

## OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.01.06

**Адреса для листування:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська 69, Львів, Україна, 79010

**Е-пошта:** marinavolodia@ukr.net

**Надійшла до редакції:** 20.10.2022

**Прийнята до друку:** 21.11.22

**Опублікована:** 30.06. 2023

### ORCID IDs

Олександр Щур:

<https://orcid.org/0000-0001-7627-5295>

Володимир Мельников:

<https://orcid.org/0000-0002-8099-1929>

Володимир Маріна:

<https://orcid.org/0000-0001-8971-8796>

Роксолана Яремкевич:

<https://orcid.org/0000-0001-7398-212X>

Ростислав Жук:

<https://orcid.org/0000-0003-3605-0862>

Володимир Бочар:

<https://orcid.org/0000-0002-5100-8657>

Віталій Петров:

<https://orcid.org/0000-0002-2205-5403>

Олег Самчук:

<https://orcid.org/0000-0002-8710-1271>

Дмитро Романчук:

<https://orcid.org/0009-0005-9016-028X>

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Особистий внесок авторів:

**Створення концепції:** Олександр Щур, Володимир Мельников, Володимир Маріна, Роксолана Яремкевич, Володимир Бочар, Дмитро Романчук;

**Результати дослідження:** Олександр Щур, Володимир Мельников, Володимир Маріна, Роксолана Яремкевич, Ростислав Жук, Володимир Бочар, Віталій Петров, Олег Самчук, Дмитро Романчук;

**Написання:** Олександр Щур, Володимир Мельников, Володимир Маріна;

**Редагування та затвердження остаточного варіанта:** Володимир Маріна, Ростислав Жук.

**Дозвіл комісії з питань біоетики:** для цього дослідження не потрібне схвалення комісії з питань біоетики.

**Фінансування:** дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії та трансплантології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького "Особливості корекції метаболічних порушень в серцево-судинній хірургії та трансплантології".



© Усі автори, 2023

## Трансплантація нирки у літнього пацієнта з множинними супутніми захворюваннями: огляд на основі неординарного клінічного випадку

Олександр Щур<sup>1</sup>, Володимир Мельников<sup>1,2</sup>,  
Володимир Маріна<sup>1</sup>, Роксолана Яремкевич<sup>1</sup>,  
Ростислав Жук<sup>1</sup>, Володимир Бочар<sup>1</sup>, Віталій Петров<sup>1</sup>,  
Олег Самчук<sup>1,2</sup>, Дмитро Романчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

<sup>2</sup>КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатoproфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», Львів, Україна

Розглянуто питання про можливість ефективної трансплантації нирки у пацієнтів похилого віку з різними важкими супутніми захворюваннями. Аналіз базується на прикладі успішної трансплантації нирки від померлого донора, пацієнтові 67 років із супутніми захворюваннями: ожиріння, цукровий діабет, серцево-судинні порушення. Незважаючи на несприятливий прогноз і подальші непередбачувані захворювання такі як COVID-19, кандидозний езофагіт, коронарний синдром та пневмонія у пацієнта не розвинулося пошкодження або відторгнення трансплантанта, і збереглася достатня функція нирок.

Дослідження було зосереджено на супутніх захворюваннях та їхньому впливі на наслідки трансплантації нирки. Обговорено ці групи захворювань щодо їхнього впливу на результати трансплантації та прогноз: артеріальна гіпертензія, серцеві захворювання, цукровий діабет та ожиріння. Проведено аналіз впливу віку пацієнта, попередні втручання та супутні захворювання на результатами трансплантації і ризик відторгнення. Огляд доступних публікацій також проводили для порівняння принципів відбору реципієнтів у різних клінічних центрах.

**Ключові слова:** трансплантація нирки, супутня патологія, відторгнення трансплантату, протипоказання до трансплантації нирки.

## Kidney transplantation in an aged patient with multiple comorbidities: A review based on unusual clinical case

Oleksandr Shchur<sup>1</sup>, Volodymyr Melnykov<sup>1,2</sup>,  
Volodymyr Marina<sup>1</sup>, Roksolana Yaremkevych<sup>1</sup>,  
Rostyslav Zhuk<sup>1</sup>, Volodymyr Bochar<sup>1</sup>, Vitaliy Petrov<sup>1</sup>,  
Oleg Samchuk<sup>1,2</sup>, Dmytro Romanchak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

<sup>2</sup>*CNE "Lviv Territorial Medical Association "Multidisciplinary clinical hospital of intensive treatment methods and emergency medical care", Lviv, Ukraine*

The article raises a question about the possible and effective kidney transplantation in elderly patients with various severe comorbidities. The analysis is based on an example of successful kidney transplantation from a deceased donor when a 67-year-old patient had severe concomitant background: obesity, diabetes mellitus, and cardiovascular disturbances. Despite unfavorable prognosis and further unpredictable illnesses such as COVID-19, candidal esophagitis, coronary attack, and pneumonia, the patient has not develop graft injury or rejection and kept sufficient kidney function.

The research was mainly focused on coexisting illnesses and their influence on kidney transplantation consequences. Following disease groups were discussed regarding their impact on transplantation outcomes and prognosis: arterial hypertension, cardiac disorders, diabetes mellitus, and obesity. Patient's age, previous interventions, and comorbidities were observed for association with outcomes and risk of graft rejection. A review of available publications compared approaches for recipient selection in different clinical centers as well.

**Keywords:** Kidney transplantation, comorbidity, graft rejection, contraindications for kidney transplantation.

## OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.01.06

**For correspondence:** Danylo Halytsky  
Lviv National Medical University, 69  
Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010

**E-mail:** marinavolodia@ukr.net

**Received:** 20 Oct, 2022

**Accepted:** 21 Nov, 2022

**Published:** 30 June, 2023

### ORCID IDs

Oleksandr Shchur:

<https://orcid.org/0000-0001-7627-5295>

Volodymyr Melnykov:

<https://orcid.org/0000-0002-8099-1929>

Volodymyr Marina:

<https://orcid.org/0000-0001-8971-8796>

Roksolana Yaremkevych:

<https://orcid.org/0000-0001-7398-212X>

Rostyslav Zhuk:

<https://orcid.org/0000-0003-3605-0862>

Volodymyr Bochar:

<https://orcid.org/0000-0002-5100-8657>

Vitaliy Petrov:

<https://orcid.org/0000-0002-2205-5403>

Oleg Samchuk:

<https://orcid.org/0000-0002-8710-1271>

Dmytro Romanchak:

<https://orcid.org/0009-0005-9016-028X>

**Disclosures:** The authors declared no conflict of interest.

### Author contributions:

**Conceptualization:** Oleksandr Shchur, Volodymyr Melnykov, Volodymyr Marina, Roksolana Yaremkevych, Volodymyr Bochar, Dmytro Romanchak;

**Results of study:** Oleksandr Shchur, Volodymyr Melnykov, Volodymyr Marina, Roksolana Yaremkevych, Rostyslav Zhuk, Volodymyr Bochar, Vitaliy Petrov, Oleg Samchuk, Dmytro Romanchak;

**Writing:** Oleksandr Shchur, Volodymyr Melnykov, Volodymyr Marina;

**Review & editing:** Volodymyr Marina, Rostyslav Zhuk.

**Ethical approval:** This study did not require ethical approval.

**Funding:** The study is a fragment of scientific research work of the Department of Surgery and Transplantology FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University: "Features of corrections of metabolic disorders in cardiovascular surgery and transplantology".



