *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].
7. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok : 2013 rik / uklad. N. I. Kozliuk, S. S. Nikolaienko, M. V. Kulyzkyi ; Derzhavna ustanova „Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy”. Kyiv; 2014. 200 s. [In Ukrainian].
8. *Trotta F, Belleudi V, Fusco D, et al.* Comparative effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agents (biosimilars vs originators) in clinical practice: a population-based cohort study in Italy. *BMJ Open*. 2017; 7(3): e011637. Published online 2017 Mar 10. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011637.
9. *Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M.* Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: A meta-analysis. *Kidney Int*. 2004 Mar;65(3):757-67. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00450.x.
10. *Krapf R, Hulter HN.* Arterial Hypertension Induced by Erythropoietin and Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;4(2):470-80. doi: 10.2215/CJN.05040908.
11. *Mary S Lee, John S Lee, Jong Y Lee.* Prevention of Erythropoietin-Associated Hypertension. *Hypertension*. 2007 Aug;50(2):439-45. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090423.



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

**Andriy Sahalevych, Roman Sergiychuk, Vladislav Ozhohin,
Olexandr Vozianov, Andriy Khrapchuk, Yaroslav Dubovyi,
Olexandr Frolov**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.06

Mini-percutaneous nephrolithotomy in surgery of nephrolithiasis

Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Citation:

Sahalevych A, Sergiychuk R, Ozhohin V, Vozianov O, Khrapchuk A, Dubovyi Ya, Frolov O. Mini-percutaneous nephrolithotomy in surgery of nephrolithiasis. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):44-52. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.06

Abstract. The present study aimed to assess the effectiveness and safety of mini-percutaneous nephrolithotomy (mPNL) in comparison with standard percutaneous nephrolithotomy (sPNL) for the treatment of complex nephrolithiasis.

Methods. During the period from 2012 to 2020, 1021 patients with solitary (10.0–30.0 mm), staghorn and multiple renal calculi were retrospectively divided into two groups: sPNL (500 patients) and mPNL (521 patients). The groups were compared by the stone-free rate (% SFR), the duration of the surgery, complications and hospital stay.

Results. sPNL and mPNL were highly effective procedures for the treatment of nephrolithiasis. The mPNL group had longer operative times (81.0 ± 15.5 vs 69.1 ± 13.9 min, $p < 0.001$) and higher frequency tubeless/totally tubeless procedures (41.1 vs 6.8%, $p < 0.001$). mPNL showed a higher SFR (96.4 vs 91.8%, $p = 0.002$ in patients with complete staghorn (90.1 vs 77.3%, $p < 0.05$) and multiple kidney stones (89.5 vs 70.8%, $p = 0.03$). Postoperative decrease in hemoglobin was lower in mPNL group 1.1 ± 0.34 vs 2.1 ± 0.26 g/dl ($p < 0.001$). The incidence rate of urinary tract infections and postoperative hospital stay was lower in the mPNL group: 7.3 vs 13.2%, $p = 0.03$ and 1.9 ± 0.6 vs 4.3 ± 2.4 days, $p < 0.001$.

Conclusions. MPNL is a safe and effective treatment for patients with complex renal stones with an improved stone-free rate and lower complication rate and shorter hospital stay. Smaller diameter tract in mPNL procedures was associated with a longer duration of surgery.

Key words: nephrolithiasis, standard percutaneous nephrolithotomy, mini-percutaneous nephrolithotomy.

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

© Sahalevych A., Sergiychuk R., Ozhohin V., Vozianov O., Khrapchuk A., Dubovyi Ya., Frolov O., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Andriy Sahalevych: sagalevich260570@gmail.com



Article history:

Received July 15, 2021

Received in revised form

July 27, 2021

Accepted August 07, 2021

© Сагалевиц А. І., Сергійчук Р. В., Ожогін В. В., Возіанов О. С., Храпчук А. Ю.,
Дубовий Я. О., Фролов. О. С., 2021

УДК 616.62-003.7-072.1-089.81

А. І. Сагалевиц, Р. В. Сергійчук, В. В. Ожогін, О. С. Возіанов,
А. Ю. Храпчук, Я. О. Дубовий, О. С. Фролов

Міні-перкутанна нефролітотрипсія в хірургії нефролітіазу

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

Резюме. Метою роботи було оцінити ефективність та безпеку виконання міні-перкутаної нефролітотрипсії (міні-ПНЛ) у порівнянні зі стандартною черезшкірною нефролітотрипсією (ПНЛ) при лікуванні нефролітіазу.

Матеріали та методи. У представленому ретроспективному дослідженні проаналізовано результати лікування 1021 пацієнта з коралоподібними та множинними каменями нирок (10-30мм) за період з 2012 по 2020 роки. Хворі були розділені на 2 групи: ПНЛ (500) та міні-ПНЛ (521). Результати лікування в обох групах порівнювались між собою за такими показниками: стан вільний від камення (SFR), тривалість операції, наявність ускладнень та кількість післяопераційного ліжка-дня.

Результати. Обидві методики є високоефективними в хірургічному лікуванні нефролітіазу. При цьому тривалість операції міні-ПНЛ була більшою ($81,0 \pm 15,5$ проти $69,1 \pm 13,9$ хв, $p < 0,001$) та частіше закінчувалась за бездренажними методиками ($41,1$ проти $6,8\%$, $p < 0,001$). При міні-ПНЛ показник SFR був вищим ($96,4$ проти $91,8\%$, $p = 0,002$ при лікуванні коралоподібного нефролітіазу ($90,1$ проти $77,3\%$, $p < 0,05$) та множинному нефролітіазі ($89,5$ проти $70,8\%$, $p = 0,03$). Післяопераційне падіння рівня гемоглобіну було меншим у групі міні-ПНЛ $1,1 \pm 0,34$ проти $2,1 \pm 0,26$ г/дл ($p < 0,001$). Частота інфекційних ускладнень та тривалість післяопераційного перебування в лікарні була нижчою у групі міні-ПНЛ ($7,3$ проти $13,2\%$, $p = 0,03$ та $1,9 \pm 0,6$ проти $4,3 \pm 2,4$ днів, $p < 0,001$).

Висновки. Міні-ПНЛ – безпечний та ефективний метод лікування при множинному та коралоподібному нефролітіазі, при котрому відмічається вищий показник SFR, менша частота післяопераційних ускладнень та післяопераційне перебування в лікарні. Збільшення тривалості операції при виконанні міні-ПНЛ пов'язана зі зменшенням діаметра тубуса.

Ключові слова: нефролітіаз, черезшкірна нефролітотрипсія, міні-перкутанна нефролітотрипсія.

Introduction. According to the clinical guidelines of the European and American Associations of Urology, PNL is a first-line procedure in the treatment of large ($>1,5$ - $2,0$ cm) renal stones [1]. Technical advancements and increasing experience have led to improvements in the safety and effectiveness of this procedure [2]. However, due to the invasive nature of this surgical approach, known complications of PNL include urinary tract infection, hemorrhage, damage to adjacent organs, and perforation of the renal collecting system [3, 4].

One of the methods to decrease the trauma to the renal unit has been adoption of miniaturized instruments [5-7] with increasing use of mini-percutaneous nephrolithotomy (mPNL), with tracts less than 22 Ch, instead of the standard percutaneous nephrolithotomy (sPNL) with tract size between 24-30 Ch [8-10]. Despite the higher safety profile mPNL a number of authors have reported differences in stone-free rate

(SFR) in favor of sPNL. These differences are most notable when comparing the results of treatment of staghorn and multiple renal calculi [11-13].

With increasing literature and experience in the adoption mPNL the question arises regarding the comparative success of these approaches.

Thus, **our study aimed** to assess the effectiveness and safety of mini-percutaneous nephrolithotomy in comparison with standard percutaneous nephrolithotomy, across various types of renal calculi.

Patient and methods. We performed a retrospective review of patients undergoing surgical treatment of nephrolithiasis between January 2012 to January 2020 in the Kyiv regional hospital. The Department of Urology Inspection Commission, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, has approved this study. All procedures performed in our study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/ or national research committee and Declaration of Helsinki (1964) and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study, formal consent is not required.

We identified 1021 patients with solitary (10.0-30.0 mm), staghorn stones and multiple renal calculi. The patients were divided into two groups based on the treatment approach. Patients with uncontrolled coagulopathy, acute urinary tract infection, severe chronic

Andriy Sahalevych
sagalevich260570@gmail.com

kidney disease, pregnant and patients <18 years old were excluded from the study.

Patients underwent preoperative investigations including complete hemogram, serum urea, creatinine, urine culture, sonography, and cross-sectional computed tomography (CT). Patients with urinary tract infections were treated with culture-specific antibiotics and a repeat urine culture was obtained. All of the procedures were performed by a single surgeon with 20-year experience of performing PNL.

Procedures were performed under regional combined spinal-epidural (men) and epidural anesthesia (women) (Bupivacaine, 20ml/50mg), with intravenous sedation (Propofol, 10mg/1ml). A 6F ureteric catheter was initially placed up to the renal pelvis in lithotomy position, and then the patient was turned to a prone position. Percutaneous access to the pelvic-calyceal system of the kidney was obtained under combined ultrasound and fluoroscopic controlled caliceal puncture through the papilla of the Calix in line with the axis of the infundibulum, most appropriate for calculus removal.

In the mPNL group, the tract was expanded by serial dilatation up to mini-nephroscope tube diameters a 16/17.5/22Ch (Karl Storz, Germany). In the sPNL group, the percutaneous tract was dilated using telescoping Alken's metal dilators up to nephroscope tube diameters of 24-26 Ch (Karl Storz, Germany) or Amplatz sheath up to 28-30Ch. The choice of the size of the nephroscope was based on its presence, until 2016 we did not have a mPNL, and since 2016 we have used exclusively a mPNL. In the future the choice of a nephroscope depended both on the size of the involved calyces and on the size of the calculus: for single (10.0-30.0 mm) and multiple stones used tubes 16-17,5Ch, and for staghorn stones – 17,5-22Ch.

Lithotripsy for sPNL was performed using ultrasonic Calcuson (Karl Storz), pneumatic Calculusplit (Karl Storz) and Ho: YAG laser Medilas H (Dornier) lithotriptors. When performing mPNL, lithotripsy was performed solely with laser or in combination with a pneumatic lithotripter. The decision for the type of lithotripsy was at the discretion of the operating surgeon

taking into consideration the clinical scenario (the size of the nephroscope; the size of the stone, its density). After stone fragments were removed, the renal cavity system was inspected by visual inspection and fluoroscopy, and in select cases sonography was performed. Flexible renoscopy was not performed due to economic limitations. The surgery concluded: with drainage of the kidney with Foley silicone catheter (open end) 14/16Ch during sPNL or 12Ch during mPNL; tubeless (antegrade ureteral stent placement) or total tubeless.

The stone-free rate (SFR) status was assessed on the first postoperative day with sonographic monitoring, in rare cases - CTU. Successful treatment was considered a 100% SFR or the presence of clinically insignificant residual fragments (<3-4 mm).

A comparative analysis of both groups was performed with regard to SFR, operative time, the number and type of intra- and postoperative complications, and the duration of postoperative hospital stay.

Statistical analysis. The data was performed using the Statistica 10 for Windows software package (manufacturer - StatSoft, Inc, USA). Quantitative parameters are represented by average levels of indicators - (M) \pm standard deviation (SD), qualitative parameters by frequency characteristics. The reliability of differences between groups was determined based on the Student's t-test or Mann-Whitney U-test. A comparative analysis of the statistical significance of the differences between the groups was performed with the help of the Chi-square (χ^2) or Chi-square with Yates's correction. In some cases (a small number of observations) used Fisher's exact test. For all statistical estimates, the statistical significance was checked at a level not lower than 95.0%.

Results. We identified 1,021 patients of which 500 patients were treated with sPNL and 521 patients that underwent mPNL. The average age of the patients in both groups was 44.5 ± 15 years. There were no differences between groups concerning age, sex, body mass index, preoperative hemoglobin level, presence of hydronephrosis, kidney stones (stones size, density, location and their number) (Table 1).

Table 1

Patient demographics and stone characteristics (n=1021)

	Group A (sPNL)	Group B (mPNL)	P value*
Number of patients (n)	500	521	
Age (years)	46.7 ± 16.4	43.3 ± 14.1	0.305
Body mass index (kg/m ²)	29.4 ± 5.7	29.0 ± 5.1	0.194
Sex			
Male (n, %)	226 (45.2)	287 (55.1)	0.002
Female (n, %)	274 (54.8)	234 (44.9)	
Pre-operative Hb (g/dl)	13.51 ± 1.25	13.42 ± 1.25	0.195
The average size of the stone, mm	27.5 ± 7.3	25.7 ± 6.4	0.479

Continuation of Table 1

	Group A (sPNL)	Group B (mPNL)	P value*
Side of the stone location, n (%)			
Right kidney	236 (47.2)	262 (48.4)	0.324
Left kidney	264 (52.8)	259 (51.6)	
Number of stones, n (%)			
Single stones (10.0-30.0 mm)	305 (61.0)	325 (62.4)	0.651
Partial staghorn stones	81 (16.2)	76 (14.6)	0.476
Complete staghorn stones	66 (13.2)	63 (12.1)	0.595
Multiple	48 (9.6)	57 (10.9)	0.481
Stone density, HU	1195±174	1216±185	0.091
Hydronephrosis, n (%)			
None	121 (24.2)	145 (27.8)	0.187
Mild	197 (39.4)	178 (34.2)	0.083
Moderate	142 (28.4)	145 (27.8)	0.840
Severe	40 (8.0)	53 (10.2)	0.228

* Statistically significant, if $p < 0.05$

Single parenchymal tract was performed in 395 (79.0%) cases sPNL group, and 365 (70.1%) in mPNL group ($p < 0.001$), where access through the lower poles was performed more often in the sPNL group - 345 (87.3%) vs mPNL - 275 (76.0%), $p < 0.001$, with the frequency of access through the middle and upper pole

was higher with mPNL: 51 (12.9%) and 90 (7.5%) vs 32 (6.4%) and 18 (3.6%), respectively. Multiple tracts were utilized more commonly in the mPNL group: two access - 83 (15.9%) vs 67 (13.4%), $p < 0.254$; three - 51 (9.8%) vs 29 (5.8%), $p < 0.018$; four - 22 (4.2%) vs 9 (1.8%), $p < 0.039$ (Table 2).

Table 2

Intraoperative results of surgeries

	Group A (sPNL), n=500	Group B (mPNL), n=521	P value*
Renal tract location, n (%)			
One access tracts:	395 (79.0)	365 (70.1)	<0,001
Lower pole	344 (87.1)	275 (76.0)	<0,001
Middle pole	33 (8.4)	51 (13.6)	0,014
Upper pole	18 (4.6)	39 (10.4)	0,002
Two access tracts:	67 (13.4)	83 (15.9)	0.254
Lower + Middle pole	35 (52.2)	30 (36.1)	0.048
Lower + Upper pole	25 (37.4)	19 (22.9)	0.05
Middle + Upper pole	7 (10.4)	34 (41.0)	0.001
Three access tracts:	29 (5.8)	51 (9.8)	0.018
Lower + Middle + Upper pole	19 (65.5)	45 (88.2)	0.032
Lower + Middle + Middle pole	10 (34.5)	6 (11.8)	0.032
Four access tracts:	9 (1.8)	22 (4.2)	0.039
Lower + Lower + Middle + Upper pole	3 (33.3)	16 (72.7)	0.041
Lower + Middle + Middle + Upper pole	6 (66.7)	6 (27.3)	0.041
Tube size (Ch), with one access, n (%)	395	365	
30	6 (1.5)	-	

Continuation of Table 2

	Group A (sPNL), n=500	Group B (mPNL), n=521	P value*
28	17 (4.3)	-	
26	159 (40.3)	-	
24	213 (53.9)	-	
22	-	114 (31.2)	
17,5	-	163 (44.7)	
16	-	88 (24.1)	
Operative Time (min)			
Total	69.1 ± 13.9	81.0 ± 15.5	<0.001
Single stones 10.0 – 30.0 mm	35.3 ± 10.2	46.3 ± 12.4	<0.001
Partial staghorn stones	41.1 ± 11.4	57.4 ± 10.3	<0.001
Complete staghorn stones	78.4 ± 15.2	91.5 ± 19.1	<0.001
Multiple stones	91.2 ± 11.8	106.5 ± 19.3	<0.001
SFR, n (%)			
Total	459 (91.8)	502 (96.4)	0.002
Single stones 10.0 – 30.0 mm	297 (97.4)	320 (98.5)	>0.05
Partial staghorn stones	77 (95.1)	73 (96.1)	>0.05
Complete staghorn stones	51 (77.3)	58 (90.1)	<0.05
Multiple stones	34 (70.8)	51 (89.5)	0.03
Surgeries completion			
Nephrostomy	391 (78.2)	210 (40.3)	<0.001
Nephrostomy + uretr. stent	75 (15.0)	97 (18.6)	0.123
Tubeless	23 (4.6)	129 (24.8)	<0.001
Total tubeless	11 (2.2)	85 (16.3)	<0.001
Second-look operations, n (%)	29 (5.8)	5 (0.9)	<0.001
Postoperativ stay, days	4.3 ± 2.4	1.9 ± 0.6	<0.001

* Statistically significant, if $p < 0.05$

When performing single access among 395 sPNL, nephroscope tube size 24/26/28/30Ch were used in 213 (53.9%), 159 (40.3%), 17 (4.3%) and 6 (1.5%) cases, respectively. And when performing single access among 365 mPNL, tubes 16/17.5/22Ch were used in 114 (31.2%), 163 (44.7%) and 88 (24.1%) cases, respectively. In the sPNL group additional access was performed with a 24Ch nephroscope tube, and in the mPNL group - 16 or 17.5Ch.

The average operative time was 81.0 ± 15.5 minutes in the mPNL group and 69.1 ± 13.9 minutes in the sPNL group ($p < 0.001$). The surgical duration was longer in patients with complete staghorn and multiple calculi in both groups: group mPNL (91.5 ± 19.1 and 106.5 ± 19.3 min) and group sPNL (78.4 ± 15.2 and 91.2 ± 11.8 min), $p < 0.001$, respectively.

Stone-free status was achieved in 459 (91.8%) patients of the sPNL group and the mPNL group - 502 (96.4%), $p = 0.002$. The highest SFR rates were seen among patients with solitary renal calculus: 97.4%

in the sPNL group versus 98.5% in the mPNL group ($p > 0.05$). A lower SFR was observed in patients with staghorn stones in both groups: with similar SFR in patients with partial staghorn stones across both groups: sPNL and mPNL (95.1 vs 96.1%, $p > 0.05$), however, in patients with complete staghorn stones SFR was significantly higher in the mPNL group (90.1 vs 77.3%, $p < 0.05$). In patients with multiple kidney stones, SFR also was significantly higher in the mPNL group - 89.5 vs 70.8% ($p = 0.03$). Second-look procedures in patients with complex staghorn and multiple stones was required in 29 (5.8%) patients in the sPNL group and only 5 (0.9%) in the mPNL group ($p < 0.001$). Median length of postoperative stay was 4.3 ± 2.4 days (range: 2-10) in group sPNL and 1.9 ± 0.6 days (range: 1-7) in group mPNL ($p < 0.001$).

Tubeless procedure was performed in 214/521 (41.1%) patients in mPNL group compared to 34/500 (6.8%) in the sPNL ($p < 0.001$): tubeless - in 129 (24.8%) mPNL group vs 23 (4.6%) sPNL group ($p < 0.001$), and

total tubeless - 85 (16.3%) vs 11 (2.2%), $p < 0.001$, respectively.

Complication-free stay was seen in 465 (89.3%) mPNL and 394 (78.8%) sPNL, $p < 0.001$. Intraoperative bleeding (more 500 ml) was observed in 28 (5.6%) patients sPNL vs 9 (1.7%) mPNL group ($p = 0.002$) and urinary tract infection in 66 (13.2%) vs 38 (7.3%), respectively ($p < 0.001$). The average postoperative hemoglobin

decrease level in mPNL patients was lower than after sPNL: 1.1 ± 0.34 vs 2.1 ± 0.26 g/dl, $p < 0.001$. In the mPNL group complications more than Clavien IIIa were not observed, in contrast to patients in sPNL group, where hemotransfusion was performed in 3 (0.6%) patients. Postoperative selective embolization of pseudoaneurysm was needed in one (0.2%) patient. There were no visceral injuries in either group (Table 3).

Table 3

Complications of surgeries

	Group A (sPNL), n=500	Group B (mPNL), n=521	P value
Complications, Clavien, n (%)			
0	394 (78.8)	465 (89.3)	<0.001
I	59 (11.8)	37 (7.1)	0.011
II	26 (5.2)	11 (2.1)	0.009
IIIa	19 (3.8)	8 (1.5)	0.04
IIIb	1 (0.2) **	0 **	>0.05
IVa	1 (0.2)	0	>0.05
Specification of complications, n (%)			
Intraoperative bleeding	28 (5.6)	9 (1.7)	0.002
Decrease in hemoglobin level (g/dl)	2.1 ± 0.26	1.1 ± 0.34	<0.001
Urinary tract infection	66 (13.2)	38 (7.3)	0.003
Pseudoaneurysm	1 (0.2)	0	
Treatment of complications, n (%)			
Hemotransfusion	3 (0.6)	0	>0.05
Selective embolization	1 (0.2)	0	>0.05
Ureteral stenting	19 (3.8)	8 (1.5)	0.04

* Statistically significant, if $p < 0.05$

** Excluding repeated operations in the treatment of complex staghorn stones.

Discussion. To date, the main surgical methods for treatment of renal stones with sizes up to 1.5-2.0 cm are shock wave lithotripsy and retrograde intrarenal surgery (RIRS), with PNL reserved for larger calculi or branched staghorn calculi or in cases where anatomic abnormalities preclude successful treatment with SWL or RIRS. The most important advantage of RIRS over PNL is its lower invasiveness and, accordingly, lower complication rate [13, 14]. However, the higher cost of operating the equipment, need for frequent multiple procedures and lower stone-free rates are an important drawback which maintains a role for various PNL techniques [15, 16].

SPNL has a number of specific complications, including hemorrhagic, 29-83% of them are caused by dilation of the parenchymal tract of the kidney and intraoperative manipulations of the tract. The desire to reduce surgical morbidity of PNL has led to miniaturization with the implementation of smaller diameter tubes: mini-, ultra-mini-, micro-, super-mini-PNL [9, 17]. There is supporting evidence of a negative ef-

fect on the functional state of the kidney when the parenchymal tract is formed with a nephroscope tube of more than 26 Ch, which may lead to the development of local scars in the parenchyma involving up to 2-5% of the total renal cortex. Various studies have shown reductions in blood loss, postoperative hospital stay, and complications with reduced percutaneous tract diameters with comparable efficacy ranging from 75% to 98% [18]. However, as the diameter of the nephroscope tube decreases, a number of disadvantages arise, including increased pressure in the renal collecting system and the need to create smaller fragments for removal, which increases the duration of the operation, especially in patients with large stone burden [18-20].

The positive aspects of mPNL include the presence of space between the nephroscope and the sheath, which allows better visualization and evacuation of small stone fragments outside the surgeon's field of view due to the vacuum cleaner effect (Bernoulli's principle). This may facilitate improvements in stone-free rates as smaller fragments are formed which can irrigate

out through the tract. Similar to our study, improved effectiveness of mPNL was seen in a study by Zhong W., et al. [21] where the mPNL was associated with significantly better SFR (89.7 vs 68.0%, $p=0.049$) compared to sPNL and lower need for a secondary procedure (13.8 vs 28.0%, $p=0.048$); and in the meta-analysis by Deng J., et al. [22], where the stone-free rate was 87.6% with sPNL and 87.8% with mPNL ($p=0.57$). In our experience, higher SFR of mPNL among all types of renal calculi were, compared with sPNL (96.4 versus 91.8%, $p=0.002$). The most significant differences were noticed in the treatment of complete staghorn stones, where the SFR results among mPNL and sPNL were 90.1 vs 77.3%, $p<0.05$; and in the treatment of multiple kidney stones - 89.5 vs 70.8%, $p=0.03$. This feature is associated with the possibility of more active use of additional (from 1 to 4 or) percutaneous tracts, due to their less traumatic qualities. In our study, multiple renal access in the sPNL group was performed in 105 (21.0%) cases, and with mPNL 156 (29.9%), ($p<0.05$) which may influence the higher SFR in mPNL group.

In order to reduce the risks of intraoperative bleeding, we tried not to perform additional accesses with sPNL (24-26 Ch), when the size of the renal calyx with the calculus was smaller than the size of the nephroscope (<24Ch). Similarly, to minimize the risk of bleeding, we did not perform dilatation of the narrow necks of the calyx (<20-22Ch), followed by the introduction of a standard nephroscope. Since the larger size and number of tracts increases the incidence of hemorrhagic complications [23].

It is commonly known, the access via the upper pole of the kidney most often corresponds to access in the intercostal space, where the risk of pleural injuries increases compared to subcostal access. A number of studies note a significant reduction of pleural injuries during puncture and dilatation of the kidney to a smaller diameter tract [24, 25]. In our study, in neither of the groups studied, pleural injuries or injuries of abdominal organs were noted. When performing percutaneous access, we always adhered to the technique of the combined use of sonography and fluoroscopy, that according to some studies and as confirmed from our findings, confirms the safety of access due to this technique and not only by minimizing the diameter of the used nephoscopes [26].

During the mPNL, we preferred laser lithotripsy. This combination requires the form of smaller fragments and longer operative times. Pneumatic lithotripsy was performed much less frequently with mPNL, due to the large diameter of the pneumatic probe, which impaired the flow of irrigation fluid. In the sPNL group, calculi fragmentation was performed using an ultrasonic and pneumatic lithotripter. A study by Zeng G., et al. [21] comparing different lithotripters in the sPNL and mPNL groups in terms of the surgical technique, and in the difference in the internal space of the working channel of the nephroscope, after insertion of the probe lithotripter found that the type of lithotripsy devices did not affect the difference in SFR.

In our opinion, mPNL is the optimum alternative for percutaneous nephrolithotomy, where the known drawbacks of using miniature nephroscope (mini, ultra-mini-, micro-, super-mini-PNL) are not so pronounced, and the size of the access tract (14-21Ch) is sufficient for independent evacuation of stone fragments, without requiring the use of grasping devices (forceps and baskets). This feature allowed us to note that the evacuation of stone fragments during mPNL is more comfortable and faster than in sPNL, which still often rely on grasping forceps or baskets for fragment extraction. We hypothesize that gaining experience and proper fragmentation techniques, may also help to shorten the operation time.

In our study, the duration of mPNL was longer in comparison with sPNL: 81.0 ± 15.5 vs 69.1 ± 13.9 min, $p<0.001$. The longest operation was in patients in mPNL group with complete staghorn stones (91.5 ± 19.1 vs 78.4 ± 15.2 , $p<0.001$) and multiple stones (106.5 ± 19.3 vs 91.2 ± 11.8 , $p<0.001$). This feature may not only be the function of the diameter of the nephroscope, the method and technique of fragmentation of calculi, but also on the number of additional percutaneous accesses that were necessary for the mPNL group (29.9 vs 21.0%, $p<0.05$).