© All authors, 2023

## Вступ

Одним із найважливіших досягнень сучасної медицини є активний розвиток трансплантології. Це унікальна частина медичної галузі, яка потребує ресурсів для лікування пацієнтів, комплексних зусиль персоналу, величезного матеріального забезпечення та додаткового елемента — донорського органу чи тканини. На сучасному етапі розвитку трансплантології ми можемо отримати трансплантати від померлих або живих донорів [1]. На сьогоднішній день трансплантація органів і тканин людини є ефективною процедурою, яка рятує життя. Вона використовується у випадках, коли інші методи лікування не досягли успіху, однак в пацієнта є потенціал для подальшої здорової діяльності [2]. Сучасну трансплантологію можна розглядати і як показник рівня розвитку охорони здоров'я в конкретній країні, і як ступінь цивілізованості суспільства. За останні кілька років Україна зробила величезний прорив у сфері трансплантології. З кожним роком кількість трансплантацій органів збільшується. Цей процес став можливим у 2019 році, коли Уряд у 2018 році прийняв Закон України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» на заміну попереднього Закону «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині», який був прийнятий у 1999 році та втратив чинність 1 січня 2019 року [3]. У 2021 році українські лікарі провели 313 трансплантацій органів, що є найбільшим показником за всю історію: успішно пересадили 229 нирок, 50 печінки та 32 серця.

За цей період вперше в Україні проведено трансплантацію серця у дітей. Також проведено першу трансплантацію легені та синхронну трансплантацію серця та нирки. Сьогодні, незважаючи на важкі часи воєнного стану, українські лікарі продовжують успішно трансплантувати органи та рятувати життя людей. Найпоширенішим видом трансплантації є трансплантація нирки. В середньому в нашій клініці на тиждень виконується дві трансплантації нирки, переважно від живих родинних донорів. На жаль, через несумісність не завжди можливо провести родинну трансплантацію нирки. Ці кандидати надовго потрапляють у «список очікування», очікуючи пересадки бажаної нирки, яка була б імунологічно сумісною [4]. Однак не тільки група крові АВО має

вирішальне значення у вирішенні питання про трансплантацію, але й багато інших аспектів відіграють роль у сумісності.

Згідно статистичних даних від 5 до 7% населення Європи живе з хронічною хворобою нирок (ХХН) 1 стадії, а ще 4,6% європейців страждають на 3 або 4 стадію [5]. Сьогодні термінальна стадія ниркової недостатності (ТНН) є наріжним каменем показань до трансплантації нирки і оцінюється за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) на основі концентрації креатиніну сироватки крові. У більшості випадків пацієнти зі значеннями ШКФ 15–30 мл/хв належать до важкої форми, а значення ШКФ <15 мл/хв відображають термінальну стадію ХХН [6]. Може помилково здатися що ці показання є незаперечним правилом для трансплантації нирки, але слід зазначити, що існують і протипоказання. Існує перелік протипоказань до трансплантації нирки, який в основному поділяється на абсолютні і відносні.

Абсолютні протипоказання:

- СНІД;
- Активна злоякісна пухлина;
- Необоротна органна недостатність;
- Нездатність переносити хірургічне втручання.

Відносні протипоказання:

- Активні інфекції: ротоглотки, дихальної системи, сечовивідних шляхів та ін.;
- Важкі серцеві або легеневі захворювання;
- Зловживання наркотиками/алкоголем;
- Цукровий діабет;
- Неконтрольоване психічне захворювання;
- Ожиріння (ІМТ – 35 кг/м<sup>2</sup> і вище) [7, 8].

Очевидно, реципієнти молодого та середнього віку без важких супутніх захворювань демонструють кращі результати та менший ризик післяопераційних ускладнень. Час від часу публікації описують клінічні випадки успішної трансплантації нирки у пацієнтів похилого віку з тяжкими супутніми захворюваннями [9–11], що вказує на ймовірність забезпечення кращої якості життя цієї когорти пацієнтів, хоча наявність негативних супутніх захворювань зазвичай асоціюється із гіршим прогнозом.

Наводимо приклад успішної трансплантації нирки від померлого донора. У реципієнта

## Introduction

One of the most important achievements of modern medicine is the active development of transplantation. This is a unique part of the medical industry that requires resources for patient treatment, complex staff efforts, enormous material supplementation, and an additional element — a donor's organ or tissue. At the current stage of transplantology evolution, we can receive grafts from deceased or living donors [1]. Nowadays, human organ and tissue transplantations are effective and life-saving procedures. It is used in cases where other treatments failed to improve the condition, however, the patient has the potential for further healthy activity [2]. Modern transplantology can be considered as an indicator of health care level in a particular country, and as a degree of civilization, society, and humanity. Over the past few years, Ukraine has made a huge breakthrough in the field of transplantation. The number of organ transplants increases every year. This breakthrough became possible in 2019 when the Ukrainian Law "On the use of transplantation of anatomical materials to humans" was adopted by the Government in 2018 to replace the previous law "On transplantation of organs and other anatomical materials to humans", which was adopted in 1999 and expired on January 1, 2019) [3]. In 2021, Ukrainian doctors performed 313 organ transplantations, the highest number ever: 229 kidneys, 50 livers, and 32 hearts were transplanted.

Within the mentioned period, the first time in Ukraine pediatric heart transplantation was performed. The first lung transplantation and synchronous heart and kidney transplantation were performed as well. Today, despite the hard times of martial law, Ukrainian doctors continue successfully transplanting organs and rescuing people. The most widespread type of transplantation is kidney transplantation. On average, two kidney transplantations are performed in our clinic per week, mainly from living family donors. Unfortunately, because of incompatibility, it is not always possible to perform a family kidney transplantation. Those candidates become "waitlisted" for a long time, expecting desired kidney graft, which would be immunologically compatible [4]. However, not only the ABO blood type is crucial in resolving the issue of transplantation, but many other aspects play a role in compatibility.

From 5 to 7% of the population in Europe live with CKD stage 1, and an additional 4.6% of Europeans suffer from stage 3 or 4 [5]. Today, end-stage kidney disease (ESRD) is a cornerstone of indication for kidney transplantation and is assessed by the glomerular filtration rate (GFR) based on serum creatinine levels. In most cases, patients with GFR values of 15–30 ml/min belong to the severe stage, and GFR values <15 ml/min reflect the terminal stage of ESRD [6]. It may mistakenly seem that these indications are an indisputable rule for kidney transplantation, but it should be noted that contraindications to kidney transplantation exist as well. There is a list of absolute and relative contraindications for kidney transplantation, which is mainly divided into absolute and relative.

Absolute contraindications:

- AIDS;
- Active malignancy;
- Irreversible organ failure;
- Inability to tolerate surgery.

Relative contraindications:

- Active infections: oropharynx, respiratory system, urinary tract, etc.;
- Severe cardiac or pulmonary disease;
- Drug/alcohol abuse;
- Diabetes mellitus;
- Uncontrolled psychiatric disease;
- Obesity (BMI – 35 kg/m<sup>2</sup> and above) [7, 8].

Apparently, young to middle-aged recipients without severe comorbidities demonstrate better outcomes and develop a lower risk of postoperative complications. From time to time, publications describe clinical cases of successful kidney transplantation in aged patients with severe comorbidities [9–11], indicating the probability of ensuring a better of life quality for those selected patients, although the presence of negative comorbidities usually predisposes to poor prognosis.

Here is an example of successful kidney transplantation with a graft from a deceased donor. The patient had several comorbidities, which were relative contraindications: chronic cardiovascular insufficiency, diabetes mellitus type II, and grade II obesity. It should be noted that besides comorbidities, within a year after kidney transplantation, the patient suffered from a few serious diseases which harmed the trans-

було кілька супутніх захворювань, які належать до відносних протипоказань: хронічна серцево-судинна недостатність, цукровий діабет II типу, ожиріння II ступеня. Слід зазначити, що окрім супутніх захворювань, протягом року після трансплантації нирки пацієнт страждав кількома серйозними захворюваннями, які вели до ймовірного пошкодження трансплантованої нирки та становили пряму загрозу життю пацієнта, хоч і не привели до відторгнення чи втрати функції трансплантанта. Цей випадок свідчить про більш широкі можливості для успішної трансплантації нирки, особливо у пацієнтів із важкими супутніми захворюваннями. Для підтвердження цього факту наводимо хронологію захворювання пацієнта.

### **Клінічний випадок**

У хворого К., 67 років, діагностовано ішемічну хворобу серця (ІХС), фібриляцію передсердь; артеріальну гіпертензію, NYHA 2, цукровий діабет II типу, ускладнений нефропатією, нефросклероз, ХНН 5 стадії; діабетичну ретинопатію; II стадію ожиріння. Хворий протягом 5 років перебував на програмному гемодіалізі по 12 годин на тиждень (середній креатинін коливався від 550–600 мкмоль/л, знижувався після гемодіалізу до 150–170 мкмоль/л). Пацієнт перебував в листі очікування протягом 5 років перед проведенням трансплантації нирки.

У липні 2019 року (майже за 1 рік до трансплантації нирки) пацієнт був екстрено госпіталізований у відділення реанімації з важким гострим коронарним синдромом, NYHA II Б стадії (фракція викиду 60%), двобічним плевральним випотом та вищевказаними супутніми захворюваннями. Було проведено термінову коронарографію, під час якої підтверджено гемодинамічно значущий стеноз (50%) двох головних коронарних гілок та усунуено встановленням покритого стента. Після успішного втручання пацієнт перебував у відділенні інтенсивної терапії, його стан поступово покращувався: зникли болі в грудній клітці, підвищилась толерантність до фізичного навантаження, у зв'язку з підвищенням креатиніну сироватки крові до 450 мкмоль/л проводили позачерговий гемодіаліз. Тож пацієнтку незабаром виписали з лікарні з відповідними рекомендаціями.

Після 5 років очікування в березні 2020 року йому успішно пересадили нирку від померлого донора. Імуносупресивний протокол включав адваграф (5 мг) і метилпреднізолон (4 мг) щодня. Після операції стан хворого значно покращився, гострого відторгнення нирки не спостерігалось, креатинін сироватки крові знизився до 117 мкмоль/л, а також стабілізувався артеріальний тиск.

У вересні 2020 року хворий був доставлений в хірургічний стаціонар зі скаргами на сильний біль у животі, нудоту, підозру на гостре відторгнення нирки. Ендоскопія верхніх відділів шлунка виявила ерозивний гастрит (без кровотечі) та поширений кандидозний езофагіт. Ниркове відторгнення не було підтверджено, а рівень креатиніну в сироватці крові не підвищувався вище 110 мкмоль/л під час перебування в лікарні.

Наступна госпіталізація пацієнта відбулася у травні 2021 року з приводу гострого COVID-19, ускладненого двосторонньою пневмонією. Пацієнта помістили у відділення інтенсивної терапії де в тому числі він отримував кисневу суміш. Слід зазначити, що незважаючи на важкий стан пацієнта, наявність анемії, лейкоцитозу та високий рівень глюкози в сироватці крові, рівень креатиніну в сироватці крові не перевищував 144 мкмоль/л, що свідчило про збережену функцію пересаженої. Призначене невідкладне лікування виявилось ефективним і дозволило виписати хворого зі стаціонару в задовільному стані.

Через шість місяців, у грудні 2021 року, пацієнт знову був терміново госпіталізований зі скаргами на постійні болі внизу живота, здуття, підвищення температури тіла до 39 С, головний біль, помірну нудоту. Була підозра на відторгнення трансплантованої нирки. Пацієнта консультував трансплантолог, який провів ряд клінічних досліджень: ОГК, аналіз сечі, біохімію крові, УЗД. Але ознак чи маркерів відторгнення трансплантата не було, рівень діурезу був достатнім, креатинін сироватки крові становив 103 мкмоль/л, що вказувало на збережену функцію трансплантанта. Отже, діагноз відторгнення трансплантованої нирки не підтвердився. Хворого госпіталізували в хірургічне відділення, після комплексного

planted kidney and posed a direct threat to the patient's life, but did not lead to transplant rejection or graft function loss. This case indicates a wider opportunity for successful kidney transplantation, especially in patients with severe comorbidities. To confirm this fact, we present the patient's disease timeline.

### Case report

Patient K., 67 years old, was diagnosed with coronary artery disease (CAD), atrial fibrillation; arterial hypertension, NYHA 2, diabetes mellitus type II complicated with nephropathy, nephrosclerosis, ESRD 5 stage; diabetic retinopathy; stage II obesity. The patient has been receiving programmed hemodialysis for 5 years, 12 hours a week (average creatinine ranged from 550–600  $\mu\text{mol/l}$  decreased after hemodialysis to 150–170  $\mu\text{mol/l}$ ). The patient has been placed on a waiting list for 5 years before undergoing kidney transplantation.

In July 2019 (almost 1 year before kidney transplantation) patient was urgently hospitalized in the ICU department with a serious condition of the acute coronary syndrome, NYHA, stage II B (ejection fraction 60%), bilateral pleural effusion, and the above-mentioned comorbidities. Urgent coronary angiography was performed, during which hemodynamically significant stenosis (50%) of the two main coronary branches was confirmed and resolved with eluting stent placement. After a successful intervention, the patient was managed in the ICU, and his condition gradually improved: chest pains disappeared, increased tolerance to exercise, and due to an increase in serum creatinine to 450  $\mu\text{mol/l}$  hemodialysis was performed out of turn. So, the patient was discharged from the hospital soon with appropriate recommendations.

After 5 years on a waiting list, in March 2020, he underwent successful kidney transplantation with a graft from a deceased donor. Following immunosuppressive regimen: advagraf (5 mg) and methylprednisolone (4 mg) daily. After surgery, the patient's condition improved significantly, no acute renal rejection was observed, serum creatinine decreased to 117  $\mu\text{mol/l}$ , and blood pressure stabilized as well.