The main advantages of mPNL manifested themselves when we analyzed operative complications. According to the Clavien–Dindo classification, only one (0.2%) important complication was noted in the sPNL group (Clavien IIIb), pseudoaneurysm bleeding, requiring selective embolization. In the mPNL group, we did not encounter any complications above the Clavien IIIa category, moreover, the number of complications of the Clavien I-IIIa category was half as many as after sPNL: 10.7 vs 20.8. In the mPNL group there was a statistically smaller decrease in hemoglobin level (1.1 ± 0.34 vs 2.1 ± 0.26 g/dl, $p<0.001$), whereas in the sPNL group, blood transfusion was necessary in 3 (0.6%) patients. This is logical because of the larger difference in the surface area of renal parenchyma trauma between 15-21 Ch and 24-26 Ch nephroscope tubes.

In examining infectious complications, we noted a marked reduction in these complications less in the mPNL group (7.3 vs 13.2, $p=0.003$). Considering the preoperative homogeneity of the studied groups, it is possible to explain this by the lower intraoperative pressure in the renal cavity system when using mPNL. So Tokas T., et al, [27] notes that the design of the mini nephroscope is designed to maintain a reduced intrarenal pressure, at any irrigation pressure. And the strongest effect can be observed when using a nephroscope of 15Ch. This circumstance favorably distinguishes mini-nephroscope from nephroscope of smaller diameter (ultra-, mini- and micro-PCNL), where the intracavitary pressure remains uncontrolled.

In some cases, postoperative clamping the nephrostomy, there was a violation of urodynamics, due to the presence of residual blood clots or edema of the mucous membrane of the upper urinary tract, thus requir-

ing insertion of ureteral stent, which was seen higher in the sPNL group (3.8 vs 1.5%, $p=0.04$).

In our study population we observed a shorter postoperative period for patients that underwent mPNL with an average length of stay just short of 2 days. We believe that decreased trauma associated with smaller tract may in part account for the difference, though we did not measure analgesia requirement in the postoperative setting. Of course, the duration of postoperative hospital stay is affected not only by the quantitative and qualitative complications composition, but also the possibility of using tubeless techniques [28–30]. We successfully completed mPNL without nephrostomy drainage placement in 214 (41.1%) patients: 129 (24.8%) tubeless mPNL with antegrade ureteral stenting and 85 (16.3%) total tubeless mPNL. These options for completing the surgery were lower ($p<0.001$) in sPNL group – 34 (6.8%) cases: 23 (4.6%) tubeless and 11 (2.2%) total tubeless techniques.

One of the main limitations of our study is a retrospective review and the lack of comparative characteristics on the methods and technique of fragmentation of calculi. Despite all these limitations, our findings are informative in accumulating experience of using mini PNL and require additional study.

Conclusions. mPNL is a safe and effective treatment for patients with solitary, multiple and staghorn renal calculi. Compared to sPNL, mPNL is associated with increased operative times, a significantly lower incidence of intra- and postoperative complications, an increased rate of tubeless techniques and decreased hospitalization period. Hence, the mPNL should be considered a sensible alternative to sPNL.

References:

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
2. *De la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R et al.* CROES PCNL Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications and outcomes in 5803 patients. *J Endourol.* 2011;25(1):11-7. doi:10.1089/end.2010.0424.
3. *Kallidonis P, Panagopoulos V, Kyriazis I, Liatsikos E, et al.* Complications of percutaneous nephrolithotomy: classification, management and prevention. *Curr Opin Urol.* 2016;26(1):88-94. doi: 10.1097/MOU.0000000000000232.
4. *Vicentini FC, Serzedello FR, Thomas K, Marchini GS, Torricelli FCM, Srougi M, et al.* What is the quickest scoring system to predict percutaneous nephrolithotomy outcomes? A comparative study among S.T.O.N.E score, guy's stone score and croes nomogram. *Int Braz J Urol.* 2017;43(6):1102-1109. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0586.
5. Jackman SV, Hedican SP, Peters CA, Docimo SG. Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: experience with a new technique. *Urology.* 1998;52(4):697-701. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00315-x.
6. *Lahme S, Bichler KH, Strohmaier WL, Götz T.* Minimally invasive PCNL in patients with renal pelvic and calyceal stones. *Eur Urol.* 2001;40(6):619-24. doi: 10.1159/000049847.
7. *Lahme S.* Miniaturisation of PCNL. *Urolithiasis.* 2018;46(1):99-106. doi: 10.1007/s00240-017-1029-3.
8. *Heinze A, Gozen AS, Rassweiler J.* Tract sizes in percutaneous nephrolithotomy: does miniaturization improve outcome? *Curr Opin Urol.* 2019 Mar;29(2):118-123. doi: 10.1097/MOU.0000000000000574.
9. *Ghani KR, Andonian S, Bultitude M, Desai M, Giusti G, Okhunov Z, et al.* Percutaneous nephrolithotomy: update, trends, and future directions. *Eur Urol.* 2016;70(2):382-96. doi: 10.1016/j.euro.2016.01.047.

Disclosure Statement. The authors declare that they have no financial interests. This study has not received a single grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors. The authors have no financial or proprietary interest in any material discussed in this article.

Conflicts of Interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Author contributions:

A. Sahalevych: project management, study concept and design, data analysis, manuscript writing and editing, and was a major contributor in writing the manuscript;

R. Sergiychuk: patients management, data collection and interpretation, statistical analysis;

V. Ozhohin: data collection and interpretation, statistical analysis;

O. Vozianov: manuscript writing and data collection and interpretation;

A. Khrapchuk: data collection and interpretation, statistical analysis;

Y. Dubovyi: patients management, data collection and database formation;

O. Frolov: data collection and database formation, manuscript editing.

All authors contributed to the concept and design of the study. The first draft of the manuscript was written by A. Sahalevych and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

10. *Ruhayel Y, Tepeler A, Dabestani S, MacLennan S, Petřík A, Sarica K, et al.* Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72(2):220-235. doi: 10.1016/j.eururo.2017.01.046.
11. *Loftus CJ, Hinck B, Makovey I, Sivalingam S, Monga M, et al.* Mini versus standard percutaneous nephrolithotomy: the impact of sheath size on intrarenal pelvic pressure and infectious complications in a porcine model. *J Endourol.* 2018;32(4):350-353. doi: 10.1089/end.2017.0602.
12. *Druskin SC, Ziemba JB.* Minimally Invasive ("Mini") Percutaneous Nephrolithotomy: Classification, Indications, and Outcomes. *Curr Urol Rep.* 2016;17(4):30. doi: 10.1007/s11934-016-0591-5.
13. *ElSheemy MS, Elmarakbi AA, Hytham M, Ibrahim H, Khadgi S, Al-Kandari AM.* Mini vs Standard Percutaneous Nephrolithotomy for Renal Stones: a Comparative Study. *Urolithiasis.* 2019;47(2):207-214. doi: 10.1007/s00240-018-1055-9.
14. *De S, Autorino R, Kim FJ, Zargar H, Laydner H, Balsamo R, et al.* Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 2015;67(1):125-137. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.003.
15. *Zeng G, Zhu W, Lam W.* Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: Its Role in the Treatment of Urolithiasis and Our Experience. *Asian J Urol.* 2018;5(4):295-302. doi: 10.1016/j.ajur.2018.05.001.
16. *Wang Y, Hou Y, Jiang F, Wang Y, Chen Q, Lu Z, et al.* Standard-Tract Combined with Mini-Tract in Percutaneous Nephrolithotomy for Renal Staghorn Calculi. *Urol Int.* 2014;92(4):422-6. doi: 10.1159/000354427.
17. *Zeng G, Cai C, Duan X, Xu X, Mao H, Li X, et al.* Mini Percutaneous Nephrolithotomy Is a Noninferior Modality to Standard Percutaneous Nephrolithotomy for the Management of 20–40 mm Renal Calculi: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur. Urol.* 2021;7(1):114-121. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.026.
18. *Kamal W, Kallidonis P, Kyriazis I, Liatsikos E.* Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: What Does It Mean? *Urolithiasis.* 2016;44(3):195-201. doi: 10.1007/s00240-016-0881-x.
19. *Stepanova N.* Hyperoxaluria; a risk factor or a consequence of recurrent pyelonephritis? *J Nephropathol.* 2021;10(4):e36. doi: 10.34172/jnp.2021.36.
20. *Jiao B., Luo Z., Huang T., Zhang G., Yu J.* A systematic review and meta analysis of minimally invasive vs. standard percutaneous nephrolithotomy in the surgical management of renal stones. *Exp Ther.* 2021;21(3):213. doi: 10.3892/etm.2021.9645.
21. *Zhong W, Zeng G, Wu W, Chen W, Wu K.* Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy with multiple mini tracts in a single session in treating staghorn calculi. *Urol Res.* 2011;39(2):117-122. doi: 10.1007/s00240-010-0308-z.
22. *Deng J, Li J, Wang L, Hong Y, Zheng L, Hu J, et al.* Standard versus Mini-Percutaneous Nephrolithotomy for Renal Stones: A Meta-Analysis. *Scand J Surg.* 2020;1457496920920474. doi: 10.1177/1457496920920474.
23. *Feng D, Hu X, Tang Y, Han P, Wei X.* The efficacy and safety of miniaturized percutaneous nephrolithotomy versus standard percutaneous nephrolithotomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Investig Clin Urol.* 2020;61(2):115-126. doi: 10.4111/icu.2020.61.2.115.
24. *Khadgi S, El-Nahas AR, Darrad M, et al.* Safety and efficacy of a single middle calyx access (MCA) in mini-PCNL. *Urolithiasis.* 2020;48(6):541-546. doi: 10.1007/s00240-019-01176-4.
25. *Ganpule AP, Naveen Kumar Reddy M, Sudharsan SB, Shah SB, Sabnis RB, Desai MR.* Multitract percutaneous nephrolithotomy in staghorn calculus. *Asian J Urol.* 2020;7(2):94–101. doi:10.1016/j.ajur.2019.10.001.
26. *Ng FC, Yam WL, Lim TYB, Teo JK, Ng KK, Lim SK.* Ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy: advantages and limitations. *Investig Clin Urol.* 2017 Sep; 58(5):346-352. doi: 10.4111/icu.2017.58.5.346.
27. *Tokas T., Skolarikos A., Herrmann T.R.W., Udo Nagele.* Pressure matters 2: intrarenal pressure ranges during upper-tract endourological procedures. *World J Urol* 2019 Jan;37(1):133-142. doi: 10.1007/s00345-018-2379-3.
28. *Sagalevich AI, Vozianov SA, Juran BV, Kogut VV, Gaysenyuk FZ, Marinechenko MV.* Drainless transcutaneous nephrolithotripsy. Our first experience. *Klin Khir.* 2016;(9):43-46.
29. *Fareed R., Shamim H., Kumar Agarwal B.* Tubeless percutaneous nephrolithotomy (PCNL) as a standard treatment: observations from a tertiary care hospital. *Int J of Surg Sci.* 2021;5(1):277-280. doi: org/10.33545/surgery.2021.v5.i1e.623
30. *Vozianov SO, Sahalevych AI, Boiko AI, Haiseniuk FZ, Kohut VV, Dzhuran BV, et al.* A modern view on tubeless percutaneous nephrolithotomy. *Zaporozhye Medical Journal.* 2021;23(4):575-582. doi:10.14739/2310-1210.2021.4.226895.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Nephrology School

Fateme Shamekhi Amiri

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.07

COVID-19 and kidney diseases: A meta-analysis of clinical outcomes

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

Citation:

Shamekhi Amiri F. Novel coronavirus disease 2019 infection and kidney diseases: A meta-analysis of clinical outcomes. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):53-66. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.07.

Abstract. Novel coronavirus 2019 (COVID-19) is a highly infectious disease that causes multiorgan failure and a high mortality rate. The present study aimed to investigate the association between COVID-19 infection and kidney dysfunction.

Methods. In this meta-analysis study, 68 patients with kidney dysfunction and COVID-19 infection were analysed. Clinical features, laboratory data at initial presentation, management and, outcomes were collected. Risk of acute kidney injury (AKI), acute kidney disease (AKD) and chronic kidney disease (CKD) progression to kidney replacement therapy and graft loss were primary outcomes in this study.

Results. The average age of patients at the time of diagnosis in COVID-19 nephropathy was 52.04 ± 14.42 years. There were ICU admission in 10/68 (14.7%) patients with COVID-19 nephropathy. There were a need for mechanical ventilation in 13/68 (19.1%) patients; 15/68 (22%) patients died during hospital course or post-discharge. There were AKI in 4/68 (5.8%) patients with COVID-19 nephropathy and AKD found in 14/68 (20.5%) patients with COVID-19 nephropathy during the follow-up. The median and interquartile range of SCr during the follow-up period was assessed at 1.74 mg/dl and 1.18 (Q3-Q1=2.73-1.55), respectively. The effect size of COVID-19 on AKI and AKD was assessed 0 and 0.003 using Cohen's-d test. Eventually, 10 of 68 (14.7%) patients with COVID-19 nephropathy stayed on hemodialysis during the follow-up period and one of them remained on RRT but its type was not characterized. There were a total of 36/68 (52.9%) kidney transplant recipients and 10/36 (27.7%) of them developed AKI due to acute rejection. The effect size of elevated IL-6 on decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) in COVID-19 nephropathy was assessed 0.656 (medium effect size).

Conclusion. The COVID-19 had a trivial (small) effect on eGFR declining. Future clinical research is required for investigating novel unknown findings in COVID-19 nephropathy.

Keywords: COVID-19 nephropathy, acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease.

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

© Shamekhi Amiri F., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Fateme Shamekhi Amiri: fa.shamekhi@gmail.com

Article history:

Received April 15, 2021

Received in revised form
May 28, 2021

Accepted June 27, 2021



© Шамехі Амрі Ф., 2021

УДК 616.61:[616.98:578.834]-036.21

Фатіме Шамехі Амрі

COVID-19 та хвороби нирок: Мета-аналіз клінічних результатів

Госпітальний комплекс Імама Хомейні, Національний Тегеранський медичний коледж,

Національний Тегеранський медичний університет, Тегеран, Іран

Резюме. Метою дослідження було дослідити взаємозв'язок між інфікуванням коронавірусною хворобою COVID-19 та дисфункцією нирок.

Методи. У цьому мета-аналізі було проаналізовано 68 пацієнтів з гострою та хронічною хворобою нирок, інфікованих COVID-19. Були зібрані клінічні ознаки, лабораторні дані та результати лікування. Ризик прогресування гострого пошкодження нирок (ГПН), гострої хвороби нирок (ГХН) та хронічної хвороби нирок (ХХН) до необхідності ниркової замісної терапії або втрати трансплантата були кінцевими точками дослідження.

Результати. Середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу COVID-19 з ураженням нирок становив $52,04 \pm 14,42$ років. У відділення інтенсивної терапії госпіталізовано 10/68 (14,7%) пацієнтів, у 13/68 (19,1%) пацієнтів виникла потреба у ШВЛ; 15/68 (22%) пацієнтів померли під час госпітального курсу або після виписки. У 4/68 (5,8%) пацієнтів з COVID-19 було діагностовано ГПН, а у 14/68 (20,5%) хворих з COVID-19 ГПН було діагностовано під час спостереження. Середній діапазон креатиніну сироватки протягом періоду спостереження становив $1,74$ мг/дл ($Q3-Q1 = 2,73-1,55$). Розмір впливу COVID-19 на ГПН та ГХН, оцінений за допомогою тесту Кохена складав від 0 до 0,003. Зрештою, 10 з 68 (14,7%) пацієнтів з нефропатією COVID-19 перебували на гемодіалізі протягом періоду спостереження. Усього було 36/68 (52,9%) реципієнтів з трансплантацією нирки і у 10/36 (27,7%) з них розвинулось ГПН через гостре відторгнення трансплантату. Розмір впливу підвищеного IL-6 на швидкість клубочкової фільтрації у пацієнтів з нефропатією COVID-19 склав 0,656 (середній розмір ефекту).

Висновок. Майбутні клінічні дослідження необхідні для визначення впливу COVID-19 на клінічні результати хворих з хворобами нирок.

Ключові слова: COVID-19, гостре пошкодження нирок, гостра хвороба нирок, хронічна хвороба нирок.

Introduction. Viral pneumonia by novel coronavirus-19 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] emerged in December 2019 in Wuhan, Hubei province, China for the first time [1]. This new disease has been named novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) by the World Health Organization (WHO). Coronavirus belongs to the coronaviridae family, Nidovirales order, and reveals with crown-like projections on its surface. In the late 1960s, it has been isolated from patients with the common cold and identified this virus as B814 by electron microscopy. The virus comprises alpha (α), beta (β), gamma (γ), and delta (δ) subgroups. The main reservoirs of the virus include bats, palm civets, and livestock and animals. These viruses were assumed to transmit among animals till the outbreak of SARS in the 2002 year in Guangdong, China. Thereafter, an outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS) emerged in Middle Eastern countries. In the recent outbreak in China, it was thought to have originated from the Hunan seafood market at Wuhan in China. Some have a belief that this virus has evolved from an unknown species of bat

at a Wuhan wet animal market in southern China. The patients were diagnosed with pneumonia of unknown etiology and were related to the seafood market. Gradually, the disease was increased in that region and it was detected in those who had not gone on a journey to the seafood market and at that time purposed possible of person-to-person transmission. Coronavirus is a single-stranded (positive sense) ribonucleic acid (RNA) Beta-coronavirus, enveloped (E-protein) with club-shaped/pear-shaped/petal-shaped glycoprotein projections (S-protein) [1].

This virus is spherical or pleomorphic in shape with 80-120 nanometer (nm) size and includes spikes that are made hemagglutinin esterase. The S-protein mediates the viral attachment and entry to the endoplasmic reticulum. SARS-CoV-2 maintains the classic coronavirus structure like the presence of spike protein and expression of other nucleoproteins, polypeptides, and membrane proteins such as RNA polymerase, 3-chymotrypsin-like protease, papain-like protease, helicase, glycoprotein, and accessory proteins. The pandemic flu phase includes phases 1-3 that predominantly are animal infections and few human infections. Phase 4 comprises sustained human-to-human transmission and phase 3-6/pandemic with widespread human infection. In post-peak, there is the possibility of recurrent events and in post-pandemic, there is disease activity at seasonal levels [2].

Fateme Shamekhi Amiri
fa.shamekhi@gmail.com

Objectives.

How does this study might work? SARS-CoV-2 (COVID-19) in persons with chronic comorbidities can lead to critical illness easily or cause death. Patients with underlying diseases e.g. cardiac, lung, liver, and kidney damage are at higher risk of COVID-19 infection rather than healthy patients. End-stage kidney disease patients are not exceptional in this rule due to immune system suppression and poor outcomes from this viral infection. Hence, close identification of the association between this viral infection and kidney dysfunction leads to new mechanisms in pathogenesis and novel therapeutic agents. This work aimed to find associations between COVID-19 and impaired kidney function, eventually to create less spread and limitation of viral infection.

Why does this research need? SARS-CoV-2 has been spread out in Dec 2019. It has been isolated in saliva, nasopharynx and lower respiratory tract samples. Viral RNA has been found in the plasma of 15% of the most severely affected patients and viral detection in stool raises the possibility of fecal transmission. Because of the rapid spread, asymptomatic nature and high mortality of the COVID-19 viral infection, this research has been motivated us to obtain explore specific and more knowledgeable scientific pathways to prevent this viral infection.

Materials and Methods. The present systematic review follows the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines.

Eligibility criteria. Type of studies. The search identified 1391 full-text articles via electronic search in google scholar and PubMed central databases. Therefore total records of 1391 full-text articles were screened and seven articles were deduplicated (1384). Then 202 full-text articles were eligible and 1182 articles were excluded due to not being related subjects. Therefore, 68 records in 43 published articles were included, and 159 articles were discarded due to non-case reports. These 43 articles included 68 case reports that were examined 68 patients with kidney disease with COVID-19 infection. These participants were enrolled for systematic review and meta-analysis synthesis.

Type of participants. Patients with kidney dysfunction including acute kidney injury (AKI), acute kidney disease (AKD), chronic kidney disease (CKD), and kidney replacement therapy (KRT) that were infected with SARS-CoV-2 were enrolled in this research. Patients were excluded from the study if they had no kidney involvement at an initial time or during the follow-up period.

Primary outcomes. Risk of AKI, AKD, CKD, kidney failure (KF) progression to kidney replacement therapy and graft loss, intensive care unit (ICU) admission, mechanical ventilation, and death were primary outcomes in this study.

Secondary outcomes. Urinary tract infection (UTI), decreased an estimated glomerular filtration

rate (eGFR), and elevated urinary albumin to creatinine ratio (UACR) for detecting proteinuria were secondary outcomes in this study.

Information sources. The paper has been written based on advanced searching via PubMed Central (PMC) and Google Scholar databases to identify articles published from inception to May 2020. The mentioned search was performed with search terms of kidney and COVID-19 and COVID-19 nephropathy. The author reviewed references of all included articles and performed hand-searching of related journals to identify the additional relevant studies.

Study selection. The search strategy was used to obtain titles and abstracts of studies that might be relevant to this review. The 401 plus 990 titles and abstracts were screened via electronic search in PMC and Google Scholar by author, respectively. Total records of 1391 case-reports articles were screened and after deduplication 1384 articles were identified. Among them, 1182 articles were excluded due to non-related subjects, review articles, others and 202 full-text articles were considered for eligibility. However, studies and reviews that might include relevant data or information on studies were retained initially. The 159 articles were excluded and then 43 published articles that were examined 68 patients with COVID-19 infection and renal dysfunction were included for qualitative and quantitative synthesis.

Data collection and analysis. Data extraction was carried out by the author and studies reported in journals as non-English language were translated before assessment. Where more than one publication of a study existed, reports were grouped and the publication with the most complete data was included.

All patients with clinical, laboratory and radiologic presentations of COVID-19 infection and decreased eGFR with or without a positive test for COVID-19 in sputum, stool, urine, peritoneal dialysis fluid, and tissue biopsy-proven specimens were considered in this research. Demographic and clinical features such as age, sex, different symptoms and physical signs were extracted from this study. Furthermore, biochemical variables of serum creatinine (SCr), eGFR, urine protein, nucleic acid testing as quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR) at initial presentation and following days, imaging, management, and outcomes were collected.

Definition of kidney dysfunction. AKI, AKD and CKD can form a continuum whereby initial kidney injury can lead to persistent injury eventually leading to CKD. AKI was defined as an abrupt decrease in kidney function occurring over 7 days or less whereas CKD is defined by the persistence of kidney disease for a period of > 90 days. AKD is defined as acute or subacute damage and/or loss of kidney function for a duration of between seven and 90 days after exposure to an AKI initiating event. Recovery from AKI within 48 h of the initiating event typically heralds rapid reversal of AKI (16th ADQI consensus report of 2017). CKD is classi-

fied zero to five stages (stages of 1, 2, 3a, 3b, 4 and 5) according to eGFR and kidney damage such as proteinuria (>200 mg/day or protein to creatinine ratio >200 mg/g creatinine) or albuminuria (urinary albumin excretion ≥ 30 mg/day or albumin to creatinine ratio ≥ 30 mg/g creatinine).

eGFR was measured according to creatinine clearance (CrCl), Cockcroft-Gault equation, modification of diet in renal disease (MDRD) and chronic kidney disease-epidemiology collaboration (CKD-EPI). CrCl in 24-hr urine collection is expressed using urine creatinine (mg per deciliter or micromole per liter) multiplication by urine volume (milliliter or liter) divided on plasma creatinine (milligram per deciliter or micromole per liter) multiplied in 1440 and its unit is expressed with milliliter per minutes (ml/min).

Definition of infection transmission to others.

Person-to-person spread is thought to occur mainly via respiratory droplets. COVID-19 virus RNA has been detected in blood and stool specimens. Through respiratory droplets generated by sneezing and coughing by the infected person, generally when present nearby. By manual touching of infected surface (having the SARS-CoV-2 virus from the symptomatic or asymptomatic person) and then hand touching the mouth, nose or eyes. Transmission does not occur through simple air (viruses remain contained in sneezing droplets). No vertical mother-to-child transfer in the case of pregnant women was seen [3].

Definition of hyperpyrexia. A morning reading $> 37.2^{\circ}\text{C}$ (98.9°F) or an afternoon temperature of $> 37.7^{\circ}\text{C}$ (99.9°C) was considered a fever. Rectal temperatures are generally 0.6°C (1°F) higher than oral readings. Oral readings are lower probably because of mouth breathing, which is particularly important in patients with respiratory infections and rapid breathing. Tympanic membrane temperature readings are close to core temperature. The normal early morning to late afternoon daily increase is typically 0.5°C (0.9°C). However, in some individuals recovering from a febrile illness, this daily variation can be as high as 1.0°C . During a febrile illness, the daily low early morning and the high evening temperature difference is maintained but shifted upwards to higher levels. In menstruating women, the morning temperature is generally lower during the two weeks before ovulation, rising by about 0.6°C (1.0°F) with ovulation and remaining at that level until menses occur. Seasonal variation in body temperature has been described, but this may reflect a metabolic change and is not a common observation. Elevation in body temperature occurs during the postprandial state, but this is not fever. Pregnancy and endocrinologic dysfunction also affect body temperature. The daily temperature variation appears to be fixed in early childhood. On the other hand, it is well established that the ability to develop a fever in older adults is impaired and that baseline temperature in older adults is lower than in younger adults. Thus, older adult patients with severe infections may only display a modest fever [4].

Definition of tachycardia and tachypnea. An equal or elevated heart rate of 100 beats per minute is defined as tachycardia and increased respiratory rate >20 breaths per minute is defined as tachypnea.

Definition of Hypertension. Based on the most recent American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines, an office blood pressure (BP) of less than 120/80 is considered as normal and office BPs in the range of 120 to $<130/80$ mmHg are considered to be elevated. An office BP of 140/90 mmHg is thought to correlate with an ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in 24-hr with an average BP of 130/80 mmHg (135/85 mmHg daytime and 120/70 mmHg nighttime mean BPs) and home BP of 135/85 mmHg. Hypertension is defined as SBP ≥ 130 and/or DBP ≥ 85 mmHg or under medical treatment for hypertension.

Clinical suspicion or criteria for COVID-19 diagnosis. Up to now, the possibility of COVID-19 infection should be considered primarily in patients with fever and/or lower respiratory tract symptoms who reside in or have recently (within the prior 14 days) traveled to areas where community transmission has been reported (e.g. China, South Korea, Italy, Iran, Japan) or have had recent (within the prior 14 days) close contact with a confirmed or suspected cases of COVID-19. The possibility of COVID-19 should also be considered in patients with severe lower respiratory tract illness when an alternative etiology cannot be identified or exists no clear been no clear contact or exposure with the infected patient [4].