In September 2020, the patient was rushed to a surgical hospital with complaints of se-

vere abdominal pain, nausea, and acute kidney rejection was suspected. Upper endoscopy showed erosive gastritis (no evidence of bleeding), and severe candidal esophagitis. Renal rejection was not confirmed and serum creatinine did not rise above 110  $\mu\text{mol/l}$  during the hospital stay.

The next patient admission took place in May 2021 due to acute COVID-19 complicated by bilateral pneumonia. The patient was placed in the ICU with oxygen supplementation. It should be noted that despite the patient's severe condition, the presence of anemia, leukocytosis, and high serum glucose, serum creatinine level did not exceed 144  $\mu\text{mol/l}$ , which indicated the preserved function of the transplanted kidney and no significant impact on the underlying disease. Intensive care resuscitation was prescribed, which proved to be effective, and allowed for discharging the patient from the hospital in a satisfactory condition.

Six months later, in December 2021, the patient was urgently admitted to the emergency again with complaints of constant lower abdomen pain, bloating, fever up to 39 C, headache, and moderate nausea. Signs of graft rejection of the transplanted kidney are suspected. The patient was consulted by a transplantologist, who conducted several clinical studies: CBC, urinalysis, blood biochemistry, and ultrasonography. But there were no special findings or markers of kidney graft rejection, the level of diuresis was sufficient and serum creatinine was 103  $\mu\text{mol/l}$ , which indicated preserved graft function. So, the diagnosis of kidney transplant rejection was not confirmed. The patient was hospitalized in a surgical department, and after a comprehensive investigation, a diagnosis of bowel indigestion was made. The patient was discharged after 5 days in satisfactory condition.

The next patient's admission happened in March 2022, when he was taken to the cardiology department of the First Medical Department of Lviv with signs of an acute coronary event and complaints of severe general weakness, dizziness, and shortness of breath. After resolving coronary artery disorder, additional examination revealed acute right-sided pneumonia, so the patient was transferred to the pulmonary center of the First Medical Department of Lviv.

обстеження встановлено діагноз: гострий ентероколіт. Хворий виписаний через 5 днів у задовільному стані.

Наступного разу пацієнт звернувся у березні 2022 року, коли його доставили до кардіологічного відділення Першої територіального медичного об'єднання м. Львова з ознаками гострої серцевої недостатності та скаргами на різку загальну слабкість, запаморочення, задишку. Після виключення ураження коронарних артерій при додатковому обстеженні виявлено правобічну пневмонію, тому хворого госпіталізували до пульмонологічного центру Першого територіального медичного об'єднання м. Львова. І знову комплексні лабораторні тести, візуалізації та консультації не підтвердили відторгнення трансплантованої нирки. На момент надходження рівень креатиніну сироватки крові не перевищував 142 мкмоль/л.

Клінічний випадок, описаний вище, становить великий інтерес, головним чином через наявність численних факторів ризику, які пов'язані з гіршими результатами трансплантації нирки. Як відомо, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, надмірна вага, цукровий діабет та похилий вік у кандидатів на трансплантацію нирки є чинниками, які погіршують прогноз трансплантації та збільшують частоту її ранніх та пізніх ускладнень.

Щодо перебігу післятрансплантаційного періоду, то перелічені вище фактори, а також інфекційні ускладнення, COVID-19, анемія – негативно впливають на функціонування трансплантата та підвищують ризик відторгнення. Загалом перелічені ризики також підвищують смертність.

Питання ниркової недостатності та ведення пацієнтів після трансплантації є досить поширеними та актуальними. Тривають активні дискусії щодо факторів ризику та принципів відбору реципієнтів для трансплантації. На основі даного клінічного випадку ми вирішили розглянути вплив кожного фактора ризику на ці проблеми та проаналізувати поточні рекомендації.

### **Стратегія дослідження**

Основною метою дослідження було порівняння особливостей цього випадку з останніми

тенденціями світової медицини. Проведено комплексний аналіз опублікованої літератури за останні роки. Дослідження проводилося в базі даних медичних видань MEDLINE та PubMed, обидва з 2012 по 2022 рік. Для проведення досліджень використовувалися такі терміни MeSH: «трансплантація нирки», «відторгнення трансплантата», «супутня хвороба», «фактори ризику», «COVID-19», «хвороби серця», «цукровий діабет», «вік», «протипоказання». Ми включили лише доступні повнотекстові джерела до остаточного огляду. До аналізу були залучені клінічні випадки, оглядові статті та мета-аналізи. Загалом у базах публікацій MEDLINE та PubMed за вказаний період було знайдено 15 862 публікації, у тому числі 578 повнотекстових джерел; Було відібрано 24 джерела через їх близькість до обраної проблеми. Тематика обговорення відповідала нашому клінічному випадку, а саме трансплантація нирки у людей похилого віку, з серцевою патологією, цукровим діабетом та патологічним ожирінням. Також було приділено увагу публікаціям про супутню патологію, специфічні інфекції та захворювання на COVID-19 у пацієнтів після трансплантації нирки, частоту та особливості відторгнення трансплантата.

### **Гіпертонія та інші захворювання серця**

Основним самостійним ризиком розвитку гострих серцево-судинних захворювань (ССЗ) після успішної трансплантації нирки є наявна артеріальна гіпертензія. Водночас цей фактор ризику також є і найпоширенішим. Понад 50% реципієнтів нирки на стадії ХНН мають підвищений артеріальний тиск, у більшості пацієнтів після успішної трансплантації зберігається артеріальна гіпертензія [5]. ССЗ з помірною вірогідністю виникають у ранній період після трансплантації серед реципієнтів із попередньою артеріальною гіпертензією. Ті ж джерела повідомляють, що у 40% усіх реципієнтів ССЗ розвиваються у перші 3 роки. Як зазначалося вище, через відомі причини післятрансплантаційних ССЗ артеріальну гіпертензію необхідно контролювати та активно лікувати [5].

ССЗ є основною причиною потенційної смертності як у реципієнтів, так і у пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію [12,13]. Загальна наявність ішемічної хвороби серця (ІХС) підвищує ризик смертності

And again, comprehensive lab tests, imaging studies, and consultations didn't prove kidney graft rejection. At the time of admission, serum creatinine level didn't exceed 142  $\mu\text{mol/l}$ .

The clinical case described above is of great interest, mainly due to the multiple risk factors present, which are associated with worse outcomes of kidney transplantation. As widely known, arterial hypertension, coronary artery disease, overweight, diabetes and advanced age in candidates for kidney transplantation are factors that worsen the prognosis of the transplant procedure and increase the frequency of its early and late complications.

Regarding the post-transplantation period course, the factors listed above, as well as infectious complications, COVID-19, and anemia – negatively affect graft functioning and increase the risk of rejection. In general, the listed risks also increase mortality.

Issues of kidney failure and patients' management after transplantation are quite widespread and relevant. Active discussions about risk factors and principles of recipient selection for transplantation are ongoing. Based on the given clinical case, our team decided to consider the impact of each risk factor on these problems and analyze current recommendations and guidelines.

### Research strategy

The main research purpose of the available documents was to compare this case's peculiarities with the latest trends in world medicine. A comprehensive analysis of the published literature over the past years was performed. The research was done in a database of medical publications MEDLINE and PubMed, both from 2012 to 2022. The following MeSH terms were used to conduct research: "kidney transplantation", "graft rejection", "comorbidity", "risk factors", "COVID-19", "heart diseases", "diabetes mellitus", "aged", and "contraindications". We included only available full-text sources in the final review. Clinical cases, review articles, and meta-analyses were involved in the analysis. A total score of 15,862 publications was found in the MEDLINE and PubMed publication databases during the specified period, including 578 full-text sources; 24 sources were selected because of their close relation to the current

problem. Discussion issues corresponded to our clinical case, namely kidney transplantation in the elderly, with cardiac pathology, diabetes, and morbid obesity; attention was also paid to publications about comorbidities, specific infections and COVID-19 disease in patients after kidney transplantation, the incidence and features of transplant rejection.

### Hypertension and Other Cardiac Disorders

The main independent risk for acute cardiovascular diseases (CVD) after successful kidney transplantation is preexisting arterial hypertension. At the same time, this risk factor is the most common too. More than 50% of kidney recipients at the stage of ESRD are present with elevated blood pressure, and arterial hypertension remains after successful transplantation in the majority of patients [5]. CVD is likely to happen in the early period after transplantation among hypertensive recipients. The same sources reported that up to 40% of all recipients experience CVD in the first 3 years. As mentioned above, because of the common reasons for post-transplantation CVD, arterial hypertension has to be controlled and treated aggressively [5].

CVD is a leading reason of potential mortality in both kidney recipients and patients who receive renal replacement therapy [12,13]. The overall presence of coronary artery diseases (CAD) increases mortality risk more than twice and CVD as part of mortality after kidney transplantation exceeds 30% [13,14]. Despite this statement, there is no clear understanding of the recipient follow-up strategy and cardiovascular evaluation of potential kidney graft recipients remains controversial [14]. Today, electrocardiography is used mainly for screening and selecting patients for other, more efficient invasive investigations. Unfortunately, routine cardiac evaluation is usually not performed for asymptomatic patients although known risk factors for patients with ESRD are the age of over 45 years, arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes, history of smoking, and peripheral vascular diseases [12]. So, it makes sense to expand cardiac evaluation among high-risk candidates and recipients of kidney transplantation [12].

Finally, Malyszko et al reported that potential recipients with CAD were withdrawn from the waiting list even after successful revascular-

більш ніж вдвічі, а ССЗ у відсотку смертності після трансплантації нирки перевищує 30% [13,14]. Незважаючи на це твердження, немає чіткого розуміння стратегії подальшого спостереження за реципієнтами, а оцінка серцево-судинної системи потенційних реципієнтів ниркового трансплантата залишається суперечливою [14]. Сьогодні електрокардіографія використовується в основному для скринінгу та відбору пацієнтів для інших, більш ефективних інвазивних досліджень. На жаль, рутинне кардіологічне обстеження зазвичай не проводиться безсимптомним пацієнтам, хоча відомими факторами ризику для пацієнтів із ХХН є вік старше 45 років, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, діабет, паління в анамнезі та захворювання периферичних судин [12]. Таким чином, має сенс розширити оцінку серцевої діяльності серед кандидатів високого ризику та реципієнтів трансплантації нирки [12].

В оглядовій роботі, Malyszko та ін. повідомили, що потенційні реципієнти з ІХС були вилучені зі списку очікування навіть після успішної ревазуляризації. Центри трансплантації США, робота Сонсерсіон та ін. представили подібну заяву про те, що пацієнти з нирковою недостатністю та ІХС, які не підлягають ревазуляризації, обґрунтовано виключені зі списку очікування. Крім того, деякі центри виключають 60-річних пацієнтів із ХХН із списку очікування з ознаками ІХС або захворювань периферичних артерій, або обох [13,15].

Локальні рекомендації, опубліковані ДУ «Інститут нефрології НАМН України», не виключають із списку очікування пацієнтів із ХХН після успішної коронарної ревазуляризації, а лише рекомендують щорічне спостереження за ІХС. Загалом суперечок в описаному клінічному випадку немає. Деякі трансплантаційні центри трактують і розглядають цей випадок як такий, що має відносні протипоказання до трансплантації. Локальні рекомендації, навпаки, не виключають можливості трансплантації, а лише наполягають на більш ретельному обстеженні потенційного реципієнта з ІХС після ревазуляризації.

### **Ожиріння**

Загальна поширеність ожиріння серед дорослого населення висока. У 2016 році Di Sossò та ін. повідомили, що приблизно 2

мільярдів людей мають надлишкову вагу, а понад 600 мільйонів страждають на ожиріння. Отже надмірна вага набула всесвітнього епідемічного характеру. Поширеність надмірної ваги становить близько 35% для чоловіків і 40% для жінок. Загальновідомо, що кінцеві результати лікування можуть залежати від ваги пацієнта. Крім того, ожиріння пов'язане з гіпертензією, гіперліпідемією, ССЗ та діабетом у загальній популяції. Також, чим вищий індекс маси тіла (ІМТ), тим вища частота ускладнень і гірші результати лікування. Chan та колеги повідомили, що існує тісний зв'язок між ожирінням реципієнта та затримкою функції трансплантата нирки з подальшим поступовим зниженням функції трансплантата. Нижчий рівень виживаності пацієнтів і трансплантатів є наслідком попереднього ожиріння. Було показано, що ожиріння у реципієнтів трансплантованої нирки також пов'язане зі смертністю від ССЗ та застійною серцевою недостатністю [16]. Згідно з різними джерелами, реципієнти трансплантованої нирки з ожирінням мали коефіцієнт ризику смерті пацієнта був 1,2; а втрата алотрансплантата у реципієнтів із ожирінням була в 1,5 рази більшою, ніж у реципієнтів нирки з нормальною вагою [17].

Серед офіційних установ багато суперечок щодо протипоказань до трансплантації нирки через надмірну вагу пацієнта. Деякі лікарняні центри трансплантології США та Великобританії виключають потенційних реципієнтів зі списку очікування на трансплантацію нирки, якщо ІМТ пацієнта перевищує 35 кг/м<sup>2</sup>, і це близько 10% від загальної кількості виключених [16]. З іншого боку, Європейська асоціація урологів довела, що трансплантація нирки забезпечує вищі показники виживання та покращує якість життя реципієнтів із ожирінням. Незважаючи на відсутність доказів на основі ІМТ, багато центрів все ще використовують ожиріння як протипоказання до трансплантації нирки [18,19]. Незважаючи на відсутність чіткої позиції щодо протипоказань для реципієнтів з ІМТ вище 35 кг/м<sup>2</sup>, існують переконливі докази зв'язку між ожирінням і результатами трансплантації. Британське товариство трансплантологів підтвердило, що ожиріння (ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) викликає технічні труднощі та підвищує ризик ускладнень, а ІМТ >40 кг/м<sup>2</sup> не приносить переваг

ization. US colleges, Concepcion et al. presented a similar statement that patients with renal failure and CAD not acceptable for revascularization are reasonably excluded from the waiting list. Furthermore, some centers exclude 60-year-old patients with ESRD from the waiting list with evidence of CAD or peripheral artery diseases, or both [13,15].