Definition of cell lineages in peripheral blood. Leukocytosis was defined as a total white blood cell (WBC) more than two standard deviations above the mean, or a value greater than 11000 cells/microliter in adults. Leukopenia was defined as a total WBC less than 4400/microliter in peripheral blood. Neutrophilic leukocytosis is defined as a total WBC above 11000 cells/microliter along with an absolute neutrophil count (ANC) more than two standard deviations above the mean (greater than 7700 cells/microliter in adults), moderate between 500 and 1000 cells/microliter and severe with less than 500/microliter. Lymphocytosis is defined as an ALC >4000 cells/microliter (also expressed as more than 4.00 multiplied in $10^3/\text{mm}^3$ or $>4.0 \times 10^9/\text{L}$). Lymphocytopenia has been variously defined in older children and adults as an ALC <1000 or <1500 cells/microliter. Alanine aminotransferase (ALT) >29 to 33 IU/L in males and >19 to 25 IU/L in females were defined as abnormal serum aminotransferase levels. An aspartate aminotransferase (AST) cut-off of 10 to 40 IU/L in men and 9 to 32 IU/L in women was considered an abnormal value. The normal range of lactate dehydrogenase (LDH) is between 140 to 280 U/l. Normal serum albumin is defined as 3.5–5.5 g/dl.

Procalcitonin (PCT) is a biological marker that is used for distinguishing between bacterial and non-bacterial causes of pneumonia. The normal value for procalcitonin in males is ≤ 19 pg/mL or ≤ 19 ng/L [in-

ternational system of units (SI units)] and < 0.5 ng/ml. Amounts of less than 0.1 micrograms per liter (mcg/l) levels indicate nonantibiotic need and plasma levels above 0.25 mcg/l need antibiotic therapy. The reference range for C-reactive protein (CRP) is < 0.3 mg/dl or < 3 mg/l and for high-sensitivity CRP (hs-CRP) is < 3 mg/l. Normal value for cytokine interleukin-2 receptor antagonist (IL-2R α) level [cluster of differentiation (CD-25)] is 175.3 – 858.2 pg/mL and for IL-1 β is 0.16–10 pg/ml. Cytokine IL-10 level in ages of 1 to 6 years is assessed 11.4 (9.5–12.8), age groups of 7 to 17 years are assessed 11.3 (8.9–13.7) and age groups of ≥ 18 years is assessed 12.6 (8.5–16.7) pg/ml. IL-8 level in ages of 1 to 6 years is assessed 30.9 (23.7–32), age groups of 7–17 years is assessed 32.6 (28.2–39) and age groups of ≥ 18 years is assessed 29.3 (24.4–35.9) pg/ml. Normal value for tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is 23–1500 pg/ml. The reference range of cytokine of IL-6 for a healthy population is less than 17.4 pg/ml (0–5.9). Normal value for d-dimer is < 500 ng/ml or mcg/l (μ g/l), ≤ 0.49 mg/l in healthy persons. The normal value for fibrinogen level in adults is 200–400 mg/dL or 2–4 g/L (SI units). Normal serum creatine phosphokinase (CPK) is defined in amounts of 55–177 units/l. In other references normal CPK is considered 21–232 IU/l in male adults and in female adults this amount is 21–215 IU/l. Normal erythrocyte sedimentation rate (ESR) in males and females was defined based on the following formula: age/2 in males and age +10/2 in females. Elevated ESR was seen in eight of sixty-eight patients (8/68, 11.7%) with a mean average of in COVID-19 nephropathy. The normal ferritin concentration ranges from 40 to 200 ng/ml (mcg/l). Normal serum sodium is 135–145 mEq/l. Resting arterial oxygen saturation (SaO₂) ≤ 95 percent or exercise desaturation \geq of 5 percent is considered abnormal.

Definition of the positive test for COVID-19 infection. Patients who meet the clinical criteria undergo testing for SARS-CoV-2 infection. Specimens can be collected from the upper respiratory tract (nasopharyngeal and oropharyngeal swab) and the lower respiratory tract (sputum, tracheal aspirate, or bronchoalveolar lavage) if possible. Induction of sputum is not indicated. Additional specimens (e.g. stool, urine) can be collected. SARS-CoV-2 is detected by polymerase chain reaction (PCR). A positive test for SARS-CoV-2 confirms the diagnosis of COVID-19. If initial testing is negative but the suspicion for COVID-19 infection remains, WHO recommends resampling and testing from multiple respiratory tract sites. Negative RT-PCR tests on oropharyngeal swabs despite computed tomography (CT) findings of viral pneumonia have been reported in some patients who ultimately tested positive for SARS-CoV-2. One important point that should be considered herein is the continuation of the shaded infected virus after improvement as such positive RT-PCR tests for SARS-CoV-2 were reported in four laboratory-confirmed COVID-19 patients after they had clinically improved and had the negative test on two consecutive

tests. Serum immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) antibodies against SARS-CoV-2 are detected by colloidal gold immunochromatography assay (CGIC). This assay is against nucleocapsid (N) protein and with some reactivity to the spike (S) protein. The sensitivity and specificity of this assay were 87.3 and 100%, respectively. Serology may have an important role in diagnosing acute and past SARS infections [5].

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

Statistical analysis. Categorical variables are recorded as frequency (N) and percentage (%). The continuous variables were determined as to whether they were normally distributed using the Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk test. Continuous variables with normal distribution were reported as mean \pm standard deviation (SD). Nonparametric variables were expressed as the median and interquartile range (Q1, Q3 and IQR). Comparisons between continuous variables with normal distribution was done used the two-tailed t-test analysis. Relative risk (RR) and Odds (Ods) ratio were used for assessing effect measures of the risk factor on outcomes of disease. Furthermore, the chi-square test for association between risk factors of COVID-19 and outcomes was used. The effect size of intervention was assessed using Cohens' d test. Correlation between two variables was assessed using Pearson's and Spearman's tests. Significance was assessed with a p-value < 0.05 .

Results. Study description. After searching electronic databases the author identified 1391 records. After duplicated articles were removed (N=7) and 1384 titles and abstracts screened, the author discarded 1182 full-text articles due to non-related subjects. Then 202 articles were eligible and 159 articles were discarded due to not case reports. Of these, 43 published articles (68 case reports) were included and enrolled to participate in the present study.

Risk of bias and quality in the included studies. Assessment of risk of bias and quality of included articles performed using Joanna Briggs Institute critical appraisal tools for case reports (Supplementary Table 1). Based on these criteria, 16/68 (23.5%) case reports obtained 8 scores, 31/68 (45.5%) had 7 scores and 21/68 (30.8%) case reports achieved 6 scores.

Patients Characteristics. Among screened 1391 full-text articles obtained in this research paper, 1182 articles were excluded due to unrelated subjects, review articles and other studies. Then 202 full-text articles were eligible and 159 articles were excluded due to not case report (n=159). Eventually, 43 published articles were included in this study [6–48]. These 43 articles included 68 case reports that were examined 68 patients with clinical, laboratory and radiologic presentations of COVID-19

infection and decreased eGFR with or without a positive test for COVID-19 in sputum, stool, urine, peritoneal dialysis fluid and tissue biopsy-proven specimens who had renal dysfunction were considered for qualitative and quantitative synthesis in this research (Fig. 1).

alys fluid and tissue biopsy-proven specimens who had renal dysfunction were considered for qualitative and

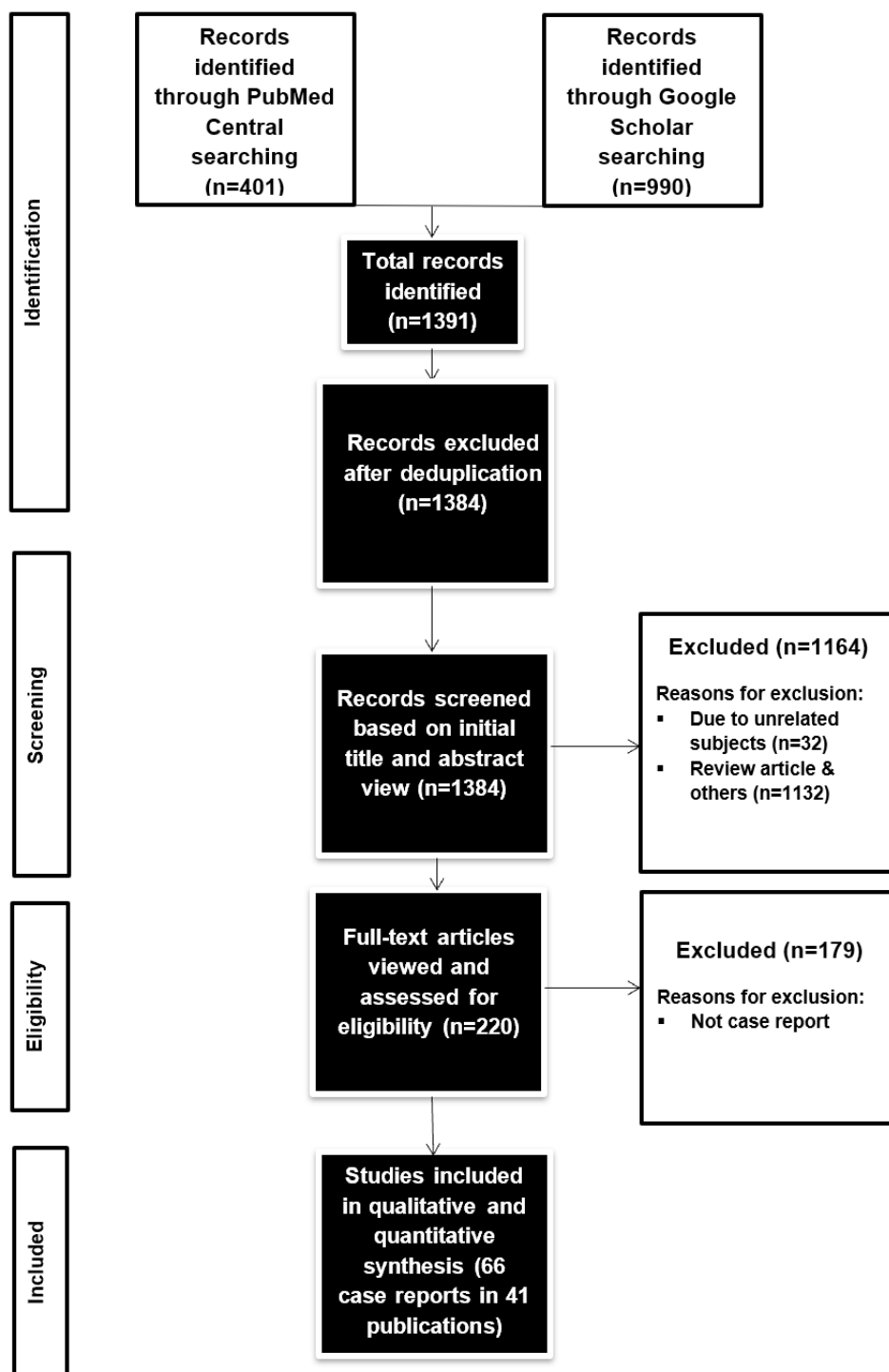


Fig.1. The workflow of included studies.

Fifty of sixty-eight patients were male (50/68, 73.5%) and 18 female (18/68, 26.4%) sex. Twenty-three of sixty-eight patients (23/68, 33.8%) were from Wuhan province of China country, seven of sixty-eight patients from London of UK (7/68, 10.2%), five of

sixty-eight patients (5/68, 7.3%) from USA and Italy, three of sixty-eight patients from Iran, African American, South Korea and France (3/68, 4.4%), two of sixty-eight patients from Turkey and Netherland (2/68, 2.9%), one of sixty-eight patients from Zhengzhou province of China, Spain, Switzerland, America from Hendourasian ethnicity, Switzerland from African an-

cestry, Australia, West Africa, Brazil, Germany, Denmark, Sweden country and Shenzhen of China (1/68, 1.4%). The causes of COVID-19 nephropathy in this research were different that has been described in Supplementary Table 2. The Mean average age of patients at the time of diagnosis in COVID-19 nephropathy was 52.04 ± 14.42 years (ranging from 24 years to 88 years). Of these, fifty patients (50/68, 73.5%) were male and eighteen patients (18/68, 26.4%) were female. Mean \pm SD age of patients in male and female levels at the time of diagnosis in COVID-19 nephropathy were 53.06 ± 14.2 old years (ranging from 24 to 88 years old) and 49.2 ± 15 (ranging from 27 years to 69 years), respectively. There was no statistical significance for age between two sex levels in COVID-19 nephropathy (p-value: 0.36) (Supplementary Table 3).

Patients Complaints. The symptoms in this study were different and fifty-five patients (55/68, 80.8%) presented with a history of fever. Thirty-four patients (34/68, 50%) presented with cough, twenty-one of sixty-eight patients with shortness of breath and fatigue (21/68, 30.8%), fifteen of sixty-eight patients with diarrhea (15/68, 22.05%), fourteen of sixty-eight patients with dyspnea (14/68, 20.5%), thirteen of sixty-eight patients with dry cough (13/68, 19.1%), nine of sixty-

eight patients with vomiting (9/68, 13.2%), seven of sixty-eight patients with abdominal pain and runny nose (7/68, 10.2%), five of sixty-eight patients with anorexia (5/68, 7.3%), four of sixty-eight patients with malaise and productive cough (4/68, 5.8%). There was a history of hypertension in twenty-five of sixty-eight patients (25/68, 36.7%) with COVID-19 nephropathy (Supplementary Table 4).

The main clinical sign was fever in 47/68 (69.1%) patients. In 11/68 (16.1%) patients high blood pressure and tachycardia were observed. Tachypnea was present in 12/68 (17.6%) of patients with COVID-19 nephropathy. There were pulmonary edema, dehydration, abdominal tenderness and respiratory distress in 2/68 (2.9%) of the patients; abnormal lung sounds were detected in six 6/68 (8.8%) of them. In signs of COVID-19 nephropathy, there including ground glass opacities in the left lower lobe, mildly increased work of breathing and diffuse rhonchi, crackles in the right lower lung, a small infiltrate in the right upper lobe, mild crackles in both lung fields and small pleural effusion and finally fine bilateral crackles. Elevated body mass index (BMI) was seen in 3.68 (4.4%) patients with COVID-19 nephropathy (Supplementary Table 5).

Laboratory data. Laboratory findings of the enrolled patients are presented in Table 1.

Table 1

Laboratory findings and statistical analysis of acute-phase reactants and cytokines in patients with COVID-19 nephropathy

<div>APRs/ Cytokines</div> <div>Status</div>	Positive APRs (Hp, SA, fibrinogen, Cp, AAT, AGP, CRP, Lf, C2, C3, C4, C5, C9, Factor B, C1 inhibitor, C4 binding protein), ESR, ferritin	Negative APRs (Albumin, transferrin, transthyretin)	Positive or Negative Growth factor cytokines (IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12, GMCSF)	Proinflammatory cytokines (TNF- α/β , IL-1 α/β , IL-6, IFN- α/γ , IL-8, MIP-1)	Anti- inflammatory (IL-1RA, sIL-1Rs, IL1- BP, TNF- α BP) cytokines
Normal (Percent)	NI CRP: 2/68 (2.9%)	NI Albumin: 5/68 (7.3%)	NI IL-10: 2/ 68 (2.9%)	NI IL-1 β : 2/ 68 (2.9%)	NI TNF- α : 1/68 (1.4%)
	NI C3: 2/68 (2.9%)				
	NI hs-CRP: 1/68 (1.4%)				
	NI C4: 3/68 (4.4%)				
Elevated (Percent)	↑CRP: 42/68 (61.7%)	Hypoalbumi- nemia: 6/68 (8.8%)	↑IL-2R: 2/ 68 (2.9%)	↑ IL-6: 14/ 68 (20.5%)	
	hs-CRP: 4/68 (5.88%)				
	↑Fibrinogen: 8/68 (11.7%)				
	↑ferritin: 13/68 (19.11%)				
	↑ESR:6/68 (8.8%)				
	↑C3: 1/68(1.4%)				

Abbreviation: APRs, acute phase reactants; AAT, α 1-antitrypsin; AGP, α 1-acid glycoprotein; Cp, ceruloplasmin; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor; Hp, haptoglobin; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein; Lf, lactoferrin; IL-1RAs, interleukin-1 receptor antagonists; IL-1 BP, interleukin-1 binding protein; IL-1Rs, interleukin-1 receptors; IL-1BP, interleukin-1 binding protein; IL-2Rs, interleukin-2 receptors; IFN- α , interferon-alpha; MIF-1, macrophage inflammatory protein-1; NI, normal; SA, serum amyloid A; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; TNF- α BP, tumor necrosis

factor- α binding factor.

D-dimer was measured in 17/68 (25%) with COVID-19 nephropathy and it was elevated in 13/68 (20.5%) patients with an average mean of 5357.3 ± 7563.3 ng/ml. Serum creatinine was measured in 51/68 (75%) patients with COVID-19 nephropathy. The elevated SCr in these patients was assessed 2.44 ± 1.28 mg/dl. eGFR was measured in 27/68 (39.7%) patients, 2 of them had anuria; the average eGFR level was 45.97 ± 15.12 ml/min/1.73m². Proteinuria (2.34 ± 2.92 gr/24 hr) was found in 4/68 (5.8%) patients, urinary protein to creatinine ratio consisted of 4.89 ± 3.87 g/g. Anemia was observed in 10/68 (14.7%) patients with an average mean of 9.48 ± 1.8 g/dl; thrombocytopenia ($102400 \pm 40636.2/\mu\text{l}$) and elevated fibrinogen (682.3 ± 168 mg/dl) were diagnosed in 7/68 (10.2%) patients with COVID-19 nephropathy. Hyponatremia was found in the only patient, hypocalcemia was revealed in 3/68 (4.4%) patients with an average mean of 6.76 ± 1.69 mg/dl. Prolonged prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT) were seen in 2/68 (2.9%) patients. Hypoxemia was presented in 20/68 (29.41%) patients but it quantitative amount ($88.56 \pm 12.56\%$) was mentioned in 14/68 (20.6%) patients with COVID-19 nephropathy. There was no statistically significant correlation between lymphocytopenia and SCr ($R^2=0.063$; $p = 0.33$) (Fig. 2).

The effect size of standardized mean difference of elevated IL-6 on the standardized mean difference of decreased eGFR in COVID-19 nephropathy was assessed 0.656 (medium effect size).

Viral testing in this research.

Positive COVID-19 testing of nasal, oropharyngeal, sputum, bronchoalveolar lavage fluid (BALF), blood, dialysate, peritoneal fluid and tissue samples of patients infected with SARS-CoV-2 in baseline time include 33/68 (48.5%) samples. The exact distribution of the tested sites is presented in Fig. 3.

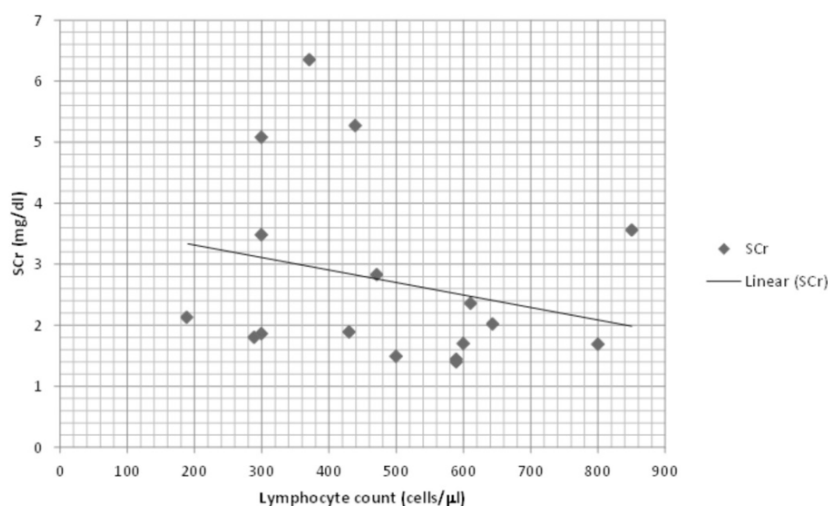


Fig. 2. Distributional diagram of the correlation between lymphocytopenia and serum creatinine in patients with COVID-19 nephropathy. Abbreviation: SCr, serum creatinine.

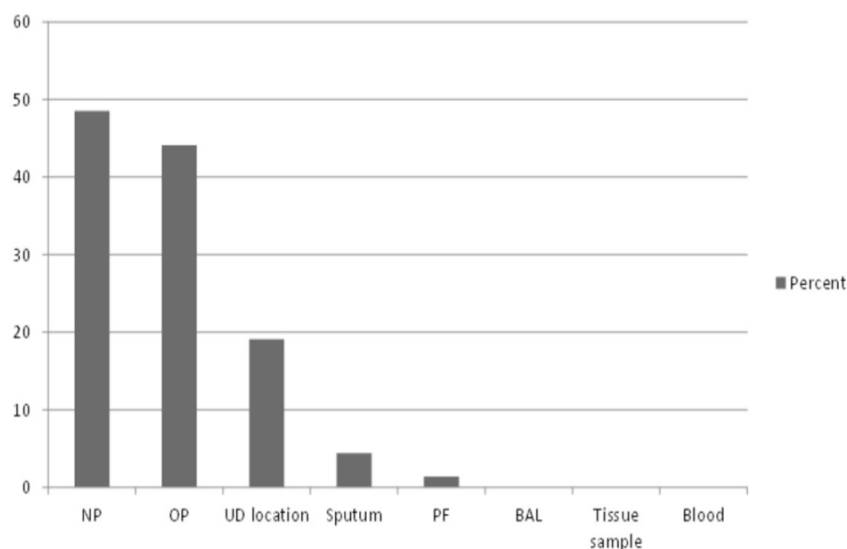


Fig. 3. Distributional diagram of patients with positive COVID-19 tests from different sites. Abbreviation: NP, nasopharyngeal swab, OP, oropharyngeal swab, PF, peritoneal fluid, UD location, undetermined location.

Pathology. A kidney biopsy with characteristics in favor of collapsing glomerulopathy was performed in 3/68 (4.4%) patients with COVID-19 nephropathy. Apolipoprotein L1 (APOL1) genotyping on the biopsy material in one patient was found to be homozygous for the G1 risk allele. Other patients had APOL1 G0G2 in histologic kidney specimens (Supplementary Table 6).

Imaging. There were an abnormal chest x-ray (CXR) in 28/68 (41.1%) patients with COVID-19 nephropathy. Bilateral lung infiltration was seen in 19/68 (27.9%) patients and the only patients had unilateral lung infiltration. Unilateral pleural effusion was observed in 3/68 (4.4%) patients and bilateral pleural effusion in 2/68 (2.9%) patients. Chest CT scan was performed in 19/68 (27.9%) cases. These lesions in the lung include multiple or patchy opacities. Bilateral lung opacities, ground-glass opacities, air bronchogram, nodular opacities as focal, diffuse or multiple were seen in the chest CT scan. Abnormal transthoracic echocardiography (TTE) was seen in 4/68 (5.8%) patients with COVID-19 nephropathy. Renal ultrasound was performed in 2/68 (2.9%) patients (Supplementary Table 7).

Treatment. Therapeutic options included ACE inhibitors, replication inhibitors (Remdesivir), protease inhibitors (lopinavir/ritonavir), heterocyclic antivirals

(chloroquine), nanodelivery drug systems, biological therapeutics and herbal medications (Fig. 4).

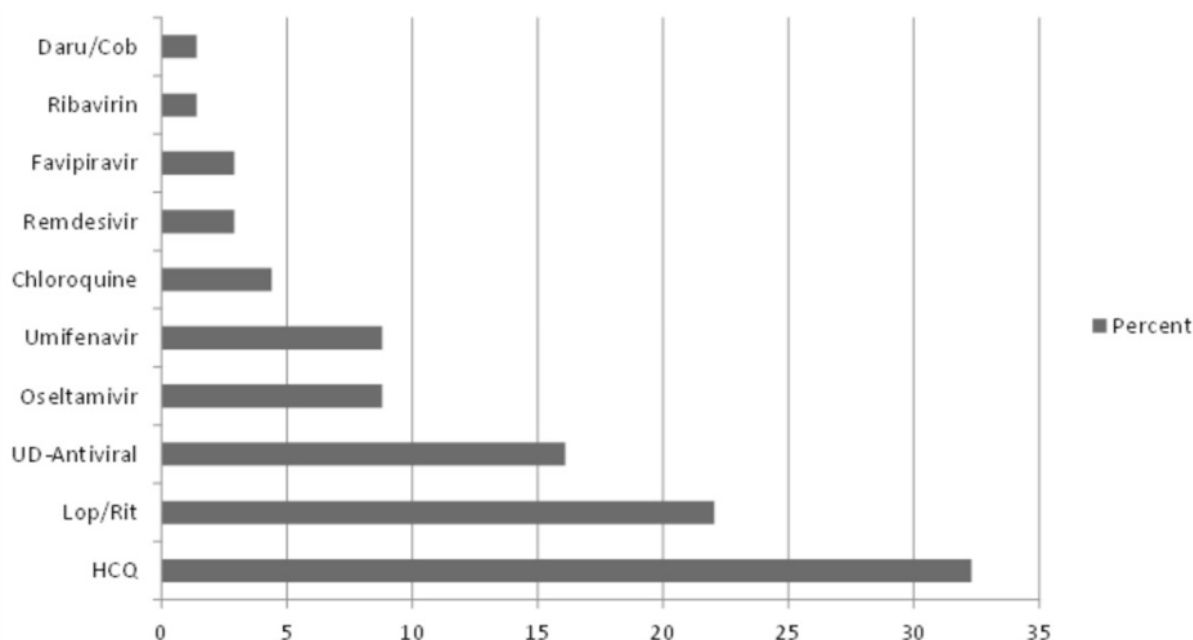


Fig. 4. Diagrammal distribution of different antiviral therapy in patients of COVID-19 nephropathy. Abbreviations: Daru/Cob, darunavir-cobicistat; HCQ, hydroxychloroquine; Lob/Rit, lopinavir/ritonavir; UD, undetermined.

Oxygen therapy was used in 32/68 (47%) patients with COVID-19 nephropathy. Antibacterial therapies included moxifloxacin, amoxiclav, ciprofloxacin, linezolid, ceftaroline, meropenem, ceftriaxone, vancomycin, azithromycin, ceftazidime, cefepime, cefuroxime, amoxicillin, piperacillin-tazobactam, anti-tuberculous agents, antimalarial agents in this research.