Local recommendations, published by the State Institution "Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine", do not exclude from the waiting list patients with ESRD after successful coronary revascularization, but only advise CAD follow-up annually. In general, there are no controversies in the described clinical case. Some transplant centers interpret and see this case as one with relative contraindications to transplantation. Local recommendations, on the other hand, do not exclude the possibility of transplantation, and only insist on a more thorough examination of the potential recipient with CAD after revascularization.

### **Obesity**

Overall obesity prevalence among adults is high. Di Cocco et al reported in 2016 that up to 2 billion adults were overweight and more than 600 million were obese. Obesity developed a worldwide epidemic character. The total overweight rate is about 35% for men and 40% for women. It is known that final treatment outcomes may depend on the patient's weight. Moreover, obesity is associated with hypertension, hyperlipidemia, CVD, and diabetes in the general population. So, the higher the BMI is, the higher the complication frequency and the worse results. Chan and colleagues reported that there was a strong relationship between recipient obesity and delayed kidney graft function with subsequent gradual graft failure. Lower patient- and graft survival rates are the consequences of preexisting obesity. It has been shown that obesity in renal transplant recipients is also related to CVD mortality, and congestive heart failure [16]. According to different sources, obese kidney transplant recipients had an HR of patient death of about 1.2, and allograft loss in obese recipients was 1.5 times higher than in kidney recipients with a normal weight [17].

There are more controversies among official organizations about contraindications to kidney

transplantation because of excessive patient weight. Some transplant hospital centers in USA and UK exclude potential recipients from a waiting list for kidney transplantation if the patient's BMI exceeds 35 kg/m<sup>2</sup>, and it's about 10% of the total exclusion [16]. On the other hand, the European Association of urologists proved that kidney transplantation brings higher survival rates and better quality of life in obese recipients. Regardless of no evidence based on BMI, many centers still use obesity as a contraindication for kidney transplantation [18,19]. Despite no clear position about contraindications in recipients with BMI above 35 kg/m<sup>2</sup>, there is strong evidence of the relationship between obesity and transplantation outcomes. The British Transplant Society affirmed that obesity (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) causes procedural difficulties and increases the risk of complications, and a BMI of >40 kg/m<sup>2</sup> does not bring advantages from kidney transplantation compared to dialysis [18,20]. Many US programs of kidney transplantation consider a BMI above 35 kg/m<sup>2</sup> to be a relative contraindication.

Finally, Costas F. from Greece summarized in a review that an absolute contraindication to kidney transplantation is only BMI higher than 40 kg/m<sup>2</sup>, but BMI below 35 kg/m<sup>2</sup> is a relative contraindication for both isolated kidney and complex kidney-pancreas transplantation mainly due to surgical complications.

We didn't find references to local guidelines or protocols regarding the impact of being overweight on patient selection and outcomes for kidney transplantation. Obviously, in this issue, Ukrainian transplant centers rely on foreign sources.

### **Diabetes**

Diabetic nephropathy timely leads to ESRD and is a common reason for kidney transplantation. Both types of diabetes mellitus can cause renal failure, and in both cases, kidney transplantation is an option. Life expectancy was higher for younger recipients with diabetes type (average gain of 17 years), whereas the advantages were significant even for patients with diabetes type 2 older than 60. It is worth referring the diabetic patient with ESRD to the transplant center early when GFR is above 25 mL/min because preemptive kidney transplantation shows a significant

трансплантації нирки порівняно з діалізом [18,20]. Багато американських програм трансплантації нирки вважають ІМТ понад 35 кг/м<sup>2</sup> відносним протипоказанням.

Нарешті, Costas F. з Греції резюмував в огляді, що абсолютним протипоказанням до трансплантації нирки є тільки ІМТ вище 40 кг/м<sup>2</sup>, але ІМТ нижче 35 кг/м<sup>2</sup> є відносним протипоказанням як для ізольованої нирки, так і для трансплантації комплексу нирки і підшлункової залози в основному через хірургічні ускладнення.

Ми не знайшли посилань на місцеві рекомендації чи протоколи щодо впливу надмірної ваги на відбір пацієнтів і результати для трансплантації нирки. Очевидно, що в цьому питанні українські центри трансплантації опираються на іноземні джерела.

### **Цукровий діабет**

Діабетична нефропатія з плином часу призводить до ХНН і є частою причиною трансплантації нирки. Обидва типи цукрового діабету можуть спричинити ниркову недостатність, і в обох випадках можливою є трансплантація нирки. Очікувана тривалість життя була вищою для молодших реципієнтів із діабетом типу (середній приріст 17 років), тоді як переваги були суттєвими навіть для пацієнтів із діабетом 2 типу старше 60 років при ШКФ більше 25 мл/хв, оскільки превентивна трансплантація нирки демонструє значну перевагу у виживанні [20]. Кілька десятиліть тому трансплантація нирки, спричинена обома типами діабетичної нефропатії, асоціювалася зі збільшенням частоти серцево-судинних та інфекційних ускладнень і, як наслідок, високою смертністю. У ті часи цукровий діабет трансплантація нирки вважався відносним протипоказанням до трансплантації нирки. Гіперглікемія пов'язана з гіршими наслідками та викликає діабетичну нефропатію *de novo*, тому успішна трансплантація нирки повинна супроводжуватися інтенсивним контролем глікемії [20]. Що стосується цукрового діабету, то в контексті впливу на результати та відбору кандидатів на трансплантацію нирки нам не вдалося знайти опубліковані рекомендації українських трансплантаційних центрів. Також немає загальноприйнятих рекомендацій щодо ведення таких пацієнтів після успішної операції.

### **Вік**

Вік реципієнта є сильним незалежним фактором ризику у випадку трансплантації нирки. У цей час пацієнти старші 65 років перевищують 40% усієї популяції з ХНН, і цей відсоток продовжує зростати [15,21]. Серед реципієнтів похилого віку найпоширенішою причиною пізньої втрати трансплантата є смерть пацієнта зі збереженою функцією нирок, що виявляється в 42,5% усіх випадків втрати. При порівнянні, реципієнти старше 65 років мають у сім разів вищий ризик смерті зі збереженою функцією нирок, ніж молоді люди [21]. Однак трансплантація нирки є безпечним методом лікування для окремих пацієнтів похилого віку з ХНН навіть старше 70 років. А головною проблемою є більш низька комплаєнтність, а не вік реципієнта [22]. Загалом реципієнти похилого віку демонструють знижений ризик відторгнення трансплантата, але вони мають вищий ризик смерті, пов'язаної з відторгненням, ніж пацієнти молодшого віку [23]. Навпаки, випадки з донором старше 50 років пов'язані з підвищеним ризиком відторгнення [21]. Загалом у реципієнтів похилого віку спостерігається менша частота відторгнення ниркового трансплантата, але спостерігається більша поширеність інфекційних ускладнень та злоякісних новоутворень [23].

Таким чином, Hernandez та ін. показали, що літні пацієнти з ХНН, які включені до списку очікування кандидатів із низьким ризиком, можуть бути обрані для трансплантації нирки. Похилий вік реципієнта не повинен бути суворим протипоказанням, і трансплантація нирки може запропонувати набагато кращі результати, ніж діаліз, навіть у літньому віці. Таку саму тенденцію можна знайти в огляді Consercion та колег, де вони роблять висновок про відсутність клінічних критеріїв, які роблять літній вік протипоказанням для трансплантації нирки. Багатообіцяючі результати отримані від програми Eurotransplant Senior Program, де донорські нирки старше 65 років переважно призначаються реципієнтам похилого віку з перспективними середньостроковими результатами [25]. Підсумовуючи те, що було описано про вік реципієнта, наразі немає точного порогу щодо віку пацієнта як фактора, що виключає можливість трансплантації. З іншого боку, пацієнти похилого віку частіше стикаються з ускладненнями при трансплантації нирки.

survival advantage [20]. A few decades ago, kidney transplantation, caused by both types of diabetic nephropathy was associated with increased cardiovascular and infectious complication rates, and as a result – high mortality. In those times, kidney transplantation was considered a relative contraindication in patients with diabetes mellitus. Hyperglycemia is associated with worse outcomes and causes diabetic nephropathy *de novo*, so successful kidney transplantation should be kept with intensive glycemic control [20]. Regarding diabetes mellitus, in the context of influencing outcomes and selecting candidates for kidney transplantation, we were unable to find published guidelines from Ukrainian transplant centers. There are also no generally accepted guidelines for the management of such patients after a successful surgery.

### Age

The recipient's age is a strong, independent risk factor in the case of kidney transplantation. At this time, aged patients (65+) exceed 40% of all ESRD population, and this percentage is growing further [15,21]. Among aged recipients, the most common cause of delayed allograft loss is a patient's death with a remained kidney function, which is found in 42.5% of all cases of graft loss. When compared, recipients older than 65 have a seven times higher risk of death with preserved kidney function than young adults [21]. However, kidney transplantation is a safe treatment for selected elderly patients with ESRD aged even over 70. And the cornerstone of the problem is low adherence rather than recipient age [22]. Altogether, aged recipients demonstrate a decreased risk of graft rejection, but they have a higher risk of death related to rejection than younger patients [23]. In contrast, cases with a donor aged over 50 are associated with an increased risk of rejection [21]. On the whole, aged recipients show decreased frequency of kidney graft rejection but have a higher prevalence of infectious and malignant complications [23].

In summary, Hernandez et al announced that elderly patients with ESRD, who are placed on the waiting list of low-risk candidates, could be selected for kidney transplantation. The advanced age of the recipient shouldn't be a strict contraindication and kidney transplantation may offer much better outcomes than dialysis, even

in senior age. The same trend can be found in a review by Concepcion and colleagues, where they conclude a statement of absent clinical criteria that make advanced age only a contraindication for kidney transplantation. Promising results come from Eurotransplant Senior Program, where donor kidneys aged more than 65 are preferably assigned to aged recipients, with perspective mid-term outcomes [25]. Summarizing what has been described about the recipient's age, currently, there is no exact threshold regarding the patient's age as excluding factor. On another hand, aged patients are more likely to face complications in the procedure of kidney transplantation.

### Rejection Risk

Recipients after kidney transplantation can potentially develop different complications. The major focus of follow-up is to reveal and prevent graft rejection. Many conditions and states have an impact on rejection occurrence: advanced age, obesity, comorbidities, dialysis history, and repeated transplantation. These recipient-associated risk factors increase the likelihood of kidney graft loss because of rejection [22]. According to available sources, acute rejection occurs in almost 30% of grafts, with two or more above risk factors [26].

In their review, H. Ekberg et al added to the rejection risk factor list donor's age over 60 years, the donor's female sex, and the long ischemia period. Besides compatibility and comorbidity, non-adherence plays a role in post-transplant outcomes. It has a dramatic influence on kidney transplantation outcomes in terms of rejection, graft loss, and increased recipient mortality [22].

Often, in clinical practice recipients may develop kidney graft malfunction. Different factors may elevate serum creatinine concentration, causing conditions that mimic rejection. Pseudorejection as a term was described in the USA in the late 70s [26] and was defined as increased serum creatinine by more than 25%, but the true rejection wasn't proven. Pseudorejection could be caused by similar reasons: uncontrolled diabetes, urinary tract obstruction, graft lymphocele, arterial stenosis or thrombosis, and "morbus *de novo*". It's really important to distinguish true rejection from other conditions to avoid overtreatment [26].

### **Ризик відторгнення**

У реципієнтів після трансплантації нирки потенційно можуть розвинути різні ускладнення. Основна мета подальшого спостереження полягає у виявленні та запобіганні відторгненню трансплантата. На виникнення відторгнення впливає багато умов і станів: похилий вік, ожиріння, супутні захворювання, діалізний анамнез, повторна трансплантація. Ці фактори ризику, пов'язані з реципієнтом, збільшують ймовірність втрати ниркового трансплантата через відторгнення [22]. Згідно з наявними джерелами, гостре відторгнення відбувається майже в 30% трансплантатів з двома або більше факторами ризику [26].

У своєму огляді Н. Ekberg та ін. додали до списку факторів ризику відторгнення вік донора понад 60 років, жіночу стать донора та тривалий період ішемії. Окрім сумісності та супутньої патології, недотримання режиму лікування відіграє важливу роль у результатах після трансплантації. Це має драматичний вплив на результати трансплантації нирки з точки зору відторгнення, втрати трансплантата та підвищення смертності реципієнтів [22].

Часто в клінічній практиці у реципієнтів може розвинути дисфункція ниркового трансплантата. Різні фактори можуть підвищувати концентрацію креатиніну в сироватці крові, викликаючи стани, що імітують відторгнення. Псевдовідторгнення як термін було описано в США наприкінці 70-х років [26] і визначалося як підвищення креатиніну в сироватці крові більш ніж на 25%, але справжнє відторгнення не було доведено. Псевдовідторгнення може бути спричинене подібними причинами: неконтрольований діабет, обструкція сечовивідних шляхів, лімфоцеле трансплантата, артеріальний стеноз або тромбоз, а також «зароджується захворювання». Дуже важливо відрізняти справжнє відторгнення від інших станів, щоб уникнути надмірного лікування [26].

### **COVID-19**

Нова вірусна пандемія таки вплинула на всі аспекти життя людини. Це викликало безпрецедентні обмеження та небезпечну інфекцію із загальною смертністю близько 3%. Є багато повідомлень про прямі пошкодження

різних органів. У кожного третього госпіталізованого пацієнта із коронавірусною хворобою розвинулось гостре ураження нирок [28]. Патологічні механізми можуть бути преренальними (лихоманка, дегідратація, симптоми шлунково-кишкового тракту та гіпотензія) або власне ренальними. Пряме ураження нирок внаслідок COVID-19 спричинене гіпоксією, «цитокіновим штормом» і подальшими гемодинамічними порушеннями [28, 29]. Moosavi та ін. повідомили про вищу смертність і більш важкий перебіг інфекції COVID-19 серед реципієнтів нирок порівняно із загальною популяцією. Огляд Chan та ін. виявив, що рівень смертності серед пацієнтів із COVID-19 і гострою нирковою недостатністю в шість разів вищий порівняно з пацієнтами без ушкодження нирок (OR=9,2). Аналогічний аналіз показав, що частота ураження нирок у померлих пацієнтів із коронавірусною хворобою була більш ніж у 15 разів більша, ніж у тих, хто вижив [28]. В огляді з Ізраїлю, проведений Imat та ін., підраховано, що загалом 19% інфікованих пацієнтів потребували реанімації, 22% потребували штучної вентиляції легень і, на жаль, 19% померли. Таким чином, ці опубліковані дані можуть підтверджувати тезу про те, що складний перебіг внутрішньолікарняної інфекції COVID-19 і гострого ураження нирок пов'язані зі значним підвищенням ризику смерті пацієнтів.