Antihypertensive agents included losartan, ramipril, atenolol, nifedipine, olmesartan, hydralazine, clonidine, amlodipine, valsartan, lisinopril. Diuretics included furosemide, amiloride, spironolactone, hydrochlorothiazide and other drugs such as immunosuppressive agents, corticosteroids and antiviral drugs included ribavirin (5/68, 7.3%), favipiravir (2/68, 2.9%), remdesivir (2/68, 2.9%), lopinavir-ritonavir (15/68, 22.05%), darunavir-cobicistat, arbidol or umifenavir (5/68, 7.3%), oseltamivir (8/68, 11.7%). Moreover, statins, anticoagulative agents, intravenous immunoglobulins, interferons (5/68, 7.3%), proton-pump inhibitors hypoglycemic agents, and vasopressors were used. Anti-cytokines included tocilizumab (9/68, 13.2%), alemtuzumab, rituximab, belatacept and eculizumab.

Other therapeutic modalities included plasma exchange, mechanical ventilation, personal protective equipment (PPE) and non-invasive ventilation such as continuous positive airway pressure (CPAP) and positive end-expiratory pressure (PEEP) were also used. The full list of treatment options is presented in (Supplementary Table 8).

Follow-up and outcomes in patients with COVID-19 nephropathy. There were negative COVID-19

testing in 15/68 (22%) patients with COVID-19 nephropathy during the follow-up period. Positive COVID-19 testing was found in 2/68 (2.9%) included patients. Ten of 68 patients with COVID-19 nephropathy stayed on HD during follow up and one of them remained on RRT but its type was not characterized. One of 68 patients stayed on dialysis treatment at the time of writing this report. ECMO continued in 1/68 (2.9%) patients with COVID-19 nephropathy during the follow-up period. There were a total of 36/68 (52.9%) kidney transplant recipients (KTRs) and 10/68 (14.7%) of them developed AKI due to acute rejection. Fourteen patients (20.5%) underwent different modalities of dialysis in-hospital course and stayed on dialysis during the follow-up. One patient underwent one session of HD during the follow-up period (Supplementary Table 9).

Primary end-points. There were ICU admission in 10/68 (14.7%) patients with COVID-19 nephropathy. There were a need for mechanical ventilation in 13/68 (19.1%) patients; 15/68 (22%) patients died during hospital course or post-discharge. There were AKI in 4/68 (5.8%) patients with COVID-19 nephropathy and AKD found in 14/68 (20.5%) patients with COVID-19 nephropathy during the follow-up. The median and interquartile range of SCr during the follow-up period was assessed at 1.74 mg/dl (Q3-Q1=2.73-1.55). The effect size of COVID-19 on AKI and AKD was assessed 0 and 0.003 using Cohen's-d test.

The mean difference of AKI at baseline and follow-up time was assessed -1.34 with a 95% confidence interval (CI) of -6.1089 to 6.108. Comparison of two effect sizes using the mean difference was calculated

0.464 with 95% CI of -5.47 to -0.232. The mean average of SCr in AKD at baseline time was assessed 3.22 ± 3.81 mg/dl with 95% CI of 1.0202-5.4198 and the mean average of SCr in AKD at follow-up was assessed 3.155 ± 3.33 mg/dl with 95% CI of -2.7099; 2.8499.

The mean difference of AKD at baseline and follow-up time was assessed at 1.48 with a 95% CI of -457 to 3.016. Comparison of two effect sizes (mean difference of Scr changes vs. mean difference of time) using the mean difference was calculated at 0.019 with a

95% CI of 1.23 to 5.07. Relative risk and odds ratio of AKD in COVID-19 nephropathy were assessed at 0.57 and 0.4, respectively ($p = 0.422$). Upper and lower CI included 0.04 and 3.9 in this research. By following per under with Cohen's "Rules of Thumb", the effect size of AKD was assessed 0.4 (not effect). Correlation between SCr changes and time of emergent AKI, AKD and CKD was assessed with R^2 of 0.0003 and $p = 0.94$ (Fig. 5).

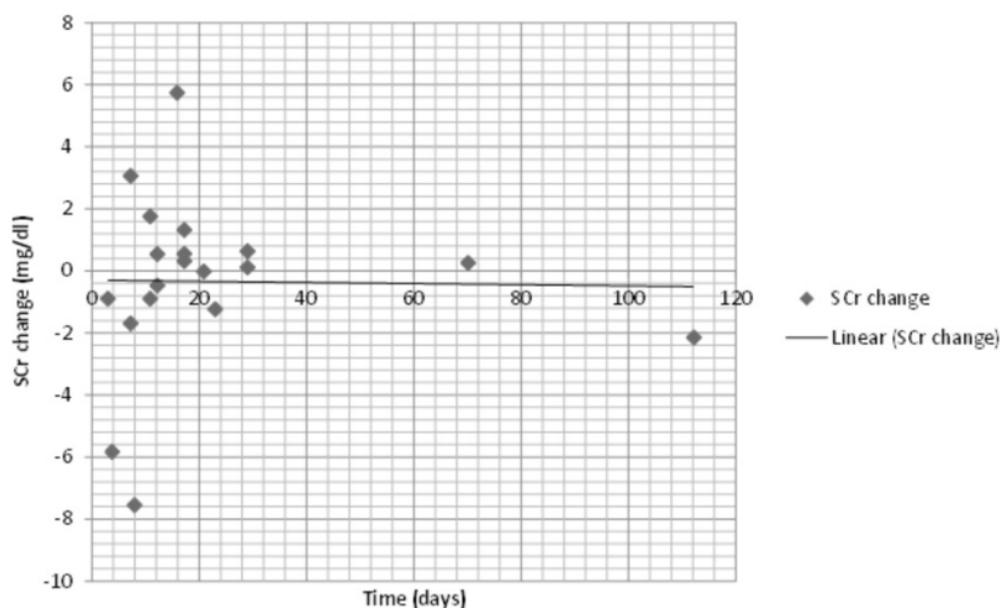


Fig. 5. Correlation between serum creatinine change and time of emergent acute kidney injury, acute kidney disease in COVID-19 nephropathy. Abbreviation: SCr, serum creatinine.

Secondary end-points. Decreased eGFR was found in 8/68 (11.7%) patients with an average mean of 42.22 ± 17.27 ml/min/1.73m² in COVID-19 nephropathy during follow-up; 37.5% of the patients were in CKD category G3b, 25% in CKD G 2 and G IV, 12.5% in CKD G3a in this research. The effect size of COVID-19 on declined eGFR using Cohen's-d test was assessed 0.157 (trivial) and comparison between decreased eGFR of baseline time and follow-up time using paired t-test was assessed 0.36 (not significant). Proteinuria in different tests was observed in 5/68 (7.35%) patients and only one patient had UTI during follow-up.

Discussion. Coronavirus belongs to a big family of viruses that cause a wide range of diseases mainly related to the respiratory system and infection may vary from the common cold to more severe respiratory diseases. This virus may cause infection in other systems such as the kidney, heart, brain, and even cause multiorgan failure and culminate in death. Several factors can differentiate between viral and bacterial infections. In patients with lower respiratory tract infections, PCT can serve as a helpful adjunct for guiding antibiotic therapy and resolving diagnostic uncertainty [4]. PCT is a marker for bacterial infections induced by bacteriotoxin but suppressed by interferon. In this research, it was measured in 9/68 (13.2%) patients and it was elevated in 7.3% cases.

The pathogenesis of SARS is unknown but some reports believe that cytokine storm syndrome or cytokine release syndrome involves its pathogenesis. These proinflammatory cytokines and chemokines include IL-6, TNF- α , IL-1, IL-12, IL-8, interferon-gamma. In COVID-19 nephropathy, cytokines such as IL-2, IL-7, IL-6, IL-10, interferon-gamma inducible protein 10 (IP10), monocyte chemoattractant protein (MCP1), macrophage inflammatory protein 1A and TNF- α are increased highly in peripheral blood. Some are in the belief that proinflammatory cytokines increase in proportion to disease severity and IL-6 is an important key cytokine in this disease. Acute phase reactants in COVID-19 nephropathy need specific consideration. Classification of acute-phase reactants is dependent on the change in acute phase proteins (APPs) concentration. A 10-100-fold elevation is considered major; a 2-10 fold elevation is considered moderate, and; a less than 2 fold elevation is considered minor. The APPs that elevate in major APRs include CRP and serum amyloid (SA); the APPs that elevate in a moderate APR include α 1 acid glycoprotein (AGP); and the APPs that elevate in a minor APR include fibrinogen, haptoglobin (Hp), and ceruloplasmin (Cp). Eight proteins are overexpressed in APRs denoted as 'positive' APPs, including Hp, SA, fibrinogen, Cp, AGP, α 1 antitrypsin (AAT), lactoferrin (Lf)

and CRP. Similarly, there are several 'negative' APPs the expression levels of which are reduced, including albumin, transferrin and transthyretin. The APP is elicited by cytokines, including those functioning as positive and negative growth factors and cytokines with pro-inflammatory or anti-inflammatory activity. Positive or negative growth factor cytokines involved include Interleukin (IL) 2; IL3; IL4; IL7; IL10; IL11; IL12; and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Proinflammatory cytokines involved include TNF α / β ; IL1 α / β ; IL6; IFN- α / γ ; IL8; and macrophage inhibitory protein1. Cytokines involved in the anti-inflammatory response include: IL1 receptor antagonists; soluble IL1 receptors; IL1 binding protein; and TNF α binding protein. Moreover, ESR and ferritin increase in these patients. Covid-19 with hyperinflammatory pulmonary symptoms is associated with a cytokine storm involving interleukins and chemokine dysregulation. Of important cytokine is interleukin-6 [49]. One of the achievements of this research is the effect of elevated IL-6 on decreased eGFR and this effect on kidney failure can be substantial. About to with concerning relation to this result, tocilizumab is recommended in severely infected cases with elevated IL-6 in serum. In our research, tocilizumab has been used in 13.2% (9/68) of patients and two of sixty-eight patients (2/68, 2.9%) were expired. As such we know ceruloplasmin is one of the positive APRs, and associated cytokines include TNF- α , IL-1 β and IFN-1. Other points in this research are the usage of interferons that were used in six of sixty-eight patients (6/68, 8.8%) and response to it in 7.3% cases (5/68). Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) is the acellular receptor for SARS-CoV and SARS-CoV-2. ACE2 shares some homology with ACE but is not inhibited by angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs). ACE2 is expressed in the lung, heart, kidney, and intestine as SARS-CoV-1, it may be hypothesized that chloroquine also interferes with ACE2 receptor glycosylation thus preventing SARS-CoV-2 binding to target cells. Different therapeutic modalities have been used in COVID-19 nephropathy so far. A recent case report described the beneficial effect of thalidomide (100 mg daily) plus low-dose glucocorticoids [50]. Previously, Amirshahrokhi in an experimental study in mice demonstrated the effect of thalidomide in ameliorating the histological and biochemical lung alterations induced by paraquat (PQ). Thalidomide decreased the production of inflammatory, and fibrogenic cytokine TNF- α ,

IL-1 β , IL-6, and transforming growth factor-beta1 (TGF- β 1). Moreover, myeloperoxidase (MPO) activity, nitric oxide (NO) and hydroxyproline content in lung tissue was declined [51].

Our study revealed the most common symptoms include the history of fever (80.8%) and cough (50%) and the most common laboratory findings include elevated CRP (50%) and lymphocytopenia (45.5%) that were in agreement with the previously published studies [52, 53]. In our study there was male predominance to female gender (73.5% vs. 26.4%) that is in disagreement with the study by Shang et al with female predominance versus (vs) male group (53% vs. 47%) [5].

Conclusion. In our research, COVID-19 had a trivial (small) effect on eGFR declining. Future studies are needed to evaluate the clinical findings and impact of COVID-19 on kidney outcomes.

Abbreviations. ACR, albumin-to-creatinine ratio; AHA/ACC, American Heart Association/American College of Cardiology; ANC, absolute neutrophil count; BALF, bronchoalveolar lavage fluid; CKD-EPI, chronic kidney disease-epidemiology collaboration; CrCl, creatinine clearance; KRT (kidney replacement therapy); KF (kidney failure); MDRD, modification of diet in renal disease; nCOVID-19 (novel coronavirus disease-2019); RNA (ribonucleic acid); PER, protein excretion rate; qRT-PCR, quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction; ITU, intensive therapy unit; WHO, World Health Organization.

Acknowledgment. The author thanks the National University of Tehran Medical Sciences, College of Medicine, and Imam Khomeini Hospital Complex (teaching hospital) for their help. This paper has been written for medical sciences and higher degrees.

Disclosure Statement. Authors of published articles stated that research was conducted ethically following the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Availability of data and material. The author declares that the datasets become active in the Figshare repository with doi:10.6084/m9.figshare.12863882 after publication.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Funding. Not applicable.

Author contributions. The author confirms being the sole contributor to this work and has approved it for publication.

References:

1. *l-Ani AH, Prentice RE, Rentsch CA, Johnson D, Ardalan Z, Heerasing N, et al.* Review article: prevention, diagnosis and management of COVID-19 in the IBD patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(1): 4-72. doi: 10.1111/apt.15779.
2. *Samina M, Tabish SA, Mufti SA, Ajaz M, Rehana K, Panditha K, et al.* Role of Hospital in Pandemic: Our Experience. *JIMSA* 2012; 25 (3): 201-204.
3. *Chhikara BS, Rath B, Singh J, Poonam.* Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: Infection, prevention and clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics. *Chem Biol Let* 2020; 7(1): 63-72.
4. *McIntosh K.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. *UpToDate*, 2020 May [cited 2020 June 4]: 1-31 p.

- Available at: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>.
5. Tang H, Tian JB, Dong JW, Tang XT, Yan ZY, Zhao YY, et al. Serologic Detection of SARS-CoV-2 Infections in Hemodialysis Centers: A Multicenter Retrospective Study in Wuhan, China. *Am J Kidney Dis*. 2020 Oct;76(4):490-499.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.06.008.
 6. Tang B, Li S, Xiong Y, Tian M, Yu J, Xu L, Zhang L, Li Z, Ma J, Wen F, Feng Z, Liang X, Shi W, Liu S. COVID-19 Pneumonia in a Hemodialysis Patient. *Kidney Med*. 2020;2(3):354-358. doi: 10.1016/j.xkme.2020.03.001.
 7. Fu D, Yang B, Xu J, Mao Z, Zhou C, Xue C. COVID-19 Infection in a Patient with End-Stage Kidney Disease. *Nephron*. 2020;144(5):245-247. doi: 10.1159/000507261.
 8. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, Chang Y, Tantisattamo E, Ivaturi K, et al. A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease. *Am J Nephrol*. 2020;51(5):337-342. doi: 10.1159/000507417.
 9. Huang J, Lin H, Wu Y, Fang Y, Kumar R, Chen G, et al. COVID-19 in post-transplantation patients – report of two cases. *Am J Transplant* 2020;20(7):1879-1881. doi:10.1111/ajt.1589.
 10. Seminari E, Colaneri M, Sambo M, Gallazzi I, Di Matteo A, Roda S, Bruno R; COVID19 IRCCS San Matteo Pavia Task Force. SARS Cov-2 infection in a renal-transplanted patient: A case report. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1882-1884. doi: 10.1111/ajt.15902.
 11. Chen S, Yin Q, Shi H, Du D, Chang S, Ni L, et al. A familial cluster, including a kidney transplant recipient, of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Am J Transplant* 2020; 20 (7): 1869-1874. doi:10.1111/ajt.15903.
 12. Bussalino E, De Maria A, Russo R, Paoletti E. Immunosuppressive therapy maintenance in a kidney transplant recipient with SARS-CoV-2 pneumonia: A case report. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1922-1924. doi: 10.1111/ajt.15920.
 13. Fontana F, Alfano G, Mori G, Amurri A, Tei L, Ballestri M, et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with tocilizumab and hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. 2020 Jul;20(7):1902-1906. doi: 10.1111/ajt.15935.
 14. Kim Y, Kwon O, Paek JH, Park WY, Jin K, Hyun M, et al. Two distinct cases with COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020 Aug;20(8):2269-2275. doi: 10.1111/ajt.15947.
 15. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2020;97(6):1076-1082. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.018.
 16. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, Campistol JM, Diekmann F, Ventura-Aguilar P. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant*. 2020;20(7):1875-1878. doi: 10.1111/ajt.15874.
 17. Karami P, Naghavi M, Feyzi A, Aghamohammadi M, Novin MS, Mobaien A, Qorbanisani M, Karami A, Norooznezhad AH. WITHDRAWN: Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Apr 11:101665. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101665.
 18. Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. 2020;98(1):228-231. doi:10.1016/j.kint.2020.04.006
 19. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or co-incidental? *New Microbes New Infect*. 2020 Mar 27;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
 20. Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients: A Summary of 10 Confirmed Cases in Wuhan, China. *Eur Urol*. 2020;77(6):748-754. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.039.
 21. Marx D, Moulin B, Fafi-Kremer S, Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Caillard S. First case of COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with belatacept. *Am J Transplant*. 2020 Jul;20(7):1944-1946. doi: 10.1111/ajt.15919.
 22. Hartman ME, Hernandez RA, Patel K, Wagner TE, Trinh T, Lipke AB, Yim ET, Pulido JN, Pagel JM, Youssef SJ, Mignone JL. COVID-19 Respiratory Failure: Targeting Inflammation on VV-ECMO Support. *ASAIO J*. 2020;66(6):603-606. doi: 10.1097/MAT.0000000000001177.
 23. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. *Chest*. 2020;158(1):e15-e19. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024.
 24. Gaillard F, Ismael S, Sannier A, et al. Tubuloreticular inclusions in COVID-19-related collapsing glomerulopathy. *Kidney Int*. 2020;98(1):241. doi:10.1016/j.kint.2020.04.022.
 25. Vischini G, D'Alonzo S, Grandaliano G, D'Ascenzo FM. SARS-CoV-2 in the peritoneal waste in a patient treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2020;98(1):237-238. doi:10.1016/j.kint.2020.05.005.
 26. Wang R, Liao C, He H, Hu C, Wei Z, Hong Z, Zhang C, Liao M, Shui H. COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(1):141-143. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.009.

27. Wang J, Li X, Cao G, Wu X, Wang Z, Yan T. COVID-19 in a Kidney Transplant Patient. *Eur Urol.* 2020;77(6):769-770. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.036.
28. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing glomerulopathy in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep* 2020;5(6):935-939. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.002.
29. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a Presentation of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Cureus.* 2020;12(4):e7561. doi:10.7759/cureus.7561.
30. Bartiromo M, Borch B, Botta A, Bagalà A, Lugli G, Tilli M, Cavallo A, Xhaferi B, Cutruzzulà R, Vaglio A, Bresci S, Larti A, Bartoloni A, Cirami C. Threatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Transpl Infect Dis.* 2020;22(4):e13286. doi:10.1111/tid.13286.
31. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1859-1863. doi: 10.1111/ajt.15869.
32. Cappell MS. Moderately Severe Diarrhea and Impaired Renal Function With COVID-19 Infection. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(6):947-948. doi:10.14309/ajg.0000000000000681.
33. Meziyerh S, Zwart TC, van Etten RW, Janson JA, van Gelder T, Alwayn IPJ, et al. Severe COVID-19 in a renal transplant recipient: A focus on pharmacokinetics. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1896-1901. doi: 10.1111/ajt.15943.
34. Chenna A, Konala VM, Gayam V, Naramala S, Adapa S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Renal Transplant Patient. *Cureus.* 2020;12(5):e8038. doi:10.7759/cureus.8038.
35. Deliwala S, Abdulhamid S, Abusalih MF, Al-Qasbi MM, Bachuwa G. Encephalopathy as the Sentinel Sign of a Cortical Stroke in a Patient Infected With Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12(5):e8121. doi:10.7759/cureus.8121.
36. Prattes J, Valentin T, Hoenigl M, Talakic E, Reisinger AC, Eller P. Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - A case report. *Med Mycol Case Rep.* 2021;31:2-5. doi: 10.1016/j.mmcr.2020.05.001.
37. Khatri A, Wallach F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) presenting as purulent fulminant myopericarditis and cardiac tamponade: a case report and literature review. *Heart Lung* 2020;49(6):858-863. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.06.003.
38. Post A, den Duerwaarder ESG, Baker SJL, de Haas RJ, van Meurs M, Gansevoort RT, et al. Kidney Infarction in Patients With COVID-19. *Am J Kidney Dis* 2020;76(3):431-435. doi:10.1053/j.ajkd.2020.05.004.
39. Taghizadeh A, Mikaeili H, Ahmadi M, Valizadeh H. Acute kidney injury in pregnant women following SARS-CoV-2 infection: A case report from Iran. *Respir Med Case Rep.* 2020;30:101090. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101090.
40. Cinar OE, Sayinalp B, Karakulak EA, Karatas AA, Velet M, Inkaya AC, et al. Convalescent (immune) plasma treatment in a myelodysplastic COVID-19 patient with disseminated tuberculosis. *Transfus Apher Sci* 2020;59(5):102821. doi:10.1016/j.transci.2020.102821.
41. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, Kisselev S, Gharavi A, Canetta P. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):940-945. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.017.
42. Rinaldi LF, Marazzi G, Marone EM. Endovascular treatment of a ruptured pararenal abdominal aortic aneurysm in a patient with coronavirus disease-2019: suggestions and case report. *Ann Vasc Surg* 2020;66:18-23. doi: 10.1016/j.avsg.2020.05.011.
43. Resch T, Vogt K, Eldrup N. Atypical COVID-19 presentation in patient undergoing stage TAAA repair. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2020;6(3):337-339. doi:10.1016/j.jvscit.2020.05.001.
44. Bemtgen X, Krüger K, Supady A, et al. First Successful Treatment of Coronavirus Disease 2019 Induced Refractory Cardiogenic Plus Vasoplegic Shock by Combination of Percutaneous Ventricular Assist Device and Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report. *ASAIO J.* 2020;66(6):607-609. doi:10.1097/MAT.0000000000001178.
45. Arpali E, Akyollu B, Yelken B, Tekin S, Turkmen A, Kocak B. Case report: A kidney transplant patient with mild COVID-19. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(4):e13296. doi: 10.1111/tid.13296.
46. Machado DJB, Ianhez LE. COVID-19 pneumonia in kidney transplant recipients-Where we are? *Transpl Infect Dis.* 2020;22(5):e13306. doi: 10.1111/tid.13306.
47. Michot JM, Albiges LA, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, Balleyguier C, et al. COVID-19-related collapsing glomerulopathy in a kidney transplant recipient. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(4):590-594. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.06.009.
48. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):961-964. doi: 10.1016/jannonc.2020.03.300.
49. Chen C, Qi F, Shi K, Li Y, Li J, Chen Y, et al. Thalidomide combined with low-dose glucocorticoid in the treatment of COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis* 2021; 103:507-513. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.023.

50. *Amirshahrokhi K.* Anti-inflammatory effect of thalidomide in paraquat-induced pulmonary injury in mice. *Int Immunopharmacol* 2013; 17(2):210-5. doi: 10.1016/j.intimp.2013.06.005.
51. *Pormohammad A, Ghorbani S, Khatami A, Farzi R, Baradaran B, Turner DL, et al.* Comparison of confirmed COVID-19 with SARS and MERS cases - Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(4):e2112. doi: 10.1002/rmv.2112.
52. *Dudar I, Krasnyuk E, Shymova A, Hryhorieva Y, Malasaiev M, Fierients O, et al.* COVID-19 in patients with chronic kidney disease stage 5. *Ukr J Nephrol and Dial.* 2021;2(70):38-47. doi:10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05.



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

Ndu IK¹, Ohayi SR¹, Edelu BO²

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.08

Advanced diagnostic techniques for paediatric chronic kidney disease in a developing country: A narrative review

¹Enugu State University of Technology Teaching Hospital Enugu, Enugu, Nigeria

²University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu, Nigeria

Citation:

Ndu IK, Ohayi SR, Edelu BO. Advanced diagnostic techniques for paediatric chronic kidney disease in a developing country: A narrative review. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):67-75. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.08.

Article history:

Received July 15, 2021

Received in revised form

July 28, 2021

Accepted August 05, 2021

Abstract: *Chronic kidney disease (CKD) is described as a complex and progressive condition that arises from both non-communicable diseases (NCD) and communicable diseases (CD). Approximately a tenth of adults are affected worldwide, but the global prevalence of paediatric CKD remains unknown. Unfortunately, advanced diagnostic techniques and interventions are not readily available in most developing countries. This review seeks to create more awareness about paediatric CKD in a developing country like Nigeria and the need to intensify efforts to make new technologies for its diagnosis available and more affordable.*

Keywords: *diagnostic techniques, paediatric chronic kidney disease.*

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

© Ndu I.K., Ohayi S.R., Edelu B.O., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Ikenna Kingsley Ndu: Ikennandu@gmail.com



© Нду І.К., Охаї С.Р., Еделу Б.О., 2021

УДК 616.61-036.12-053.2-07

І.К. Нду¹, С.Р. Охаї¹, Б.О. Еделу²

Передові методи діагностики хронічної хвороби нирок у дітей в країнах, що розвиваються: огляд літератури

¹Госпіталь Державного технологічного університету Енугу, Енугу, Нігерія

²Університетська лікарня Університету Нігерії, Енугу, Нігерія

Резюме: Хронічна хвороба нирок (ХХН) є тяжким прогресуючим захворюванням, яке може ускладнювати перебіг як неінфекційних захворювань, так і інфекційних захворювань. Приблизно десята частина дорослого населення світу страждає на ХХН, але поширеність ХХН у дітей залишається невідомою. На жаль, передові методи діагностики та лікування недоступні у більшості країн, що розвиваються. Цей огляд має на меті підвищити обізнаність щодо ХХН у Нігерії та активізувати зусилля, спрямовані на покращення доступності нових діагностичних та лікувальних підходів.

Ключові слова: діагностичні методи, педіатрична хронічна хвороба нирок.

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) is described as a complex and progressive condition that arises from both non-communicable diseases (NCD) and communicable diseases (CD) [1, 2]. Ultimately, it culminates in end-stage renal disease (ESRD) after passing through five distinct phases at a pace determined by the presence of comorbidities [2-4]. Approximately a tenth of adults are affected worldwide, but the global prevalence of paediatric CKD remains unknown [5, 6]. However, it is relatively low among the paediatric age group compared to adults as suggested by available population-based data [5, 7-10]. It is particularly challenging to assess the impact of pediatric kidney disease in Nigeria because of the time gaps between the few available studies, which are primarily hospital-based [11].

The rising number of non-communicable diseases worldwide has been linked to the global surge in CKD prevalence [2, 5, 12, 13]. Most children with CKD have congenital or inherited kidney disorders, with obstructive uropathy reported as the commonest in US children [7, 12, 14]. Similarly, Ladapo et al. in Nigeria reported congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) as the leading cause of CKD [11]. More often than not, as countries become more advanced, diseases tend to move from infectious to chronic conditions [15]. A similar pattern has become more noticeable among a lot of impoverished countries [2]. Although infectious causes of CKD in

low to medium-income countries (LMICs) are still less common than the non-communicable causes, they remain a major cause of public health concern and contribute significantly to CKD [5, 13, 16, 17].

Although CKD occurs more commonly in adults and aged individuals [5, 6, 18], it is now evident that its aetiology can be traced back to prenatal events [12, 19, 20]. For instance, uteroplacental insufficiency or maternal malnutrition may result in small for gestational age infants who may have a paucity of nephrons and develop increased blood pressure with the potential risk of progressive renal injury [21]. Knowledge of these possible risk factors may facilitate measures that can reduce the rate of development of chronic kidney disease [12].

As research to understand the role of these risk factors continues, genetics is being explored for associations with CKD, which may provide possible interventional and prognostic tools for determining genetic risk factors for CKD progression in children [7].

Accurately calculating the glomerular filtration rate (GFR) is key to staging CKD [7, 22]. There is agreement about the inaccuracy of measurement of GFR by a timed urine collection because of variable creatinine clearance [7, 22]. While GFR measurement by inulin clearance is accepted as the gold standard, and it is an arduous assay to perform, particularly in children [7, 23]. Thus, innovative methods of GFR estimation, such as the iohexol plasma disappearance method, validated by the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study in North American pediatric nephrology centers, are now used to help clinicians assess those at risk for progressive kidney injury [12, 23-26].

Due to the correlative nature of renal pathology diagnosis, other investigation modalities such as electron microscopy (EM) and antibodies to localize antigens in tissue sections from percutaneous needle

Ndu Ikenna Kingsley
Ikennandu@gmail.com

biopsies are essential [3, 27, 28]. Unfortunately, because of multiple challenges in developing nations, most renal biopsies are reported with light microscopic examination alone [27-29].

Paediatric cases of chronic kidney disease (CKD), especially those from LMICs who often have unrecognized and untreated CKD, progress to ESRD [27, 29]. This requires life-saving renal replacement therapy (RRT), which unfortunately is very expensive and therefore unaffordable in most of these developing countries [3, 5, 30-32].

Unfortunately, these advanced diagnostic techniques and interventions are not readily available in most developing countries. Therefore, this review was done by the authors to create more awareness about the need for early identification and prevention of known risk factors of CKD while intensifying efforts to make new technologies for its diagnosis available and more affordable.

Description of the literature search. The literature search was conducted through PubMed and Google web search for articles on pediatric chronic kidney disease. The following search terms were employed: "chronic renal disease definition," "chronic renal disease diagnosis," "chronic renal disease in Nigeria," "chronic renal disease challenges." Studies relevant to the objectives of this narrative review were subsequently selected and reviewed.

Pathophysiology of paediatric chronic kidney disease. The pathological features accompanying paediatric chronic kidney diseases are complex and interrelated by their pathophysiologic mechanisms. As such, this clinical syndrome of paediatric CKD is seen as a definite class of illness [33]. By nature, PCKD is associated with long-term complications with resulting in higher mortality and lower life expectancy than in the general population [34]. Certain general physiologic principles of renal function underlie the various injuries associated with CKD, namely: i) high perfusion rate of the kidney, which exposes the kidney to a higher amount of circulating harmful substances ii) high intra- and transglomerular pressure necessary for effective glomerular filtration expose glomerular capillaries to haemodynamic injuries. iii) interconnection between the glomerular and peritubular capillaries facilitates the transfer of glomerular injuries to the tubulointerstitial space. iv) nephron as an integrated complex that damages one part likely to affect other components [34]. Ultimately, the derangement in renal function progress to ESRD whilst also leading to various pathophysiologic problems in different organ systems of the body, which includes the following.

Poor growth/Growth failure. Typically, children with CKD have growth derangement [35, 36]. A 2006 North American Paediatric Transplant Cooperative Study (NAPTCS) showed that over 35% of children with PCKD attained only a final height below the third percentile or exhibited -1.88 median standard deviation score (HtSDS) and that glomerular filtration

rate correlated positively with HtSDS [37, 38]. Growth retardation is also positively correlated with the age of onset of Paediatric CKD/age of enrolment with average HtSDS for respective age groups with scores in infancy, young childhood and adolescence as -2.33, -1.65 and -0.93, respectively [38].

In general, growth retardation in CKD is due to the following conditions: CKD mineral and bone diseases (CKD-MBD) through poor bone growth etc., metabolic acidosis by degradation of proteins, endogenous production or corticosteroids, and suppression of appetite leading to malnutrition; chronic anaemia which causes poor appetite and cardiac dysfunction and fluid and electrolyte disturbances [35, 39-41]. Other associated factors include cardiac complications, end-organ resistance to GH and abnormalities of the GH-IGF-1 pathway, and the malnutrition-inflammation complex [41, 42]. According to Rees [35], in infancy and early childhood, nutrition affects growth much more than the GH-IGF-I axis, suggesting that malnutrition may be the most critical factor contributing to growth impairment at that age. In children who develop CKD at infancy, boosting calorie intake during early childhood leads to improved growth [35]. As summarized by Silverstein [43], in addition to impairment of general development in PCKD, dysregulation of the hypothalamic-pituitary axis with resultant hypergonadotrophic hypogonadism leads to delayed puberty for up to 2 years [36]. This affects children requiring renal transplants before age 13 the most [44, 45].

Bone disease [chronic kidney disease-mineral and bone disease (CKD-MBD)]. Bone disease is one of the earliest pathophysiologic problems to occur in paediatric CKD [42]. It occurs as part of a complex called chronic kidney disease-mineral and bone disease (CKD-MBD) characterized by one or more abnormalities of calcium, phosphate, parathyroid hormone and vitamin D metabolism, renal osteodystrophy (ROD), plus calcification of vascular or other soft tissue. ROD consists of abnormalities in bone histology, linear growth, strength, and pathological fractures [36, 42, 45].

Renal osteodystrophy of paediatric CKD follows a complex interaction between several factors, including derangement in the production of active vitamin D with resultant poor intestinal absorption of calcium and then secondary hyperparathyroidism with consequent mobilization of calcium from bones [36, 42, 43]. Also, renal function derangement leads to metabolic acidosis, which in turn blunts trophic effects of growth hormone on bones [36, 43]. Also, it reduces the renal generation of active vitamin D with resultant mobilization of Calcium from bones, thereby worsening bone disease [36, 43].

Other mechanisms of bone disease include the increase in circulating FGF23 following hyperphosphataemia from decreasing excretion of phosphate as a result of falling GFR. FGF23 causes bone

cysts, marrow fibrosis, and reduced or no production of bone marrow, known as osteitis fibrosa cystica [36, 42]. Prolonged stimulation of the parathyroid gland by prolonged hyperphosphataemia and hypocalcemia will make the gland autonomous. This tertiary hyperthyroidism further worsens the mobilization of calcium from bones [36, 42].

Reduced Haemoglobin concentration/anaemia.

Anaemia is quite common in paediatric CKD patients, with prevalence increasing with the advancement of the disease [33, 42]. As summarized by Kaspar [36] and Becherucci [33], it occurs in 45% of cases and negatively affects outcomes, quality of life, and neurocognitive development and functions [46]. Unlike in adults, diagnosis of anaemia in paediatric CKD is not straightforward since diagnostic parameters depend on age range and sex [47].

The pathophysiologic mechanisms that lead to anaemia in paediatric CKD include decreased production and secretion of erythropoietin [36, 42, 48], reduced or no RBC production in osteitis fibrosa cystica [42] and red blood cell (RBC) fragility and high turnover of immature RBC associated with uremia [42, 49]. Other causes of anaemia include intestinal loss of RBC, which is highest in patients undergoing hemodialysis, blood loss to hemodialysis equipment and tubing, and loss of RBC-iron homeostasis [36].

Hypertension. Hypertension has been reported to occur very early in paediatric CKD, with an increasing prevalence as GFR worsens [50]. It is caused by salt retention that results from derangement of GFR and also by continuing renin secretion by the kidney in some diseases [42]. According to Becherucci's review [33], 54% of children with CKD had high blood pressure (HBP) when they enrolled in a CKiD study group study. In comparison, BP in 48% remained elevated despite antihypertensive treatment. In addition, the BP in these patients has characteristics associated with the increased cardiac morbidity in adulthood. HBP further damages the kidney, thus expediting a decline in renal function.

Cardiovascular disease is an important cause of mortality in paediatric CKD, conferring a 1000 times higher risk of death in ESRD than in age-matched non-ESRD children [36, 50, 51]. Cardiovascular complications begin early in PCKD and progress rapidly following the onset of dialysis [51]. A combination of hypertension causes PCKD-related cardiovascular disease, elevated circulating PTH, FGF 23, 25-OHvitD, and deposition of calcium phosphate in the heart and coronary artery [42, 50, 52]. The pathophysiologic mechanisms underlying PCKD CVD include left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and arterial thickening from uremia-induced medial calcification [42, 50, 53]. The leading cause of cardiovascular disease-related death in PCKD includes arrhythmias, valvular diseases, cardiomyopathy, and cardiac arrest [54].

Poor neurocognitive development and quality of life. As summarized by Becherucci et al. [33],

and Kaspar et al. [36], childhood-onset CKD leads to poor neurocognitive development and quality of life in adulthood. These patients have low physical, social, and health-related quality of life (HRQOL) parameters and exhibit low energy, weakness, daytime sleepiness, anxiety, and depression. GFR varies in direct proportion to HRQOL, while treatment with GH improves associated parameters also [55]. According to the CKiD study, a significant proportion of children with CKD has a risk for dysfunction in IQ, educational performance, and executive functioning of up to 1 standard deviation below the mean [46].

Comorbidities & other factors that affect CKD progression in children. Researchers have identified that certain factors are associated with the rapid progression of CKD to ESRD. As summarized by Kaspar et al. [36], these include severe proteinuria, glomerular aetiology, older age, non-Caucasian race, and presentation with stage 4 CKD, while for non-glomerular PCKD, the factors include dyslipidaemia, male gender, hypoalbuminaemia, urinary protein – creatinine ratio of >2mg/mg, and anaemia. Based on these identified factors, the risk for progression has been classified into low, medium, and high-risk groups with renal survival times of 135, 80, and 16.3 months. Other conditions which hasten the progression of CKD include hypertension [36, 56], concomitant cardiovascular disease, and puberty [57, 58].

Diagnosis of chronic kidney disease. Traditionally, blood and serum-based biochemical measurements of substances secreted through the kidney are used to diagnose renal diseases, including paediatric CKD. These tests have, over time, proven not to be sufficiently sensitive and specific for this purpose.

Nigeria, being a developing country, has several challenges, of which the availability of modern diagnostic equipment in our hospitals is not excluded. Most diagnoses of renal diseases in the healthcare facilities are clinical, with the support of the baseline investigations such as urinalysis, full blood count, serum and urinary electrolytes, urea and creatinine estimations, and the few available radiological imaging diagnostic equipment. Routine radiological imaging is only helpful for diagnosing gross anatomical abnormalities e.g., renal stones and other causes of obstruction, tumours, etc [59]. These limitations arise because of the nature of renal diseases. A variety of renal morphologic patterns can result in the same clinical syndrome e.g., nephritic syndrome from hereditary nephropathy, MPGN, IgA nephropathy etc.; nephrotic syndrome from minimal change disease, FSGS, membranous glomerulonephropathy while one disease may cause more than one distinct pattern of renal injury e.g., SLE can cause glomerular &/or parenchymal injuries. Also, different conditions can cause or be associated with one specific pathologic process e.g., SLE, HCV infection & proliferative GN [59, 60].

The implication of using such limited methods in the diagnosis of chronic kidney disease is the inability

to correctly identify the cause of the problem or the true nature and extent of the pathology. As such novel methods of diagnosis that can detect anatomical, molecular, and functional changes in the kidney are being developed and deployed in developed countries. Improved investigative techniques will afford the opportunity of early diagnosis, in which case reversible diseases can be treated; progression of CKD may be halted or slowed; comorbid conditions can be treated; renal replacement therapy can be arranged ahead of deterioration to end-stage kidney disease [61].

Novel diagnostic methods for chronic kidney disease:

Laboratory investigation/Biochemical testing.

Cystatin-C is progressively replacing creatinine as an endogenous marker for glomerular filtration function, having been found to have more reliability than creatinine [62].

Imaging. Imaging studies of the kidneys are used to study both anatomical, renal perfusion, and glomerular filtration abnormalities. As summarized by Thuman and Gueler [59], like USS used to study structural abnormalities, the more sophisticated imaging methods, namely Doppler imaging, CT scan, and MRI used to assess renal blood flow, also have their limitations. The contrast media for the first two are known to be nephrotoxic, while that for MRI causes nephrogenic systemic fibrosis in patients with CKD [59]. However, newer contrasts for MRI, namely gadobenate dimeglumine or gadobutrol, proven to be safe in CKD, have been developed [63, 64]. Additionally, arterial spin labeling (ASL), which uses magnetically tagged intrinsic water as a contrast for MRI, has also been designed for the evaluation of renal perfusion [65]. Also, Thuman and Gueler [59] summarized new modalities being used as follows:

1. Use of imaging probes: agents that can detect specific molecules or biologic processes as indicators of distinct kidney structural and functional abnormalities
2. Blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI: determines tissue oxygenation and, therefore disease. Tissue relaxation rate, $R2^*$ is inversely proportional to tissue oxygen concentration. BOLD MRI has shown that $R2^*$ is higher in paediatric CKD patients than in the healthy population.
3. Dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI: uses renal perfusion and glomerular filtration of gadolinium-based contrast agents (GBCAs) to assess CKD.
4. Sodium (^{23}Na) MRI: quantifies and localizes sodium in the kidney and other tissues. This technique has shown that there is high sodium concentration in tissues in people with end-stage renal diseases than in others.
5. Hyperpolarized MRI: uses specific hyperpolarized molecules to assess the transport and metabolic functions of the kidney. By using hyperpolarized ^{13}C pyruvate, the metabolism of pyruvate to lactate is altered in models of diabetic nephropathy.

6. Elastography (Acoustic radiation force impulse imaging): studies the stiffness of the kidney and, therefore degree of fibrosis by measuring the shear wave velocity (SWV) when an impulse is applied to a tissue. Elastography performed in CKD patients has shown that SWV correlated with the degree of kidney disease. MR elastography has been developed and is being standardized.
7. Diffusion-weighted Imaging (DWI) and Diffusion Tensor Imaging (DTI): both MRI-based imaging methods use the direction of movement of water molecules in tissues to determine the degree of renal fibrosis.

Imaging facilities such as CT scans and MRI for diagnosis of renal and other diseases are available in the country but sparsely distributed and unaffordable to the average Nigerian. This has led to the limited use of these diagnostic facilities to diagnose chronic renal diseases in children.

Renal biopsy. Renal biopsy for CKD is usually a percutaneous procedure consisting of using specialized needles to obtain biopsies from the kidney. It is generally performed under ultrasound guidance where facilities are available. Indications for renal biopsy include nephrotic range renal impairment without a precise diagnosis by other methods, as a guide for management and prognostication of certain diagnosed conditions e.g., lupus nephritis, vasculitis etc. and in established diagnosis e.g., diabetic nephropathy but with unexplained deterioration in renal function [59, 61]. Examination of renal biopsy specimens by routine haematoxylin and eosin method has a minimal diagnostic value. Specialized techniques have therefore been developed, namely immunofluorescence staining and electron microscopy.

The situation in Nigeria. Despite the availability of these newer methods of diagnosis, most Nigerian researchers still diagnose chronic kidney disease based on the glomerular filtration rate of $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ for ≥ 3 months, Kidney Disease Outcomes Qualitative Initiative (KDOQI) diagnostic and staging criteria, and the International Study of Kidney Disease in Children guidelines. Imaging techniques such as computerized tomography scan (CT scan), ultrasonography, micturating cystourethrogram, intravenous urogram, and magnetic resonance imaging (MRI) are also employed in some cases. Pathologic abnormalities on percutaneous biopsy, presence of markers of damage in urine, blood, or congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) are sometimes employed in diagnoses [11, 31, 66, 67]. The implication of the use of such limited methods in the diagnosis of chronic kidney disease is the inability to correctly identify the cause of the problem or the true nature and extent of the pathology.

It's also important to note that most Nigerians fund healthcare from out-of-pocket expenses despite the minimal income and over 70% living below the poverty line. This becomes a limiting factor to the use of

modern diagnostic facilities even in centres where they are available.

Despite these drawbacks, physicians managing children suspected to have chronic renal diseases should try and maximize the available basic investigative techniques in the country. Percutaneous biopsies should be done whenever indicated. This will enable researchers and paediatricians to know the prevalent causes of chronic renal diseases among children in our environment and thus help in finding preventive measures. The few available radiological imaging studies should be utilized whenever possible. This will help to properly define the scope and the cause of the CKD in some cases. The use of c-cystine should be encouraged in all facilities where children with CKD are managed to replace creatinine estimation. Finally, efforts to make these newer diagnostic facilities and methods available in all our tertiary healthcare centres should be vigorously pursued by all policymakers and authorities.

This will enable the country to catch up with the rest of the world in PCKD diagnosis and management.

Conclusion. In conclusion, advanced diagnostic techniques and interventions are not readily available for paediatric CKD in Nigeria. There is an urgent need for advocacy by health care providers to create more awareness about this condition. Public-private partnership arrangements are key to making new technologies for its diagnosis available and more affordable.

Conflicts of Interest. The authors report no conflicts of interest in this work

Contributions. This study was conceived by NIK, OSR and EBO. Abstract and Introduction were written by NIK. Pathophysiology and diagnosis of paediatric chronic kidney disease was written by OSR. The situation in Nigeria and conclusion were written by EBO. All authors reviewed the final draft of the paper. NIK, OSR, EBO are equal contributors.

References

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Nugent RA, Fathima SF, Feigl AB, Chyung D. The burden of chronic kidney disease on developing nations: a 21st century challenge in global health. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(3):c269-77. doi:10.1159/000321382.
3. Schaefer F, Borzych-Duzalka D, Azocar M, Munarriz RL, Sever L, Aksu N, et al. Impact of global economic disparities on practices and outcomes of chronic peritoneal dialysis in children: insights from the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry. *Perit Dial Int.* 2012;32(4):399-409. doi:10.3747/pdi.2012.00126.
4. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, McNeil E. Childhood chronic kidney disease in a developing country. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(7):1143-7. doi:10.1007/s00467-008-0775-4.
5. Harambat J, Ekulu PM. Inequalities in access to pediatric ESRD care: a global health challenge. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(3):353-8. doi:10.1007/s00467-015-3263-7.
6. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88(5):950-7. doi:10.1038/ki.2015.230.
7. Staples A, Wong C. Risk factors for progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(2):161-169. doi:10.1097/MOP.0b013e328336ebb0.
8. Ardissino G, Dacc V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F; ItalKid Project. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):e382-7. doi:10.1542/peds.111.4.e382.
9. Soylemezoglu O, Duzova A, Yal inkaya F, Arinsoy T, Sleymanlar G. Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27 Suppl 3:iii146-51. doi:10.1093/ndt/gfs366.
10. Bukabau JB, Makulo JR, Pakasa NM, Cohen EP, Lepira FB, Kayembe PK, et al. Chronic kidney disease among high school students of Kinshasa. *BMC Nephrol.* 2012;13:24. doi:10.1186/1471-2369-13-24.
11. Ladapo TA, Esezobor CI, Lesi FE. Pediatric kidney diseases in an African country: prevalence, spectrum and outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(5):1110-6. doi:10.4103/1319-2442.139976.
12. Baum M. Overview of chronic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(2):158-160. doi:10.1097/MOP.0b013e32833695cb.
13. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet.* 2013 Jul 13;382(9887):170-9. doi:10.1016/S0140-6736(13)60647-9.
14. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):1999-2009. doi:10.1007/s00467-006-0410-1.

15. *Ezzati M, Vander Hoorn S, Lawes CM, Leach R, James WP, Lopez AD, et al.* Rethinking the “diseases of affluence” paradigm: global patterns of nutritional risks in relation to economic development. *PLoS Med.* 2005;2(5):e133. doi:10.1371/journal.pmed.0020133.
16. *Sumaili EK, Cohen EP, Zinga CV, Krzesinski JM, Pakasa NM, Nseka NM.* High prevalence of undiagnosed chronic kidney disease among at-risk population in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *BMC Nephrol.* 2009;10:18. doi:10.1186/1471-2369-10-18.
17. *Hossain MP, Goyder EC, Rigby JE, El Nahas M.* CKD and poverty: a growing global challenge. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(1):166-74. doi:10.1053/ajkd.2007.10.047.
18. *Haileamlak A.* Chronic Kidney Disease is on the Rise. *Ethiop J Health Sci.* 2018;28(6):681-682. doi:10.4314/ejhs.v28i6.1.
19. *Vehaskari VM, Woods LL.* Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2545-56. doi:10.1681/ASN.2005030300.
20. *Baum M.* Role of the kidney in the prenatal and early postnatal programming of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(2):F235-F247. doi:10.1152/ajprenal.00288.2009.
21. *Vehaskari VM.* Prenatal programming of kidney disease. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(2):176-82. doi:10.1097/MOP.0b013e328336ebc9.
22. *Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al;* National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1416-21. doi:10.1542/peds.111.6.1416.
23. *Schwartz GJ, Furth S, Cole SR, Warady B, Muñoz A.* Glomerular filtration rate via plasma iothexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):2070-7. doi:10.1038/sj.ki.5000385.
24. *Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, Mak R, Schwartz G, et al.* Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):1006-15. doi:10.2215/CJN.01941205.
25. *Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, Daina E, Remuzzi G.* Plasma clearance of nonradioactive iothexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(2):257-63. doi:10.1681/ASN.V62257.
26. *Gaspari F, Thakar S, Carrara F, Perna A, Trillini M, Aparicio MC, et al.* Safety of Iothexol Administration to Measure Glomerular Filtration Rate in Different Patient Populations: A 25-Year Experience. *Nephron.* 2018;140(1):1-8. doi:10.1159/000489898.
27. *Mubarak M.* Practicing quality nephropathology in a developing country; challenges and solutions. *J Nephropathol.* 2015;4(3):59-61. doi:10.12860/jnp.2015.12.
28. *Furness PN, Kazi JJ.* Laboratory investigation of renal biopsy specimen. *J Nephrol Urol Transplant.* 1998;1(1):19-26.
29. *Mubarak M.* Practicing quality nephropathology in a developing country; challenges and solutions. *J Nephropathol.* 2015;4(3):59-61. doi:10.12860/jnp.2015.12.
30. *Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ.* Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(3):363-73. doi:10.1007/s00467-011-1939-1. Erratum in: *Pediatr Nephrol.* 2012;27(3):507.
31. *Asinobi AO, Ademola AD, Ogunkunle OO, Mott SA.* Paediatric end-stage renal disease in a tertiary hospital in South West Nigeria. *BMC Nephrol.* 2014;15:25. doi:10.1186/1471-2369-15-25.
32. *Spearman CW, McCulloch MI.* Challenges for paediatric transplantation in Africa. *Pediatr Transplant.* 2014;18(7):668-74. doi: 10.1111/petr.12333.
33. *Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P.* Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J.* 2016;9(4):583-91. doi:10.1093/cjkj/sfw047.
34. *Matovinovi MS. I.* Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases. *EJIFCC.* 2009;20(1):2-11.
35. *Rees L, Mak RH.* Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(11):615-23. doi: 10.1038/nrneph.2011.137.
36. *Kaspar CD, Bholah R, Bunchman TE.* A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2016;41(1-3):211-7. doi:10.1159/000441737.
37. *Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D.* Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. *Pediatric Nephrology.* 2006 Jun;21(6):793-9. doi: 10.1007/s00467-006-0040-7.
38. *Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA.* Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant.* 2007;11(4):366-73. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00704.x.

39. *Gat-Yablonski G, Phillip M.* Nutritionally-induced catch-up growth. *Nutrients.* 2015;7(1):517-551. doi:10.3390/nu7010517.
40. *Farquharson C, Ahmed SF.* Inflammation and linear bone growth: the inhibitory role of SOCS2 on GH/IGF-1 signaling. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(4):547-56. doi:10.1007/s00467-012-2271-0.
41. *Mitch WE, Price SR.* Mechanisms activating proteolysis to cause muscle atrophy in catabolic conditions. *J Ren Nutr.* 2003 Apr 1;13(2):149-52. doi:10.1053/jren.2003.50019.
42. *Quigley R.* Chronic kidney disease: highlights for the general pediatrician. *Int J Pediatr.* 2012;2012:943904. doi:10.1155/2012/943904.
43. *Silverstein DM.* Growth and Nutrition in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr.* 2018;6:205. doi:10.3389/fped.2018.00205.
44. *Franke D, Winkel S, Gellermann J, Querfeld U, Pape L, Ehrich JH, Haffner D, Pavi L, Zivnjak M.* Growth and maturation improvement in children on renal replacement therapy over the past 20 years. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(10):2043-51. doi:10.1007/s00467-013-2502-z.
45. *Wesseling-Perry K, Salusky IB.* Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):169-79. doi:10.1016/j.seminephrol.2012.12.017.
46. *Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL.* CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(6):1002-11. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.018.
47. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.03.010. Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):518.
48. *Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BA, Wonderling D, Connell R, Stephens S, Mikhail AI, Fogarty DG, Cooper JK, Dring B, Devonald MA, Brown C, Thomas ME.* Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):548-58. doi:10.1053/j.ajkd.2015.11.012.
49. *Fadowski JJ, Pierce CB, Cole SR, Moxey-Mims M, Warady BA, Furth SL.* Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):457-62. doi:10.2215/CJN.03020707.
50. *Mitsnefes MM.* Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(4):578-585. doi:10.1681/ASN.2011111115.
51. *Shroff R, Digi A, Kerti A, Kis C, Cseprenko I, Tory K, et al.* Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(6):875-84. doi:10.1007/s00467-012-2325-3.
52. *Scialla JJ, Astor BC, Isakova T, Xie H, Appel LJ, Wolf M.* Mineral metabolites and CKD progression in African Americans. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):125-35. doi:10.1681/ASN.2012070713.
53. *Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM.* Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012;82(4):388-400. doi:10.1038/ki.2012.131.
54. *Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339-52. doi:10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
55. *Kurella Tamura M, Vittinghoff E, Yang J, Go AS, Seliger SL, Kusek JW, et al.* Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016;17:13. doi:10.1186/s12882-016-0226-6.
56. *Whl E, Schaefer F.* Can we slow the progression of chronic kidney disease? *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(2):170-5. doi:10.1097/MOP.0b013e3283360a5c.
57. *Wilson AC, Schneider MF, Cox C, Greenbaum LA, Saland J, White CT, et al.* Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(12):2759-65. doi: 10.2215/CJN.03010311.
58. *Ardissino G, Testa S, Dacc V, Pagliarola F, Vigan S, Felice-Civitillo C, et al.* Puberty is associated with increased deterioration of renal function in patients with CKD: data from the ItalKid Project. *Arch Dis Child.* 2012;97(10):885-8. doi:10.1136/archdischild-2011-300685.
59. *Thurman J, Gueler F.* Recent advances in renal imaging. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1867. doi:10.12688/f1000research.16188.1.
60. *Nadasdy T, Satooskar AA, Silva FG.* Adult renal diseases. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stolen MH, editors. *Sternberg's diagnostic surgical pathology.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p. 1681-756.
61. *Naiker IP, Assounga AG, Meyers AM.* Diagnostic approach to chronic kidney disease. *S Afr Med J.* 2015;105(3):236. doi:10.7196/SAMJ.9414.

62. *Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al; CKD-EPI Investigators.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20-9. doi: 10.1056/NEJMoa1114248. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Aug 16;367(7):681. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Nov 22;367(21):2060.
63. *Bruce R, Wentland AL, Haemel AK, Garrett RW, Sadowski DR, Djamali A, Sadowski EA.* Incidence of Nephrogenic Systemic Fibrosis Using Gadobenate Dimeglumine in 1423 Patients With Renal Insufficiency Compared With Gadodiamide. *Invest Radiol.* 2016;51(11):701-705. doi: 10.1097/RLI.0000000000000259.
64. *Michaely HJ, Aschauer M, Deutschmann H, Bongartz G, Gutberlet M, Woitek R, et al.* Gadobutrol in Renally Impaired Patients: Results of the GRIP Study. *Invest Radiol.* 2017;52(1):55-60. doi: 10.1097/RLI.0000000000000307.
65. *Petcharunpaisan S, Ramalho J, Castillo M.* Arterial spin labeling in neuroimaging. *World J Radiol.* 2010;2(10):384-398. doi:10.4329/wjr.v2.i10.384.
66. *Olowu WA, Adefehinti O, Aladekomo TA.* Epidemiology and clinicopathologic outcome of pediatric chronic kidney disease in Nigeria, a single center study. *Arab J Nephrol Transplant.* 2013;6(2):105-13.
67. *Odetunde OI, Okafor HU, Uwaezuoke SN, Ezeonwu BU, Adiele KD, Ukoha OM.* Chronic kidney disease in children as seen in a tertiary hospital in Enugu, South-East, Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(2):196-200. doi: 10.4103/1119-3077.127553.



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

Jayshri Sadashiv Jankar¹, Kumud Namdeorao Harley²,
Avinash Harishchandra Waghmode¹

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.09

Significance of biochemical parameters in assessment of the status of COVID-19 positive patients: An overview

¹Jawaharlal Nehru Medical College, Datta Meghe Institute of Medical Sciences, Sawangi Meghe, Wardha, India

²Government Medical College, Akola, India

Citation:

Jankar JS, Harley KN, Waghmode AH. Significance of biochemical parameters in assessment of the status of COVID-19 positive patients: An overview. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):76-87. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.09

Article history:

Received July 22, 2021

Received in revised form

August 12, 2021

Accepted August 13, 2021

Abstract. COVID-19 is an infection induced by the SARS-CoV-2 virus, that has resulted in a worldwide sanitary crisis. COVID-19 has a wide variety of clinical features, ranging from asymptomatic infection to minor to severe pneumonia. Different laboratory markers get altered in these patients, according to recent studies, and are therefore valuable as biomarkers to detect disease development and identify patients who may present a severe and/or deadly clinical condition. This article reviews biochemistry and immunology biomarkers that are changed in COVID-19 positive individuals, as well as inflammatory markers, and their influence on liver, heart, kidney and pancreatic functions markers' levels, as well as their significance in the disease's progression.

Key words: biochemical markers, COVID-9, coronavirus infection, laboratory diagnosis, severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), acute kidney injury, cytokines

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

© Jankar J. S., Harley K. N., Waghmode A. H., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Jayshri Sadashiv Jankar: jayshrijankar@gmail.com



© Джанкар Д. С., Харлі К. Н., Вагмод А. Х., 2021

УДК: 616.98:578.834]:577.1

Джайшрі Садашив Джанкар¹, Кумуд Намдеоорао Харлі², Авінаш Харішчандра Вагмод¹

Значення біохімічних показників для оцінки стану хворих на COVID-19: Огляд літератури

¹Медичний коледж Джавахарлал Неру, Інститут медичних наук Датта Меге, Савангі Меге, Вардха, Індія

²Урядовий медичний коледж, Акола, Індія

Резюме. Коронавірусна хвороба (COVID-19) має широкий спектр клінічних ознак від безсимптомного інфікування до важкої пневмонії. Згідно з останніми дослідженнями, пацієнти з COVID-19 мають широкий спектр лабораторних змін, що може бути корисним для виявлення розвитку захворювання та ідентифікації пацієнтів високої групи ризику. У цьому огляді літератури розглядаються потенційні біологічні та імунологічні маркери COVID-19, їх значення у прогресуванні захворювання та вплив на показники функцій печінки, серця, нирок та підшлункової залози.

Ключові слова: біохімічні маркери, COVID-19, лабораторна діагностика, важкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2), гостре пошкодження нирок, цитокіни.

Introduction. In December 2019, the Chinese city of Wuhan was the site of uncommon pneumonia cases, which were later identified as a new coronavirus in January 2020. This has suddenly escalated into a major worldwide health security threat [1]. This virus is made up of the same components as a beta coronavirus, single chains of positive RNA from the huge group. It is a member of the Coronaviridae family and can infect humans as well as other animals such as mammals. The coronavirus disease of 2019 (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which quickly spread over the world and on March 11, 2020, was proclaimed a pandemic by the World Health Organization (WHO) [2].

The virus's entry mechanism into host cells has been related to the angiotensin II-converting enzyme (ACE2), which can act as a receptor for certain proteins released by the SARS coronavirus when positioned in the cell membrane. The distribution of ACE2 in the body is linked to whether the disease affects cells and tissues. This protein is expressed by epithelium, lung epithelium, intestinal tract epithelial cells, circulatory endothelium, and smooth muscle cells, among others [3]. ACE2, which decreases the functioning of the angiotensin-converting enzyme (ACE) and protects against acute respiratory distress syndrome (ARDS), regulates the angiotensin-renin system. The ACE2 encoding genes is a class 1 transmembrane glycoprotein with 805 amino acids as well as a single catalytic domain with a molecular mass 120 kDa that is found on

chromosome X. Similar to ACE, ACE2 comprises two domain names: an amino-terminal catalytic subunit as well as a carboxy-terminal subunit. The catalytic subunit and the ACE amino subunit share 41.8 % of their sequence [4].

SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV, and HCoV-229E are seven viruses of the coronavirus family that can cause serious illnesses in humans. These are mammalian viruses with singular contained RNA, a round form, conspicuous appendages of spiked glycoproteins called protein S on the membrane surface, and structural proteins such nucleocapsid (protein N), the envelope (protein E), nucleocapsid (protein N) and matrix (protein M) on the envelope surface [5]. The spikes (S) glycoproteins of the virus function as attaching proteins and are therefore incredibly important because they allow the virus to enter the host cells. S1 and S2 are the two subunits of protein S, which is a trimeric protein. The receptor-binding domain (RBD) of S1 attaches to the target cell and connects to an ACE2 domain [6]. It increases higher levels of angiotensin II when it interacts, which might cause local vasoconstriction. It also attaches to receptors on pulmonary and blood vessel cells, producing pulmonary impairment and scattered alveolar injury, putting a film over them but also developing fibrosis and respiratory discomfort in extreme cases [7].

In persons with a demographic clinical history symptom, COVID-19 is confirmed through laboratory tests and radiographic investigations. COVID-19 disease can present itself in a variety of ways, ranging from asymptomatic to mild, moderate, or severe symptoms, including pneumonia [8]. Flu and sneezing, coughing are the most common symptoms on a worldwide scale.

The research has been done to prove that several metabolic parameters change as a result of COVID-19 infection, and this has been linked to the disease's se-

Jayshri Sadashiv Jankar
jayshrijankar@gmail.com

verity and, in rare situations, its association with regard to the patients' prognosis. The research facility characteristics, as well as other demographic and socioeconomic factors patients' clinical data may allow them to be classified in the early stages of the process, therefore identifying those who is likely to develop a life-threatening illness and allowing them to be treated enhance their clinical treatment and explore appropriate therapeutic options strategies. The impact of biochemical biomarkers (liver, heart, kidney, pancreatic as well as inflammatory) in COVID-19 patients, as well as their consequences for disease progression, are investigated in this study.

Impact of the clinical laboratory in the evaluation of biochemical markers in COVID-19 positive people.

Clinical laboratories play an important role in virus diagnosis, patient follow-up (monitoring their progress), and pandemic monitoring by analysing serological markers in their blood. Verified SARS-CoV-2 laboratory tests are essential for timely COVID-19 treatment because they aid in the clinical decision-making process for decreasing infections and identifying asymptomatic

individuals. As a result, timely separation and effective treatment are facilitated, as well as the risk of contagion is reduced [9].

A number of laboratory markers can be used to determine the symptoms of the condition and predict whether it will develop toward more serious disorders such as multiple organ failure (MOF), disseminated intravascular coagulation (DIC) as well as acute respiratory distress syndrome (ARDS) [10]. Hypoalbuminemia, creatinine, absolute neutrophilia, thrombocytopenia, increased liver enzymes, and nonspecific inflammatory markers including C-reactive protein (CRP) as well as Interleukin 6 (IL-6) have all been related to a poor prognosis. Despite the aforementioned, critical progression predictors such as lymphopenia, elevated D-dimer, and ferritin levels should be included in the marker profile, as should LDH, troponin and CPK [11].

Inflammatory Response Markers. Table 1 presents the laboratory findings of parameters associated with inflammation in individuals diagnosed with COVID-19, based on the intensity of the clinical condition.

Table 1

Inflammatory markers according to the seriousness of the COVID19 infection on admission

Parameter	Number of patients	Biological Range	Severity of the Infection			P value	Reference
			Total cases	Mild Cases	Serious cases		
Lactate dehydrogenase (U/L)	138	120-240	261	212	435	S	21
	99	120-250	336	-	-	-	28
	41	≤ 245	286	281	400	S	14
	40	-	304	221	462	NS	13
	12	114-240	605	-	-	-	29
	174	135-225	267	246	336		23
C-Reactive Protein (mg/dl)	73	0-5	51.4				28
	12	<10	41.1				29
	156	0-5	54.2	28.7	46.6	S	30
	452	0-1	44.1	33.2	57.9	S	15
Procalcitonin (ng/mL)	138	<0.05	49	22	27	S	21
	99	0-5	0.5				28
	12	0-0.5	0.81				29
	118	0-5	0.07	0.05	0.1		30
Interleukin-1β (pg/mL)	452	0-5	5.0	5.0	5.0	NS	15
Interleukin-6 (pg/mL)	99	0-7	7.9				28
	452	0-7	21.0	13.3	25.2	S	15
Interleukin 10 (pg/mL)	452	0-9.1	5.4	5.0	6.6	S	15

An increased immune response in COVID-19 patients causes an inflammatory response described as a 'cytokine storm,' which destroys multiple tissues and contributes to the patient's deteriorating health [12]. Lymphopenia and increased proinflammatory cytokines have been found to be more common in severe COVID-19 individuals than in milder cases, with higher serum concentrations of IL10, IL2, IL6, and IFN- present in extreme cases. In this respect, the neutrophil-to-CD8+ T cell ratio (N8R), as well as a neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), have been proven to be useful diagnostic factors in critically ill patients [13]. Moreover, it was revealed that cytokines (IL-10, IL-2, IL-4, IFN-, as well as TNF- α) attain their maximum levels in serum 3 to 6 days after the onset of the disease, excluding IL-6. When compared to the milder cases, significant increases in serum levels of IL-6 and IL-10 were only found 4 to 6 days after the initiation of the disease in the critically ill group. Around 4 to 6 days after the initiation of the sickness were huge increases in serum levels of IL-2 and IFN- detected in the critically ill group [13].

According to Huang et al., plasma concentrations of IL2, IL7, IL10, G-CSF, IP10, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP1), Tumor Necrosis Factor (TNF α) as well as macrophage Inflammatory Protein-1 alpha (MIP1A) were higher in ICU patients than in non-ICU patients [14]. The bulk of extreme cases had higher levels of infection-related biomarkers (procalcitonin, CRP and serum ferritin) as well as inflammatory cytokines (IL-6, IL-2R, IL-10, IL-8 and TNF- α), according to Qin et al. [15]. The plasma C-reactive protein (CRP) is generated by the liver and triggered by an inflammatory response such as IL-6. Regardless of the lack of accuracy, it is used as a biomarker in clinical settings for a range of inflammatory problems, and a rise in its levels is connected to illness intensity. This protein has the potential to affect phagocytic cell activity and can activate complement via the conventional route, implying that it could be involved in the opsonisation of pathogenic pathogens and damaged cells [16]. C-reactive serum concentrations in COVID-19 patients were measured and divided into four categories in a survey. Initial (3 days), progression (7 days), peak findings (12 days), and healing are the stages of computed tomography (CT) (16 days). The very ill group (n=6) had greater levels of CRP in the development phase than the milder group. (n=21), but the difference was not statistically significant. differences between peak and recovery stages [17]. In addition, Liu et al. [18] reported that the C-reactive protein levels in the progression were substantially higher. (10.6 mg/L vs. 10.6 mg/L in the recovery/stabilization group (38.9% vs. 38.9% in the recovery/stabilization group)). The progression group's albumin levels (41.27 g/L) were significantly lower than the recovery group's (36.62 g/L) [18]. In the multivariate analysis, both albumin (OR, 7.353; CI 95%: 1.098–50.000; P = 0.003) and CRP (OR, 10.530; CI 95%: 1.224–34.701, P = 0.028) were revealed to be risk factors for illness pro-

gression. The plasma concentrations of these proteins (albumin, CRP) fluctuate by at least 25% in the acute phase in response to certain cytokines generated during various types of inflammatory processes including some degree of tissue damage [19].

Furthermore, an elevation of the lactate dehydrogenase enzyme (LDH), which is used as a marker of lung tissue death, is one of the most common biochemical abnormalities in COVID-19 patients on admission to the hospital. Unlike patients in critical condition [13, 20, 21], where there is a significant difference in the amount of the modification in very ill patients [14, 22–24], patients with moderate infection have LDH values that are within the reference limits, according to multiple studies.

According to Yuan et al. [25] findings, patients with severe clinical problems had considerably greater serum concentrations of LDH and IL-6 in the first six days of hospitalisation in comparison to the moderate group, which thereafter dropped dramatically in both groups of patients, about day 6 to 9 days. The elimination of viral mRNA was linked with a drop in serum concentrations of CK or LDH, suggesting that a constant reduction in LDH or CK levels is likely to suggest a good reaction to the journey of illness in COVID-19 positive patients [25]. In patients with severe pneumonia, the early viral condition precedes (between 5 and 9 days) a phase of systemic immunological hyperresponsiveness, which is likely exacerbated by the cytokine storm or macrophage activation syndrome (MAS). This is especially frequent in patients having ARDS, where increased CRP and higher ferritin levels are critical for detecting MAS and are elevated in many severe pneumonia cases due to COVID-19. The poor life expectancy of ARDS is connected to a long-term increase in IL-6 and IL-1 levels. Higher acute phase reactants are linked to a higher rise in pro-inflammatory cytokines like IL-6, which are evidently higher in deceased than in one still living throughout the clinical course, and which rise with the severity of the disease [26]. In the univariate analysis (38), it was easy to combine it to a higher risk of in-hospital death in patients with increased IL-6, procalcitonin as well as LDH, where it was noted that LDH concentrations gets elevated in both groups (deceased and one still living) in the initial stages of the disease, but reduced by day 13 among the one still living [26].

Increased amounts of cytokines cause a cytokine storm. Interleukins such as IL-6, IL-2, IL-10, IL-7 and TNF α as well as cytokines, together with several additional indicators, such as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), is an interferon-inducible protein (IIP). This condition, on the other hand, is likewise characterised by a drop in CD8+ and CD4+ T cells, as well as a decrease in the number of CD8+ and CD4+ T cells expression of the interferon-inducible protein (IFN) by CD4+ T cells [27]. Furthermore, larger amounts of G-CSF have been discovered in ICU patients, which is linked to a more severe condition.

Cardiac biomarkers. Advanced age, previous cardiovascular disease, and a more severe presentation of pneumonia are all risk factors for cardiac disease during the COVID-19 infection. 1) Pro-inflammatory responses of atherosclerosis-mediating cytokines (IL-7, IL-22, IL-6, CXCL10), which consequently lead to endothelial dysfunction via inflammatory cytokines, are examples of systemic processes.; 2) activation of pro-coagulation elements; and 3) tissue damage attributing to thrombosis and ischemia are among the elements that cause these events [26, 28-30]. As a result, complications, as well as direct and indirect heart injury, contribute to minor elevations in high-sensitivity troponin I indicators (hsTn) or pro B type natriuretic hormone N-terminal peptide (NT-proBNP) in patients in hospitals [31].

Table II shows the laboratory findings of parameters related to cardiovascular, liver, and kidney function on the admission of COVID-19 infected people, grouped by the severity of the clinical condition. In endothelial cells, vascular smooth muscle cells, cardiac tissue, ACE2 expression has been discovered [32], implying that SARS-CoV-2 can infect cardiomyocytes through the binding of ACE2 with spike protein. ACE2 causes a protein surge, which has a negative impact on cardiovascular health thus affecting the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and producing a myocardial infarction injury [33].

A meta-analytic review of 28 studies with 4,189 patients COVID-19 individuals who were extremely unwell presented with Troponin and creatinine levels are much elevated. Myoglobin, NT-proBNP, and kinase-MB (CK-MB), sudden cardiac damage (troponin increase) was shown to be extra prevalent. In comparison, As compared to their weaker versions, it is more common in those with serious conditions. Predominantly, during the study, the levels of hsTnI and NT-proBNP rose, only in non-one still living during the hospitalisation [34].

Churchill et al. [35] investigated the occurrence as well as the attenuation of left ventricular dysfunction utilizing 2 D echo, in 93 subjects with hypertension (60%), obesity (50%) and diabetes (41%). 88% of the patients got admitted to the ICU required life support and 71% needed vasopressors The average values of highly sensitive troponin (hsTn) and natriuretic peptide were 51 ng/L and 1.643 pg/mL, respectively, in these 93 patients. A total of 48 % of the 50 patients with a troponin level of 50 ng/L had left ventricular dysfunction.

On the other hand, Huang et al. [14] reported that hsTnI concentrations risen dramatically in five cases (12.2 %) who had been diagnosed with virus-related cardiac damage. It also was shown that the aspartate aminotransferase (AST) enzyme levels rose in 62% of ICU patients compared to only 25% of those who were not in the ICU. Furthermore, in an analysis of univariate data, Zhou et al. [26] found that subjects with increased ALT, creatine kinase and high-sensitivity cardiac troponin I had a higher risk of death, whereas

hsTnI increased rapidly in the group of deceased as of day 16 after the onset of the disease. In the same manner, Deng et al. [36] that most individuals were having standard troponin concentrations on admission, but that these levels increased in 37.5 % of cases throughout hospitalisation, notably in deceased. In fact, the troponin levels rose dramatically in the week leading up to death.

According to Chen et al. [28], 76 % of patients (n=99) had an abnormal myocardial zymogram, with CK elevation in 13 patients and LDH elevation in 75 cases, with one case having both abnormal CK (6280 U/L) and LDH (740 U/L).

Liver biomarkers. Elevated levels of alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, and aspartate aminotransferase (AST) are frequent in critically serious individuals, indicating the involvement of liver impairment in these patients than with less severe forms of illness. In one of the studies, Chen et al. reported 43 patients with COVID-19 who had a liver impairment, with AST or ALT levels over the normal levels, and one illustration had substantial hepatic function damage, with ALT of 7590 U/L and AST of 1445 U/L values, respectively (18). Cai et al. studied that on admission, approximately 90% of individuals with abnormal liver tests were mild and while during their hospitalization, around 24% had ALT and GGT levels that were more than three times the upper limit [37]. There was a slight increase in AST and total serum bilirubin (TBIL) to more than 3 times the upper limit of normal (12 % and 15%, respectively), but ALP levels were not increased. Gong et al. [38] looked at 12 subjects who had laboratory abnormalities like lymphopenia, hypoalbuminemia, and neutrophilia. The researchers concluded that a combination of hypoalbuminemia, lymphopenia, and elevated LDH, as well as CRP and concentrations, indicated significant severe pulmonary damage on being admitted to the hospital.

Post-mortem hepatic histopathological analysis of 51 years old COVIDpositive man revealed that there was a mild portal and lobular activity and microvascular steatosis which indicated that liver injury could either have been caused by medication and SARS-CoV-2 infection [26]. Furthermore, immune-mediated inflammatory reactions contributed to hepatic damage, finally leading to liver damage in critically serious subjects. Because problems can produce hypoxia and shock, hepatic ischemia and hypoxia-perfusion dysfunction can develop. This discovery is consistent with prior findings of autopsy performed on SARS-CoV-2 patients [39].

Kidney Biomarkers. ACE-2 is significantly observed on the brush border of proximal tubular cells in the kidneys, according to findings. Its activity in renal endothelium and mesangial cells, on the other hand, has yet to be defined [32]. Kidney disease in COVID-19 individuals might appear as Acute kidney injury (AKI), proteinuria or hematuria, all of which increase the risk of death. It's uncertain if ARL is caused mostly by he-

modynamic abnormalities and release of cytokine, or as a result of the virus's toxic effects [40].

Renal histopathology studies of six COVID-19 patients who died in Wuhan, China, revealed impairment of renal function, as well as varying degrees of acute tubular necrosis, luminal brush boundary separation, and vacuole degeneration in different locations of the six samples. Overall, findings revealed that the infection is primarily responsible for lymphocyte infiltration as well as severe acute tubular necrosis. Immunohistochemical examination was used to examine the antigen of the viral nucleocapsid protein (NP), which was found in the renal tubular tissue samples [41]. Although acute kidney disease was documented in subjects who are serious, it was found that both seriously ill and moderate cases of acute renal failure had normal serum creatinine and cystatin C levels ($n=178$). Despite the fact that 23.6% of patients had a lower eGFR (estimated glomerular filtration rate), 2.8 % of patients were having elevated BUN levels and no one had a higher serum creatinine level. Regardless of whether they were admitted to the ICU or not, no patients acquired acute kidney damage, according to these findings. Surprisingly, 45 (54.2%) of the 83 patients without a history of kidney illness who were exposed to a regular urine test while hospitalised showed an abnormality. Proteinuria, hematuria, and leukocyturia were all found to be abnormal, although no one had acute renal insufficiency (ARI) during the trial. These renal changes were most likely caused by the nephrotoxicity of medications taken prior to admission to the hospital, but the potential that they were caused by the viral infection cannot be discounted [42].

In conversely, a research of 59 cases hospitalised in a Wuhan COVIDhospital (having 28 seriously ill cases and three deaths) revealed that 63 % had proteinuria, with 64 % had urine protein on admission, implying that renal impairment was already present before or at the time of admission. Patients with high blood urea nitrogen (BUN) levels experienced an increase in 43 % of cases within 2 to 10 days, and two-thirds of deceased patients had obviously high levels before their death. An elevated level of creatinine was found in 19% of the patients (11 of 59). Finally, all patients' computed tomography scans (100%) revealed a radiological abnormality in the kidneys [23].

Cheng et al. discovered that 44 % of 701 hospitalised patients had proteinuria and hematuria, with at least 26.7 % having both, came with hematuria on admission, with a 15.5 % and 14.1 % frequency of elevated creatininemia and uremia, respectively. 3.2 % of participants had ARI during the study period [22]. 3.2 % of participants had ARI during the study period [22]. Furthermore, the Cox regression revealed that increased concentrations of BUN, base serum creatinine ($>133 \mu\text{mol/L}$) and, as well as AKI stage 2 or higher, proteinuria of any level, and hematuria of any levels, are all unrelated predisposing factors for in-hospital mortality [22]. Wang et al. [21] also found that when the illness progressed and the patient outcome wors-

ened, the blood concentrations of creatinine and urea elevated. Increased gradually before death, reaching significant levels ($p < 0.05$) on days 13 and 17 after the illness began. The findings bear the notion that renal impairment exists widespread in COVID-19 positive people and is one of the reasons for disease seriousness, leading to multiple organ collapse as well as death [43, 44]. As a result, tracking the functioning of the kidney would be critical in the early treatment of renal failure with continuous therapy, as well as clinical management of infected patients.

Pancreatic Biomarkers. In certain COVID-19 patients, minor pancreatic damage has been identified [45], which may be described in part with a variety of processes, including SARS-direct CoV-2's cytotoxic effects, as well as secondary and general immunologic inflammatory cell reactions. Furthermore, in cells within the pancreas and exocrine glands, the SARS CoV-2 ligand of ACE 2 is widely expressed, this can trigger inflammation and destruction to the islets, culminating in rapid diabetes, making pancreatic enzymes like amylase or lipase beneficial for follow-up [45].

In the study involving 212 patients, the post-infection pancreatic damage was investigated [45]. In light cases, 1.85 percent (1 of 54) had elevated amylase and lipase levels, whereas in severe cases, 17.91 percent (12 of 64) and 16.41 percent (11 of 64) had elevated amylase and lipase levels, respectively. Five critically ill patients (7.46%) had alterations on computed tomography, primarily localized pancreas enlargement or pancreatic duct dilatation, but no acute necrosis [46]. In this context, the research found that members of a family had acute pancreatitis linked to SARS-CoV-2, ruling out alternative causes of pancreatitis. On admission, one patient had 173 U/L of Pancreatic amylase levels (a 47-year-old woman), but it quickly rose to > 1500 U/L after 11 hours. The amylase level went from 85 U/L on admission day to 934 U/L on day six in a second instance (68-year-old woman), and a 5-point modified Glasgow acute pancreatitis severity score indicated severe acute pancreatitis [47].

Wang et al. found that 17 % of COVID-19-related pneumonia patients ($n=52$) were having high lipase or amylase levels, with 5 patients with pre-existing diseases such, diabetes, hypertension or heart disease [45]. Other gastrointestinal disorders can cause an increase in pancreatic enzymes, as found in COVID-19 positive patients by the researchers [48], leading De-Madaria et al. [50] to suggest that pancreatic injury in COVID-19 patients be determined using imaging basis such as magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT).

Discussion. COVID-19 is a serious public health concerns issue on a worldwide scale that has been linked to a number of issues that affect the health of the patient as well as hospital expenses. As a result, clinical laboratories can contribute to the development of biomarkers that can be used to distinguish the likelihood of serious patients, speeding up medical judgment-making

[12, 35]. With the known risk factors like (sex of the patient, ages, and connections to the pathologies such as hypertension, diabetes and obesity) [16], it's crucial to use biomarkers that enable the differentiation of disease progression and the prediction of which patients may need sophisticated medical procedures, allowing for a more focused utilization of medical resources. Patients suffering from critical conditions, per the research, have a variety of changes in their biochemical markers and, in some cases, septic shock and ARDS develop quickly, followed by multiple organ damage [28]. Increased levels of high-sensitivity troponin I and IL-6 have been reported in critical COVID-19 patients in this scenario [51, 52].

Serum creatinine and other kidney function indicators were found to be within the reference range in most cases [13, 14, 24, 28, 29, 42], it was reported that there was no statistically significant difference among the mean values of patients who had mild and severe symptoms on getting admitted (Table II). The non-surviving patients, on the other hand, exhibited a gradual rise (on day 10 after getting admitted) over the reference range during their hospitalisation, peaking prior a few days they died. In critically unwell people, BUN levels grew in a similar way during their hospitalisation. As a result, these parameters could be used to determine a patient's prognosis during their hospitalisation. In mild COVID-19 positive patients, renal impairment remained mild, and the patient was not

identified as having ARI. However, in severe cases, 43 out of 65 patients were diagnosed with ARI [34]. Because of their increasing age and increased occurrence of associated conditions such as hypertension and diabetes, End-stage renal disease (ESRD) individuals are particularly prone to severe COVID-19 infections [40]. While respiratory complaints seem to be the most common in COVID-19, heart dysfunction is particularly important since it increases the risk of infection with SARS-CoV-2 and the progression of the disorder. Cardiac insufficiency is one of the most common and serious SARS-CoV-2 consequences, as it elevates the possibility of death thus causing quickly increasing severe myocarditis [24]. Regardless of any previous conditions, the intensity of the acute sickness and its overall course, cardiac issues can persist even after recovery [53]. Biomarkers like CK-MB, troponin I, myoglobin and BNP are elevated in the case of a severe form of the disease, indicating the extent of the damage. Although the values of these parameters in moderate and critical cases of patients are normal during admission [24, 36], patients who die later have an exacerbated increase in these cardiac indicators. This is the situation with troponin I increasing in some critically serious individuals throughout hospitalisation and just before death [35]. Certain markers, on the other hand, are shown to elevate in severe instances in comparison with moderate ones, but they rarely reach the reference values as seen in Table 2.

Table 2

Biochemical markers related to heart, liver and kidney functions according to the seriousness of the COVID-19 infection on admission

Parameter	Number of patients	Biological Range	Severity of the infection			P value	Reference
			Total cases	Mild Cases	Serious cases		
Troponin I (pg/mL)	138	<26.2	6.4	5.1	1.1	S	21
	150	2-28	-			S	24
	41	≤28	3.4	3.5	3.3		14
Troponin I (g/mL)	12	0-0.1	0.95				29
Creatinine kinase-MB (U/L)	138	<25	14	13	18	S	21
Creatine kinase-MB (ng/mL)	12	0-2.37	2.0	-	-	-	29
Myoglobin (ng/mL)	99	0-146.9	67.9	-	-	-	28
	12	0-110	43.9	-	-	-	29
	65	0-106	58.6	21.6	63.4	-	23
	150	0-146.9	-	-	-	-	24
Natriuretic peptide (pmol/L)	4	0-23.1	43.9	-	-	-	29
Alanin aminotransferase (U/L)	138	9-50	24	23	35	S	21
	99	9-50	39	-	-	-	28

Continuation of Table 2

Parameter	Number of patients	Biological Range	Severity of the infection			P value	Reference
			Total cases	Mild Cases	Serious cases		
Aspartat aminotransferase (U/L)	138	15-40	31	29	52	S	21
	99	15-40	34	-	-		28
	41	≤ 40		34	44	NS	14
	12	0-45	40				29
	50	0-40	24.2	22	46.3	S	44
Gamma-glutamyltranspeptidase (U/L)	417	≤ 49	34.1	-	-	S	37
Total bilirubin (mmol/L)	138	5–21	9.8	9.3	11.5	S	21
	701		12			NS	22
	41		11.7	10.7	14	NS	14
Total bilirubin (μmol/L)	50	0–18.8	10.2	10	10.6	NS	44
	12	3-22	8.2				29
	40		10.3	8.8	13.2		13
Alkaline phosphatase (U/L)	417	≤ 135	61			S	37
Albumin (g/L)	99	40-55	31.6				28
	41		31.4	34.7	27.9	S	14
	12	40-50	37.7				29
Blood urea nitrogen (mmol/L)	138	2.8–7.6	4.4	4.0	5.9	S	21
	99	3.6–9.5	5.9				28
	12	3.2–7.1	5.4				29
Serum creatinine (μmol/L)	138	64–104	72	71	80	S	21
	99	57–111	75.6				28
	41	≤133	74	73	79	NS	14
Proteinuria (+)	83	Negative	35%	28%	58%		42
	128	Negative	59%	55%	66%		23
	442	Negative	44%				22
Hematuria (+)	83	Negative	29%	22%	53%		42
	128	Negative	44%	44%	45%		23
	442	Negative	27%				22

An elevation of concentrations of inflammatory markers in serum is proportional to the strength of the infection, exceeding the standard value by up to 12 times in some cases, perhaps due to liver tissue damage or as a side effect of pharmacological treatment given to patients who develop liver injury during their hospitalisation [38]. As a result, it is suggested that patients using hepatotoxic medications or those with preexisting hepatic problems have their ALT, bilirubin, and albumin levels measured at least once during their therapy [53].

In addition, Individuals with COVID-19 can be distinguished from those with pneumonia or a respiratory ailment that is similar to COVID-19 by having eosinopenia and an increased high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). (helping with the diagnosis) [54]. Furthermore, raised LDH, is amongst the most commonly changed biochemical biomarkers on admission, and a rise in specific cytokines (IL-2, TNF α, IL-6) [55] throughout the advancement stage may keep you informed for illness follow-up (see Table 1).

In SARS-CoV, infected patients, serum levels of pro-inflammatory cytokines (IFN-, IL-6, IL-61, IL-12 as well as TGF- α) but also chemokines (IL-8, CXCL10, CXCL9, and CCL-2) were greater than in healthy individuals. In previous cases of pneumonia caused by SARS-CoV infection (2003) [56]. Several differences between groups of more severe cases were discovered in a COVID-19 meta-analysis. In compared to the one still living, non-one still living exhibited significantly higher leukocyte, total bilirubin, creatine kinase, serum ferritin, and interleukin 6 (IL-6) levels and significantly lower lymphocyte and platelet counts [57].

In terms of pancreatic function, elevated lipase and amylase levels are linked to serious instances, suggestive of pancreatic damage pancreatic injury revealed by computed tomography in critically ill individuals [46].

A review of the literature finds several flaws, including the fact that the evidence is currently limited to a single group of people, which may leave out important factors such as epidemiological characteristics, strain virulence, viral genome mutations, social and cultural norms, and other countries' socioeconomic and hygienic conditions, all of which can affect the virus [58]. We expect that more scientific information reflecting these distinctions and sources of variability will be accessible soon. Other downsides observed were that few of the research [13, 14, 20] were examined, didn't include the population's standard ranges [18], biomarker follow-up was not always done during the hospitalisation period, or there was no information available.

Other analytical technologies like proteomic studies have aided in the search for possible biomarkers for the different expressions depending on the seriousness of COVID-19 patients' medical condition, including complement factors, pro-inflammatory factors modulators of inflammation, and coagulation factors. Such observations, together with discrepancies in conven-

tional laboratory data, may assist in the diagnosis of potentially infectious pathogens and help in therapeutic targets [59].

Previous studies have suggested that COVID-19 patients with various complications (inflammation, co-infection, and thrombosis) can be classified based on analytical patterns, with personalised therapy potentially contributing to lower early mortality rates (OR 0.144; CI: 0.03-0.686; $p = 0.015$) in patients, implying that each situation necessitates a therapeutic focus tailored to the type of altered pattern [60].

To summarise, Clinical laboratories are important in the SARS-CoV-2 outbreak, not just for diagnosis but also for COVID-19 patient prognosis, assessing the severity of metabolic disease, and promoting the establishment of clinical decision support systems in order to customize medicine to the physiological changes that patients are experiencing. Similarly, laboratories provide for better utilization of hospital environment resources in important tools of systems of health, giving the result of faster and more efficient reaction times. These approaches, however, should be re-evaluated on a regular basis defined as the latest and credible information authored in many countries, as well as the introduction of newer technology into clinical laboratories to improve specificity in the quest for biological indicators.

Disclosure of potential conflicts of interest. Nil.

Source of funding. Nil.

Authors contribution.

Jankar JS: the study concept, literature search, data analysis and interpretation, manuscript writing and editing, and was a major contributor in writing the manuscript;

Harley KN, Waghmode AH: the manuscript writing and editing. All authors reviewed the final draft of the paper.

References:

1. Abuelgasim E, Saw LJ, Shirke M, Zeinah M, Harky A. COVID-19: Unique public health issues facing Black, Asian and minority ethnic communities. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100621. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100621.
2. Esteve A. Articulo de opinion: COVID-19. *Acta Radiol - gica Portuguesa* 2020; 32(1): 1–5.
3. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–7. doi: 10.1002/path.1570.
4. Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J.* 2010;74(3):405–10. doi: 10.1253/circj.cj-10-0045.
5. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):747–756. doi: 10.1080/22221751.2020.1745095.
6. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444–1448. doi: 10.1126/science.abb2762.
7. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, Wang Y, Guo X. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses.* 2020;12(2):244. doi: 10.3390/v12020244.
8. Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy.* 2020;75(7):1699–1709. doi: 10.1111/all.14289.

9. Kubina R, Dziedzic A. Molecular and Serological Tests for COVID-19 a Comparative Review of SARS-CoV-2 Coronavirus Laboratory and Point-of-Care Diagnostics. *Diagnostics* (Basel). 2020;10(6):434. doi:10.3390/diagnostics10060434.
10. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063-1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
11. Hernando JEC. Seguimiento de los pacientes con secuelas no respiratorias de la COVID-19. *FMC*. 2021;28(2):81-89. doi:10.1016/j.fmc.2020.11.004.
12. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250-256. doi: 10.1002/jmv.26232.
13. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, Li W, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
15. 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.
16. Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem*. 2020;39(4):500-507. doi:10.5937/jomb0-27554.
17. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, Jiang X, Li X. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;92(7):856-862. doi: 10.1002/jmv.25871.
18. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1032-1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
19. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):803-10. doi: 10.1245/s10434-014-4048-0.
20. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, Zet al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1561-1566. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
21. 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.
22. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
23. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *medRxiv*; 2020. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212.
24. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
25. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res*. 2020;69(6):599-606. doi: 10.1007/s00011-020-01342-0.
26. 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. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
28. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
29. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364-374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
30. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-1741. doi: 10.1111/all.14238.
31. Salbach C, Giannitsis E. Kardiale Biomarker und COVID-19-Ph notypen und Interpretation [Cardiac biomarkers and COVID-19 - Phenotypes

- and Interpretation]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(11):755-760. [In German]. doi: 10.1055/a-1158-5756.
32. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron.* 2020;144(5):213-221. doi: 10.1159/000507305.
33. Lopez-Ponce de Leon JD, Corderas-Marín PA, Giraldo-González GC, Herrera-Escandón . COVID-19 coronavirus: More than just a lung disease: what it is and what we know about the link with the cardiovascular system. *Rev. Colomb. Cardiol.* 2020;27(3):142-152. doi:10.1016/j.rcar.2020.04.006.
34. Li JW, Han TW, Woodward M, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(4):518-524. doi:10.1016/j.pcad.2020.04.008.
35. Churchill TW, Bertrand PB, Bernard S, Namasivayam M, Churchill J, Crousillat D, et al. Echocardiographic Features of COVID-19 Illness and Association with Cardiac Biomarkers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(8):1053-1054. doi: 10.1016/j.echo.2020.05.028.
36. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, Cheng Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol.* 2020;311:116-121. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
37. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566-574. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.006.
38. Gong J, Dong H, Xia QS, Huang ZY, Wang DK, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):963. doi: 10.1186/s12879-020-05681-5.
39. 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. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
40. Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T, Willey BM, Butany J, Asa SL, et al. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. *J Infect Dis.* 2005;191(2):193-7. doi: 10.1086/426870.
41. Angel-Korman A, Brosh T, Glick K, Leiba A. Covid-19, the kidney and hypertension. *Harefuah.* 2020;159(4):231-234. Hebrew.
42. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2506. doi: 10.1038/s41467-021-22781-1.
43. Zhou H, Zhang Z, Fan H, Li J, Li M, Dong Y, et al. Urinalysis, but not blood biochemistry, detects the early renal impairment in patients with COVID-19. *medRxiv* 2020.04.03.20051722. doi: 10.1101/2020.04.03.20051722.
44. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):74. doi: 10.1186/s12931-020-01338-8.
45. Wang Q, Zhao H, Liu LG, Wang YB, Zhang T, Li MH, et al. Pattern of liver injury in adult patients with COVID-19: a retrospective analysis of 105 patients. *Mil Med Res.* 2020;7(1):28. doi: 10.1186/s40779-020-00256-6.
46. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;159(1):367-370. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
47. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2128-2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
48. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, Pedersen UG, Karstensen JG, Novovic S, Gluud LL. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatol.* 2020 Jun;20(4):665-667. doi: 10.1016/j.pan.2020.04.021.
49. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
50. de-Madaria E, Siau K, Corderas-Jaen K. Increased Amylase and Lipase in Patients With COVID-19 Pneumonia: Don't Blame the Pancreas Just Yet! *Gastroenterology.* 2021;160(5):1871. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.044.
51. Xiang J, Wen J, Yuan X, Xiong S, Zhou XUE, Liu C, et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.03.19.20034447. doi:10.1101/2020.03.19.20034447.
52. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.

53. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang CB, Grimm M, et al. IFCC Taskforce on COVID-19. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(12):2009-2016. doi: 10.1515/cclm-2020-1414.
54. Li Q, Ding X, Xia G, Chen HG, Chen F, Geng Z, et al. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100375. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100375.
55. Hernandez A, Papadakis PJ, Torres A, Gonzalez DA, Vives M, Ferrando C, Baeza J. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2020;67(5):245-252. [In English, Spanish]. doi: 10.1016/j.rear.2020.03.004.
56. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):95-103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
57. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 ;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
58. Yamamoto N, Bauer G. Apparent difference in fatalities between Central Europe and East Asia due to SARS-COV-2 and COVID-19: Four hypotheses for possible explanation. *Med Hypotheses*. 2020;144:110160. doi:10.1016/j.mehy.2020.110160.
59. Messner CB, Demichev V, Wendisch D, Michalick L, White M, Freiwald A, et al. Ultra-High-Throughput Clinical Proteomics Reveals Classifiers of COVID-19 Infection. *Cell Syst*. 2020;11(1):11-24.e4. doi: 10.1016/j.cels.2020.05.012.
60. Stankovic B, Kotur N, Gasic V, Klaassen K, Ristivojevic B, Stojiljkovic M, Pavlovic S, Zukic B. Pharmacogenomics landscape of COVID-19 therapy response in Serbian population and comparison with worldwide populations. *J Med Biochem* 2020; 39(4): 488–99. doi: 10.5937/jomb0-26725.



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

S. L. Dudar

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.10

Fractures in patients with chronic kidney disease

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department
Orthopedics and Traumatology 2, Kyiv, Ukraine

Citation:

Dudar SL. Fractures in patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):88-96. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.10

Abstract. *Despite rapid progress in improving dialysis technology in recent years, the mortality of patients treated with renal replacement therapy remains quite high. Mineral and bone disease is omnipresent in patients with chronic kidney disease (CKD) and leads to a diverse range of clinical manifestations, including bone pain and fractures. Mineral bone disorders (MBD), as well as changes in bone structure, develop at the beginning of CKD. Osteoporosis can progress according to declining of the glomerular filtration rate and contribute to the deterioration of bone strength resulted in a high risk of fracture. In CKD patients, the most common are hip fractures, femur, humerus, compression fractures of the vertebrae and pelvic fractures. CKD-MBD is characterized by disorders of calcium, phosphate, parathyroid hormone and/or vitamin D metabolism, as well as, bone regeneration, mineralization, volume, linear growth and strength violation, calcification of blood vessels, or other soft tissues. Medications that correct systemic mineral metabolism can improve bone histology in patients with CKD. However, clinical and biochemical targets used in clinical practice remain controversial, resulting in an undermanagement of bone fragility. The clarifying of the appropriateness of medicines that act directly on the bone or affect the mineral and hormonal metabolism could be a promising strategy to prevent pathological fractures due to fragility among CKD patients.*

Article history:

Received July 25, 2021

Received in revised form

August 08, 2021

Accepted August 10, 2021

Key words: fractures, chronic kidney disease, mineral and bone disorders (CKD-MBD), treatment, prevention.

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

© Dudar S. L, 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Sergey Dudar: serg_dudar@ukr.net



© Дудар С. Л., 2021

УДК: 616.71-001.5:616.61-036.12]-085-089

С. Л. Дудар

Переломи кісток у хворих на хронічну хворобу нирок

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика,
кафедра ортопедії і травматології №2, Київ, Україна

Резюме. Незважаючи на швидкий прогрес покращення діалітичних технологій протягом останніх років, смертність хворих, які лікуються нирково-замісною терапією (НЗТ) залишається досить високою. Мінеральні та кісткові розлади (МКР) дуже розповсюджені у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) і призводять до різноманітних клінічних проявів, включаючи біль у кістках та переломи. Зміни мінерального та гуморального обміну, а також зміна структури кісток розвиваються на початку ХХН. Надалі, остеопороз може прогресувати та сприяти погіршенню міцності кісток, що підвищує ризик перелому. В процесі прогресування хвороби остеопороз поєднується з МКР, пов'язаними з ХХН. Найчастішими у хворих на хронічну хворобу нирок є переломи стегнової кістки, плечової кістки, компресійні переломи тіл хребців та переломи кісток тазу. ХХН-МКР характеризується порушеннями обміну кальцію, фосфору, ПТГ та/або вітаміну D; розвитком порушень регенерації кісткової тканини, мінералізації, об'єму, лінійному зростанні і міцності; та/або кальцифікацією судин або інших м'яких тканин. Незважаючи на значний прогрес у розумінні хвороб кісток при ХХН, більшість клінічних та біохімічних мішеней, що використовуються в клінічній практиці, залишаються суперечливими, що призводить до недостатнього управління МКР. Медикаментозні засоби, що корегують системний обмін мінеральних речовин, можуть призвести до покращення морфології кісток у хворих на ХХН. Існуючий на сьогодні алгоритм лікування МКР потребує його дотримання, аналізу ефективності та розвитку. Підлягає уточненню питання доцільності призначення препаратів, які безпосередньо діють на кістку з одного боку, та в комплексі з препаратами, які впливають на мінерально-гуморальний сектор, з другого боку, що може бути перспективною стратегією профілактики патологічних переломів у пацієнтів із ХХН, а також лікування ХХН-МКР.

Ключові слова: переломи, хронічна хвороба нирок, мінерально-кісткові розлади, лікування, профілактика.

Вступ. Практично у всіх хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) розвиваються мінерально-кісткові розлади (МКР), які погіршують якість життя, впливають на показники виживаності та смертності хворих на ХХН. Різними та складними є також патофізіологічні механізми, що лежить в основі цих уражень. Розуміння складного патогенезу ХХН-МКР має вирішальне значення для поліпшення короткострокових та довгострокових результатів лікування та реабілітації хворих з патологічними переломами кісток. Зроблено огляд існуючих джерел та досліджень про патологічні зміни кісткової тканини, переломи кісток та підходи до їх лікування у пацієнтів з ХХН.

Остеопороз і ХХН-МКР. Остеопороз визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я як «кістковий розлад, що характеризується зменшеною кістковою міцністю та схильністю до підвищеного ризику перелому» [1]. Це визначення включає: «низьку кісткову масу» і «погіршення мікроархітектури кісткової тканини» [2]. Іншими словами, будь-який стан кісток, що викликає па-

тологічні переломи в даний час розглядається як остеопороз. Робоча група KDIGO рекомендувала використовувати таке ж визначення остеопорозу для пацієнтів з ХХН, як і те, що ВООЗ рекомендує для населення в цілому. Однак це визначення можна рекомендувати для діагностики та лікування ХХН I-IIIА. Однак захворювання кісток, пов'язане з ХХН IIIБ -VD, має великий спектр клінічних фенотипів, що є наслідком поєднання змін внаслідок ХХН у кістковому та мінеральному обміні та класичних факторів ризику переломів, що спостерігаються у популяції без ХХН, включаючи вік, стать, історію переломів хвороби, діабет та вживання глюкокортикоїдів [3, 4]. Хоча остеопороз вважається захворюванням, що характеризується скомпрометованою міцністю кісток, немає практичного інструменту для моніторингу механічної міцності кістки на сьогодні. Кісткова маса, дійсно, є сильною детермінантою механічної міцності кістки [5] і використовується як інструмент діагностики остеопорозу. Однак низька кісткова маса не є достатнім показником скомпрометованої міцності кісток, поточний діагноз остеопорозу досить неточний, може призвести як до помилково-негативних, так і до помилково-позитивних випадків [6]. Тим не менше, недавні результати чотирьох проспективних когортних досліджень показали хорошу прогностичну цінність мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) для ризику

Дудар Сергій Леонідович
serg_dudar@ukr.net

перелому у хворих на ХХН ІІБ –V/VD стадій, що дозволяє рекомендувати вимірювання МЩКТ. Однак, чим важче стадія ХХН, тим менше ми можемо орієнтуватися на показники МЩКТ. Рис. 1 демонструє, як різні патологічні стани (остео-

пороз, остеомалія, адинамічна хвороба кісток та вторинний гіперпаратиреоз) можуть свідчити про однаково низьку МЩКТ, хоча в їх основі лежить абсолютно різний склад кісток, який вимагає різних стратегій лікування [6].

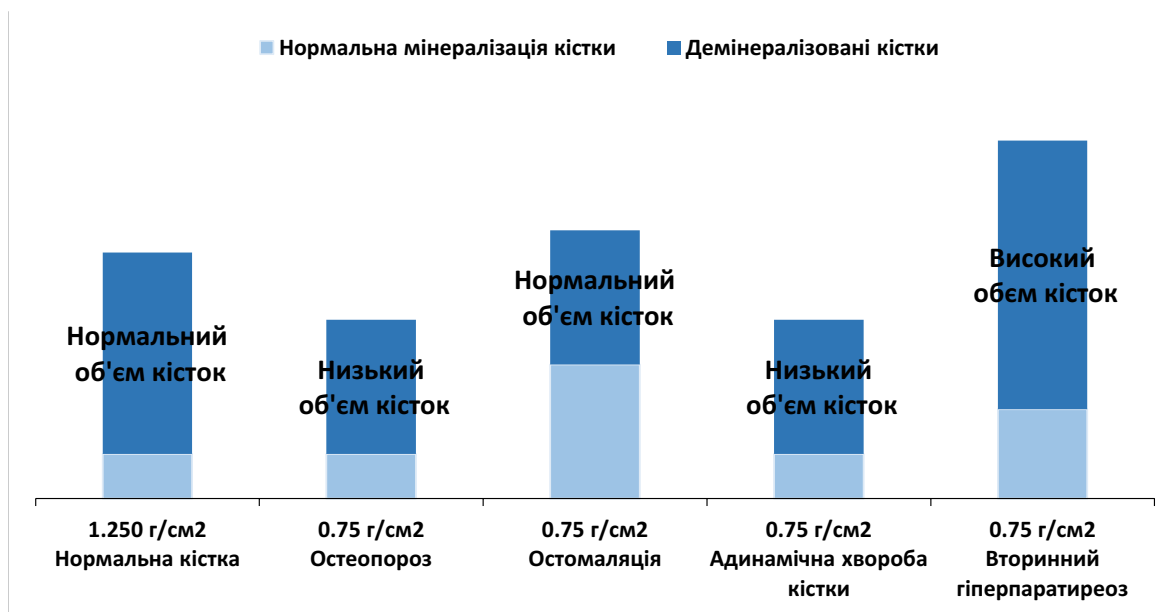


Рис. 1. Ремодельовання кісток при різних видах ураження у хворих на ХХН (адаптовано з [6]).

Кісткова маса не є єдиним визначальним фактором механічної міцності кістки. Неабияке значення набуває і аспект «якості кістки» [7, 8]. Якість кісток іноді може бути більш важливою характеристикою, ніж кісткова маса, для запобігання переломів внаслідок підвищеної крихкості, принаймні у деяких груп пацієнтів. В даний час співвідношення значення кісткової маси та якості кісток не достатньо вивчене. В той же час ризик переломів залежить не тільки від якості кісток, механічної міцності кісток але і від сили удару та ризику падіння. Ризик падіння часто констатується у хворих на ХХН. Більш того, кісткова твердість та пружні властивості кістки - це різні характеристики, які незалежно впливають на ризик перелому [9]. Таким чином, остеопороз є гетерогенним станом, чому сприяє багато факторів ламкості кісток з різними пропорціями в кожному випадку. Неабияке значення має і фон захворювання, який впливає на стан кісток.

Хронічна хвороба нирок та пов'язані з нею мінерально-кісткові розлади (ХХН-МКР) визначається KDIGO як «системний розлад мінерального та кісткового метаболізму внаслідок ХХН, який проявляється відхилення в кістковому та мінеральному обміні та / або поза скелетною кальцифікацією». ХХН-МКР - це захворювання, що складається з трьох взаємопов'язаних компонентів: аномальні результати лабораторного обстеження, включаючи функції парашитоподібної залози, порушення метаболізму кісткової тканини та кальцифікації

єю м'яких тканин, включаючи кальцифікацію судин. Тривалий час термін «ниркова остеодистрофія (НОД)» вказував на захворювання, подібне до ХХН-МКР, але на сьогодні НОД розглядається як патоморфологічна характеристика кісток, пов'язана з ХХН-МКР [4]. Згідно з визначенням ХХН-МКР, ураження кісток викликані відхилення в системному мінеральному обміні пов'язаному з ХХН є частковими проявами ХХН-МКР.

Захворювання кісток при погіршеній механічній міцності кісток є остеопороз, і ХХН-МКР є одним з можливих причинних фонів остеопорозу. Тобто ХХН-МКР мають певну роль у погіршенні міцності кісткової тканини за рахунок інших факторів (специфічних для ХХН), які можуть також сприяти розвитку остеопорозу, так як остеопороз має досить неоднорідне походження [9]. Фактори, що визначають кількість і якість кісток розглянуті продемонстровано на рис. 2.

Швидкість ремоделювання кістки визначається кількома факторами, які впливають на якість кісткового позаклітинного матриксу, що є частиною механічної міцності кістки. Архітектура кістки та кісткова маса є додатковими визначальними факторами. Порушення механічної міцності та падіння в поєднанні з нестабільними умовами сприяють виникнення переломів.

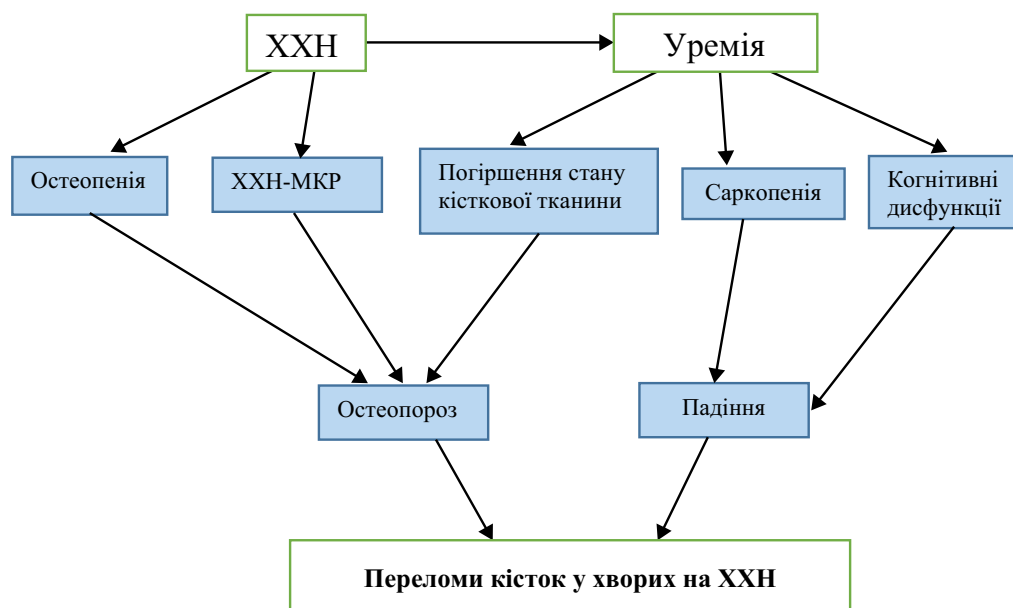


Рис. 2. Патолофізіологічний механізм перелому у хворих на ХХН (адаптовано з [2]).

Переломи кісток у пацієнтів з ХХН. Багатьма роботами підтверджено, що ризик перелому стегнової кістки значно вищий у хворих на діалізі [2, 10, 11], а саме у 4-13 разів вищий у порівнянні із загальною популяцією. Хоча багато дослідників вважають, що ризик перелому стегнової кістки вищий і у пацієнтів на додіалізованому етапі ХХН [12, 13], однак деякі дослідження висловили і протилежну думку [14]. Деякі роботи стверджують, що ризик компресійного перелому тіл хребців також високий у хворих на діалізі [15, 16]. Пацієнти з ХХН зараз живуть довше, ніж наприкінці минулого століття. Оскільки втрата кісткової тканини збільшується зі старінням, поширеність переломів скелета зростає за останні роки. Більшість з робіт показали, що частота переломів поступово зростає з прогресуванням ХХН: на 15,0, 20,5, 24,2, 31,2 та 46,3 на 1000 людино-років для ХХН I–II, IIIA, IIIB та IV стадій відповідно [3]. Ризик перелому скелета у 5 разів вище у осіб з приблизною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <15 проти > 60 мл/хв на 1,73 м². Пацієнти з ХХН старші за 65 років мають особливо високий рівень переломів: 1 з 10 жінок та 1 з 20 чоловіків зазнають щонайменше 1 перелом протягом наступних 3 років спостереження [16–19]. В останніх результатах звіту DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) показано, що частота переломів була значно вищою у пацієнтів, які отримували гемодіаліз, ніж у загальній популяції, при цьому у 3,7 рази збільшився некоригований відносний ризик смерті. Для хворих на ХХН особливо старшого віку характерні падіння [17], що, швидше за все, є однією з основних причин підвищеного ризику переломів стегна. Виражена м'язова слабкість, загальна слабкість та погіршення когнітивних функцій потенційно сприяють підвищенню ризику падіння серед хворих на ХХН [18–20]. Слід зазначити, що коморбідність у

хворих, які лікуються гемодіалізом є дуже високою [21, 22]. Прогноз виживання, як правило, стає гіршим у пацієнтів, які перенесли перелом стегна, і ця тенденція є очевидною у хворих, які лікуються гемодіалізом [23]. Важко зрозуміти, чи є високий ризик падіння головною причиною підвищеного ризику перелому стегна у ГД-пацієнтів. Думается, що ми можемо говорити про сукупну дію факторів. Адже, більшість клініцистів та клінічних дослідників припускають, що механічні властивості кісток також погіршуються серед хворих на ХХН, в тому числі і при лікуванні діалізом.

Зміни у кістках у хворих на ХХН з МКР. Нирка є важливим органом для системного обміну мінеральних речовин. При розвитку ХХН відбувається вплив на системний мінеральний обмін, а функція кістки, яка є ще одним ключовим органом системного мінерального обміну, змінюється через зруйновану систему зворотного зв'язку. Це загальна ідея щодо розвитку уражень кісток була основою при визначенні ХХН-МКР. Серед безлічі гуморальних факторів, що впливають на метаболізм кісткової тканини при ХХН, найбільший вплив має функція парашитоподібних залоз, в першу чергу паратиреоїдний гормон (ПТГ). ПТГ секретується парашитовидною залозою, яка гіперактивується в умовах ХХН. ПТГ сприяє активності кісткових клітин, а саме остеобластів, остеоцитів та остеокластів на мікроскопічних рівнях [24]. На макроскопічних рівнях ПТГ спричиняє витончення кортикального шару кістки і остеопорозу що може призвести до збільшення крихкості кісток. Підвищений рівень лужної фосфатази в сироватці крові, що є ймовірним маркером прискореної метаболічної активності в кістках, асоціюється з більш високим ризиком перелому стегнової кістки [25]. Однак, все ж існує суперечка щодо взаємозв'язку функції парашитоподібної залози з міцністю кісток [26, 27]. Одне з

можливих пояснень цього питання полягає в тому, що тільки надзвичайно високий рівень ПТГ у плазмі крові може викликати очевидне кортикальне стоншення у хворих, які лікуються діалізом [28], оскільки стійкість скелета до ПТГ підвищується при уремії [29]. У хворих на ХХН, в тому числі і на діалізі, може розвиватися стан кісток, який демонструє надзвичайно низький показник ремоделювання кісткової тканини, який називається «адинамічною кісткою» [30]. Дослідники доводять, що в адинамічному стані механічна міцність кістки може погіршитися через накопичені мікропошкодження [31]. Однак взаємозв'язок між крихкістю кісток та кожною категорією класичної класифікації НОД залишається невідомим. Надмірний синтез ПТГ збільшує швидкість резорбції кісток і призводить до гістологічних ознак вторинного гіперпаратиреозу. Однак в інших ситуаціях початкове збільшення гормону паращитоподібної залози та ремоделювання кісток може бути надто уповільнено багатьма факторами, включаючи вік, етнічне походження, стать та лікування вітаміном Д, солями кальцію, кальційіметиками, стероїдами, тощо, що призводить до низької регенерації кісток або адинамічної хвороби кісток. Однак, усі види НОД пов'язані з підвищеним ризиком переломів скелета, зниженням якості життя та поганими клінічними результатами [32]. І хоча вважається, що біопсія кістки була і залишається золотим стандартом оцінки НОД, існує думка, що для оцінки кісткової тканини є потреба багатогранної інформації. Гістологічні висновки, отримані з кісткових зрізів, насправді не дають інформації про біохімічні та механічні властивості кісток, а лише про структурні властивості. Таким чином, біопсія кістки не є вичерпуючою і розгляд її як "золотого стандарту" є завищеною оцінкою [2].

Лікування гіперпаратиреозу (ГПТ) у хворих на ХХН за останнє десятиліття було значно вдосконалено [3, 33]. Недавні клінічні дослідження показали суперечливі результати щодо взаємозв'язку між ГПТ та ризиком перелому стегнової та плечової кісток, компресійного перелому тіла хребців та кісток тазу. Зниження частоти важкого вторинного гіперпаратиреозу внаслідок нових медичних стратегій та хірургічного лікування паращитоподібних залоз, мабуть, сприяло цим неоднозначним результатам. Більше того, остеомалія, спричинена депозитами алюмінію або заліза на кальцифікованому скелеті, майже ліквідована. Таким чином, можна очікувати, що внесок ХХН-МКР у розвиток крихкості кісток сьогодні зменшився порівняно з тим, що було у 1980-х-2000 роках. Отже, ми повинні враховувати вплив інших факторів, які можуть сприяти крихкості кісток у пацієнтів із ХХН. Кісткова маса продовжує розглядатися як найважливіший та вирішальний фактор прогнозування механічних властивостей кісток у осіб із первинним остеопорозом.

Профілактика патологічних переломів у пацієнтів з ХХН. Первинною причиною використання антиостеопоротичних засобів було посилення механічних властивостей кісток, що призвело до зменшення ризику переломів. Однак більшість існуючих антиостеопоротичних засобів безпосередньо діють на кістку, щоб збільшити кісткову масу, і, отже, ці препарати називаються прямими модуляторами метаболізму кісткової тканини. Кісткова маса, як правило, низька у хворих на ХХН, а низька кісткова маса збільшує ризик переломів. Таким чином, використання прямих модуляторів кісткового метаболізму, що збільшують кісткову масу, магло б мати певну користь для пацієнтів із ХХН. Хоча низька кісткова маса не є достатньою умовою порушеної міцності кістки, певно, що збільшення кісткової маси посилює механічні властивості кістки, принаймні певною мірою. Існує значне обмеження щодо використання прямих модуляторів метаболізму кісткової тканини у пацієнтів із ХХН. Бісфосфонати, які найчастіше застосовуються для лікування первинного остеопорозу, виводяться нирками з сечею, і існує ризик накопичення бісфосфонату в кістці, коли його використовують для діалітичних пацієнтів [33]. Накопичений бісфосфонат у кістці може зменшити в'язкопружні властивості [34], збільшити ризик атипових переломів стегна [35, 36]. Оскільки бісфосфонат дуже вибірково розподіляється в кістковій тканині, важко клінічно контролювати його накопичення. На відміну від бісфосфонату, моноклональне антитіло людини деносумаб не накопичується навіть у хворих на ХХН. Однак його гіпокальціємічна дія, як правило, посилюється у хворих на ХХН [37]. Слід мати на увазі, що гіпокальціємія у хворих на діалізі безпосередньо сприяє загостренню ГПТ [38, 39]. Відносно клінічного ефекту селективних модуляторів рецепторів естрогену у хворих на ХХН, чіткого консенсусу не встановлено [40].

ХХН-МКР є наслідком ненормального системного метаболізму мінералів. Тому препарати, які втручаються в системний мінеральний обмін, часто використовуються для лікування ХХН-МКР. Активатор рецепторів вітаміну D (VDRA) та кальциміметики можуть забезпечити зниження ризику переломів кісток шляхом пригнічення гіперфункції паращитоподібних залоз. Ці системні модулятори мінерального обміну, безсумнівно, призводять до певного поліпшення гістології кісток; іншими словами, вони змінюють кістковий метаболізм. Однак точний вплив цих засобів на механічні властивості кісток ще не перевірений. VDRA також демонструє місцеву дію на кістку. VDRA тривалої дії, наприклад, альфакальцидол або ельдекальцитол, ймовірно, можуть запобігти перелому кісток завдяки власним безпосереднім діям на кістку. Дослідження, проведене в США, показало, що використання кальциміметиків знижує ризик переломів у хворих на діаліз [41], однак механізм такої

дії ще заливається не встановленим. Активатори рецепторів вітаміну D та кальциміметики можуть запобігати перелому, втручаючись у метаболізм вітаміну K [42]. Потрібні подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи цинакальцет впливає тільки системно на мінеральний обмін, або також існує безпосередня його дія на кістки, що забезпечує зниження ризику переломів.

ПТГ - гуморальний фактор, який впливає на системний обмін мінеральних речовин. Реконантний людський паратиреоїдний гормон -терипаратид був розроблений для періодичного використання у хворих з метою стимулювання формування кісток. Тим не менше, на сьогодні відсутній єдиний погляд щодо призначення застосування терипаратиду у хворих на ХХН. Деякі роботи наголошують, що показання до призначення терипаратиду не обмежуються низьким рівнем ПТГ, що зазначено у деяких рекомендаціях клінічної практики, оскільки циркулюючі молекули ПТГ не спроможні повноцінно функціонувати у хворих на ХХН [43]. Цікаві дані були отримані у хворих на ХХН, які лікувалися діалізом: ризик госпіталізації через будь-який перелом був приблизно на 30% нижчим у пацієнтів, які отримували інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокатори рецепторів АТ-II [44]. Отримані ефекти ще не підтверджені

у популяції здорових людей. Висловлена думка, що інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокатори рецепторів АТ-1 впливають на кістки через механізми гальмування окисного стресу. Описано також, що концентрація іона бікарбонату в сироватці крові має значне значення, як ризик переломів [45]. Більшість препаратів мають обидва механізми дії: безпосереднього модулятора кісткового метаболізму та системного модулятора метаболізму мінерального обміну. Незважаючи на те, що системні модулятори мінерального обміну в основному призначаються для корекції вторинного ГПТ, їх дія на метаболізм кісткової тканини ще до кінця не вивчена, хоч і встановлена багатьма дослідниками. В той же час важливим є і застосування прямих модуляторів метаболізму кісткової тканини для профілактики переломів внаслідок крихкості у хворих на ХХН. Безумовно зниження коморбідності у діалітичних пацієнтів, покращення нутритивного статусу, профілактика падінь і "агресивне лікування" ХХН-МКР є основною стратегією зменшення ризику переломів у хворих на ХХН. Членами Європейського товариства кальцифікації тканин та Європейської асоціації нефрологів, діалізу та трансплантації нирки запропоновані настанови щодо профілактики переломів у хворих на ХХН (рис. 3).

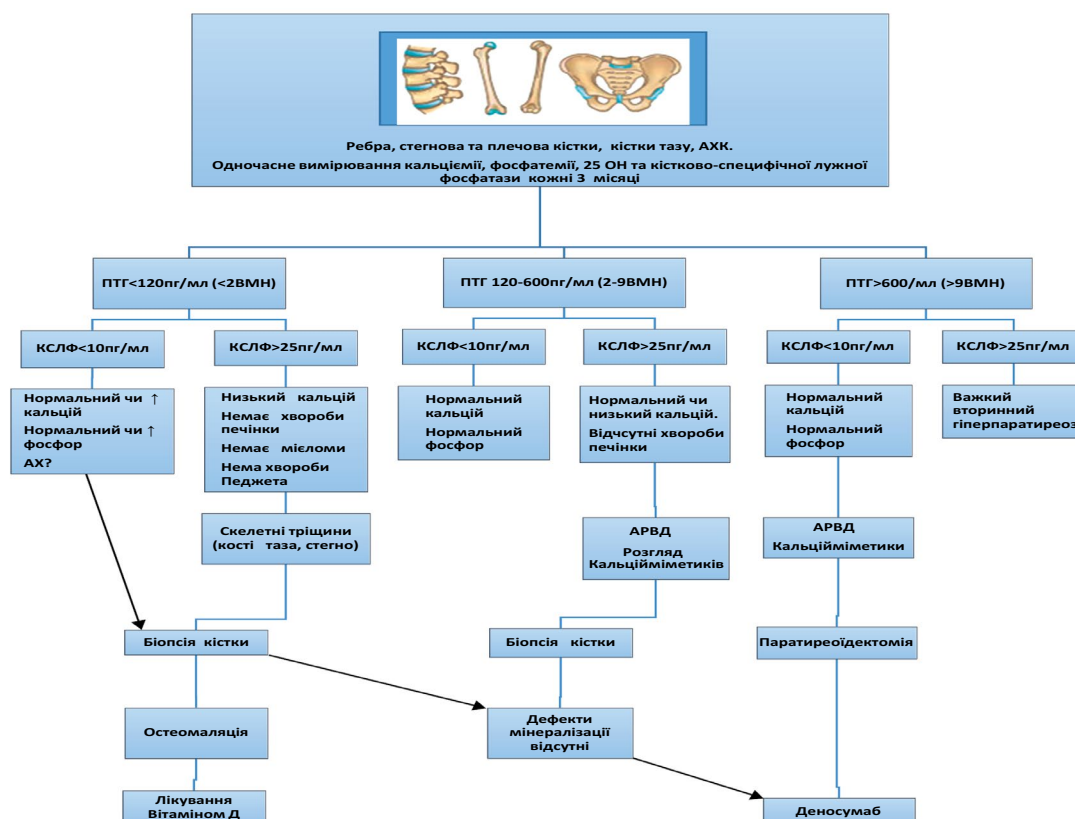


Рис. 3. Настанови щодо профілактики переломів.

Примітки: АХК - адинамічна хвороба кістки, КСЛФ - кістково-специфічна лужна фосфатаза; ПТГ - паратиреоїдний гормон; VMN - верхня межа норми; АРВД - активатори рецепторів вітаміну D (адаптовано з [3]).

Переломи у цих настановах вимагають глибокого аналізу біоптату кістки (морфологічного дослідження) та маркерів мінерального обміну. По-перше, аналіз спрямований на усунення остеопорозу або адинамічної хвороби кісток за допомогою біопсії кістки. Також рекомендації пропонують визначити рівень ПТГ. Зменшення ПТГ слід досягати до введення будь-яких антирезорбційних засобів. Слід зазначити, що питання про доцільність біопсії кісток, не зважаючи на рекомендації, за думкою багатьох дослідників залишається відкритим.

Таким чином, питання профілактики та лікування переломів у хворих на ХХН усіх стадій, включаючи профілактику та лікування остеопорозу

на ранніх стадіях хвороби залишаються остаточно не визначеними. Вчасна корекція усіх складових мінерального обміну та контроль за показниками МЩКТ дозволять покращити загальний стан пацієнтів з ХХН, у тому числі і нейромускулярну міцність та когнітивні функції, що дозволить зменшити частоту падінь та переломів кісток. Крім того, подальшого вивчення потребують питання особливостей оперативних втручань та ведення післяопераційного періоду, профілактики післяопераційних ускладнень, покращення якості життя та виживаності хворих на ХХН з МКР.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Література (References):

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. JAMA. 2001;285:785–795. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
2. Kazama JJ. Chronic kidney disease and fragility fracture. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(Suppl 1):46–52. doi:10.1007/s10157-016-1368-3.
3. Pimentel A, Ure a-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int*. 2017;92(6):1343–1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.021.
4. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92(1):26–36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
5. Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1547–1553. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.8.1547.
6. Torres PU, Bover J, Mazzaferro S, de Vernejoul MC, Cohen-Solal M. When, how, and why a bone biopsy should be performed in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014;34(6):612–25. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.09.004.
7. Schnitzler CM. Bone quality: a determinant for certain risk factors for bone fragility. *Calcif Tissue Int*. 1993;53(Suppl 1):S27–S31. doi: 10.1007/BF01673398.
8. Yamashita J, Li X, Furman BR, et al. Collagen and bone viscoelasticity: a dynamic mechanical analysis. *J Biomed Mater Res*. 2002;63:31–36. doi: 10.1002/jbm.10086.
9. Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(5):446–450. doi:10.1038/kisup.2013.93.
10. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int*. 2014;25:159–165. doi: 10.1007/s00198-013-2435-1.
11. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab*. 2013;31:315–321. doi: 10.1007/s00774-012-0411-z.
12. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3223–32. doi: 10.1681/ASN.2005111194.
13. Kim SM, Long J, Montez-Rath M, et al. Hip fracture in patients with non-dialysis-requiring chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2016;31:1803–1809. doi: 10.1002/jbmr.2862.
14. Elliott MJ, James MT, Quinn RR, et al. Estimated GFR and fracture risk: a population-based study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1367–1376. doi: 10.2215/CJN.09130912.
15. Fusaro M, Tripepi G, Noale M, Vajente N, Plebani M, Zaninotto M, et al. High prevalence of vertebral fractures assessed by quantitative morphometry in hemodialysis patients, strongly associated with vascular calcifications. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(1):39–47. doi: 10.1007/s00223-013-9722-x.
16. Desmet C, Beguin C, Swine C, Jadoul M; Universit Catholique de Louvain Collaborative Group. Falls in hemodialysis patients: prospective study of incidence, risk factors, and complications. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(1):148–53. doi: 10.1053/ajkd.2004.09.027.

17. Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F, Ikizler TA, Nader GA. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(7):1070-7. doi: 10.1093/ndt/gfv122.
18. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(4):810-8. doi: 10.1038/ki.2013.547.
19. Delgado C, Shieh S, Grimes B, Chertow GM, Dalrymple LS, Kaysen GA, et al. Association of Self-Reported Frailty with Falls and Fractures among Patients New to Dialysis. *Am J Nephrol*. 2015;42(2):134-40. doi: 10.1159/000439000.
20. Maravic M, Ostertag A, Urena P, Cohen-Solal M. Dementia is a major risk factor for hip fractures in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int*. 2016;27:1665–1669. doi: 10.1007/s00198-015-3429-y.
21. Shifris IM, Dudar IO. Comorbidity and survival of patients with chronic kidney disease of 5D stage. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis* 2015;4(48): 30-39. doi: 10.31450/ukrjnd.4(48).2015.06.
22. Shifris I, Dudar I, Driyanska V, Honchar Y, Savchenko V. Comorbidity status and interleukin-10 levels in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. *Pol Merkur Lekarski*. 2021;49(291):182-186.
23. Lin JC, Liang WM. Mortality and complications after hip fracture among elderly patients undergoing hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2015;16:100. doi: 10.1186/s12882-015-0099-0.
24. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, Nishiyama KK, Komandah-Kosse M, Zhang CA, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2013;28(8):1811-20. doi: 10.1002/jbmr.1916.
25. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, Yokoyama K, Hosoya T, Yokoo T, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1532-8. doi: 10.1093/ndt/gfu055.
26. Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Nobaru M, Silveira F, Puddu M, et al. Evaluation of bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) in hemodialysis patients. *Osteoporos Int*. 2012;23(10):2543-50. doi: 10.1007/s00198-011-1890-9.
27. Trombetti A, Stoermann C, Chevalley T, B Van Rietbergen, F R Herrmann, P-Y Martin, et al. Alterations of bone microstructure and strength in end-stage renal failure. *Osteoporos Int*. 2013;24:1721–1732. doi: 10.1007/s00198-012-2133-4.
28. Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, Fukagawa M. Chronic kidney disease and bone metabolism. *J Bone Miner Metab*. 2015;33:245–252. doi: 10.1007/s00774-014-0639-x.
29. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, A Fujieda, M Uchida, A Hosokawa, et al. Insufficiency of PTH action on bone in uremia. *Kidney Int Suppl*. 2006;102:S34–S36. doi: 10.1038/sj.ki.5001600.
30. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl*. 1992;38:S62–S67.
31. Seref-Ferlengez Z, Kennedy OD, Schaffler MB. Bone microdamage, remodeling and bone fragility: how much damage is too much damage? *Bonekey Rep*. 2015;4:644. doi: 10.1038/bonekey.2015.11.
32. Kazama JJ. Bone histology in chronic kidney disease-related mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial*. 2011;15(Suppl 1):23–25. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00923.x.
33. Komaba H, Shiizaki K, Fukagawa M. Pharmacotherapy and interventional treatments for secondary hyperparathyroidism: current therapy and future challenges. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10:1729–1742. doi: 10.1517/14712598.2010.518614.
34. Ott SM. Bisphosphonate safety and efficacy in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;82:833–835. doi: 10.1038/ki.2012.253.
35. Güerri-Fernández RC, Nogués X, Quesada Gómez JM, Torres Del Pliego E, Puig L, García-Giralt N, et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue material properties in atypical femoral fracture patients and controls. *J Bone Miner Res*. 2013;28(1):162-8. doi: 10.1002/jbmr.1731.
36. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):1-23. doi: 10.1002/jbmr.1998.
37. Mahjoub Z, Jean S, Leclerc JT, Brown JP, Boulet D, Pelet S, et al. Incidence and characteristics of atypical femoral fractures: clinical and geometrical data. *J Bone Miner Res*. 2016;31:767–776. doi: 10.1002/jbmr.2748.
38. Okada N, Kawazoe K, Teraoka K, Kujime T, Abe M, Shinohara Y, et al. Identification of the risk factors associated with hypocalcemia induced by denosumab. *Biol Pharm Bull*. 2013;36:1622–1626. doi: 10.1248/bpb.b13-00496.
39. Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou KJ, Lee PT, Fang HC, et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2426–2432. doi: 10.1210/jc.2014-1154.

40. Saito O, Saito T, Asakura S, Akimoto T, Inoue M, Ando Y, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(2):464-9. doi: 10.5812/ijem.3794.
41. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al; Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Jun;26(6):1466-75. doi: 10.1681/ASN.2014040414.
42. Fusaro M, Giannini S, Gallieni M, Noale M, Tripepi G, Rossini M, et al. Calcimimetic and vitamin D analog use in hemodialyzed patients is associated with increased levels of vitamin K dependent proteins. *Endocrine.* 2016;51:333–341. doi: 10.1007/s12020-015-0673-z.
43. Hocher B, Armbruster FP, Stoeva S, Reichetzeder C, Grön HJ, Lieker I, et al. Measuring parathyroid hormone (PTH) in patients with oxidative stress—do we need a fourth generation parathyroid hormone assay? *PLoS One.* 2012;7:e40242. doi: 10.1371/journal.pone.0040242.
44. Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, Fukuma S, Akizawa T, Fukagawa M, et al. Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. *PLoS One.* 2015;10:e0122691. doi: 10.1371/journal.pone.0122691.
45. Kato A, Kido R, Onishi Y, Kurita N, Fukagawa M, Akizawa T, et al. Association of serum bicarbonate with bone fractures in hemodialysis patients: the mineral and bone disorder outcomes study for Japanese CKD stage 5D patients (MBD-5D). *Nephron Clin Pract.* 2014;128:79–87. doi: 10.1159/000365089.

З 85-річним ювілеєм!



ДОКТОРУ МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРУ, ЛАУРЕАТУ ДЕРЖАВНОЇ ПРЕМІЇ УКРАЇНИ В ГАЛУЗІ НАУКИ І ТЕХНІКИ БАГДАСАРОВІЙ ІНГРЕТТІ ВАРТАНІВНІ – 85 РОКІВ

2 вересня Багдасарова Інгретта Вартанівна відзначає свій ювілейний день народження. Мудра, щира, людяна, уважна – такою знають професора І. В. Багдасарову її учні, пацієнти та їх батьки, колеги. Чарівна, невтомна, енергійна завжди!

Інгретта Вартанівна, доктор медичних наук, професор, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, керує відділом дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» з моменту створення відділу – з 1993 року (на той час у складі Інституту урології і нефрології АМН України). Інгретта Вартанівна довгі роки була головним позаштатним спеціалістом МОЗ з дитячої нефрології, стояла біля витоків цієї спеціальності в Україні та виховала цілу плеяду послідовників, яким передала не тільки професіоналізм, а й любов та захоплення своєю справою!

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 Інгретту Вартанівну з ювілеєм та бажають міцного здоров'я, довгих років життя у радості! Творчої наснаги і успіхів у праці, здійсненні задуманих планів, добробуту та любові в колі рідних та близьких! Божої благодаті!

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 граматною з точки зору англійської мови та повністю відповідати україно/російськомовній назві за змістом.

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

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

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

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

Текст статті (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки. **Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.**

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

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

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

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

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

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

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

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося Х (грант № Х).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

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

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

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

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