### **Різне**

Загалом реципієнти завжди мають вищий ризик інфікування через різні фактори, такі як режими імуносупресивної терапії, існуюча термінальна стадія нижньої стадії та інші супутні захворювання [32]. Пацієнти з ослабленим імунітетом можуть вражати цілий ряд різних інфекцій, деякі з них не характерні для людей із незмінним імунітетом. При активній інфекції ознаки запалення та лихоманки менш виражені у реципієнтів трансплантата. Імуносупресивний режим призводить до зниження кількості лейкоцитів і температури, тому часто інфекції в реципієнтів трансплантата можуть виявлятися в незначних лабораторних змінах або рентгенографічних результатах. Більш ніж у третини інфікованих реципієнтів не спостерігається гарячки, особливо у випадку грибкових інфекцій, але більше 20% випадків лихоманки є неінфекційними [33]. Подібним чином знижена реакція на інфекцію може

## COVID – 19

A new viral pandemic did influence all aspects of human life. It caused unprecedented restrictions and a dangerous infection with an overall mortality rate of about 3%. There are many reports about direct injuries to different organs. One of three hospitalized patients with coronavirus disease developed acute kidney injury [28]. Pathophysiological mechanisms may be prerenal (fever, dehydration, GIT symptoms, and hypotension) or renal. Direct kidney injury due to COVID-19 is caused by abnormalities, hypoxia, "cytokine storm", and consequent hemodynamic disturbances [28,29]. Moosavi et al reported higher mortality and a more severe course of COVID-19 infection among kidney recipients compared to the average population. The review by Chan et al found that the mortality rate among patients with COVID-19 and acute kidney failure is six times higher, compared to patients without kidney injury (OR=9.2). A similar analysis showed kidney injury incidence in deceased patients with the coronavirus disease was more than 15 times greater than in survivors [28]. A review from Israel, by Imam et al, calculated that overall, 19% of infected patients needed ICU, 22% required mechanical ventilation and unfortunately, 19% died. So, these published data may prove the statement that the challenging course of in-hospital COVID-19 infection and acute kidney injury are associated with a significant elevation in the risk of patient death.

## Miscellaneous

In general, recipients are always at higher risk of infection due to different factors, like immunosuppressive regimens, preexisting ESRD, and other comorbidities [32]. A constellation of different infections may affect immunocompromised patients, some of them are not frequent to other individuals. Signs of inflammation and fever are diminished in transplant recipients. An immunosuppressive regimen leads to decreased leukocyte counts and diminished temperatures, so often, infections in transplant recipients may appear in the minor laboratory or radiographic findings. More than one-third of recipients' infections have no fever, especially in the case of fungal infections, but more than 20% of cases of fever are noninfectious [33]. Similarly, poor response to infection can be faced against viral infection, such as COVID-19.

Delayed diagnosis and treatment result in increased transplant recipients' mortality associated with infections. The main reasons for higher mortality are immunosuppressive regimen, mixed coinfections, diabetes mellitus, kidney and liver failure, leukopenia, and comorbidities [33]. Candidal esophageal lesions may appear due to immunosuppression, herpes or cytomegalovirus coinfections, and other underlying disorders. Generally, nosocomial infections may have a huge impact on transplant outcomes because of diminished symptoms but higher complication and mortality rates.

Posttransplant anemia is common and may be developed in any period after transplantation with a prevalence of almost 50% of the total kidney recipients. Anemia is responsible for increased graft failure and recipient mortality; both are prominently higher with more severe anemia [34]. Kidney graft function prognosis also depends on hemoglobin level.

Finally, to summarize the main factors that affect transplant results, a review by Concepcion et al, showed almost 20 factors associated with post-transplant results (patient age, different comorbidities, transplantation and hemodialysis history, gender, etc.). Comorbidities play a role in transplant consequences when two or more chronic conditions are present. For a quantitative prognosis, the most commonly used score is Charlson Comorbidity Index (CCI). The higher the CCI score in the kidney transplant recipient, the shorter the life expectancy [15]. By the way, according to CCI calculated retrospectively, this clinical case with multiple comorbidities has a low 10-year survival expectancy at the level of 2% only.

## Discussion

This clinical case interested us due to its unusual course and several patients' comorbidities. That case was a challenge in terms of contraindications for kidney transplantation. Deceased-donor kidney transplantation was performed on a patient with a couple of severe comorbidities. A 67 y. o. patient suffered from coronary artery disease (coronary stent placement 2019), atrial fibrillation, complicated course of arterial hypertension, NYHA 2; hypertensive nephropathy, nephrosclerosis, grade 5 ESRD (12-hour hemodialysis sessions per week), type 2 diabetes mellitus, diabet-

спостерігатися проти вірусної інфекції, такої як COVID-19.

Запізнена діагностика та лікування призводять до збільшення смертності реципієнтів пов'язаної з інфекціями. Основними причинами вищої смертності є імуносупресивний режим, змішані ко-інфекції, цукровий діабет, ниркова та печінкова недостатність, лейкопенія та супутні захворювання [33]. Кандидозні ураження стравоходу можуть з'явитися внаслідок імуносупресії, ко-інфекції герпесу або цитомегаловірусу та інших основних захворювань. Як правило, внутрішньолікарняні інфекції можуть мати величезний вплив на результати трансплантації через зменшення симптомів, але вищий рівень ускладнень і смертності.

Післятрансплантаційна анемія є поширеною і може розвинути в будь-який період після трансплантації з поширеністю майже у 50% усіх реципієнтів нирки. Анемія відповідає за збільшення неспроможності трансплантата та смертності реципієнтів; обидва помітно вищі при важчій анемії [34]. Прогноз функції ниркового трансплантата також залежить від рівня гемоглобіну.

Нарешті, щоб підсумувати основні фактори, які впливають на результати трансплантації, огляд Сонсерсіон та ін. показав майже 20 факторів, пов'язаних з результатами після трансплантації (вік пацієнта, різні супутні захворювання, історія трансплантації та гемодіалізу, стать тощо). Супутні захворювання відіграють важливу роль у наслідках трансплантації за наявності двох або більше хронічних захворювань. Для кількісного прогнозу найчастіше використовують Charlson Comorbidity Index (CCI). Чим вищий бал CCI у реципієнта трансплантованої нирки, тим менша тривалість життя [15]. До речі, за даними CCI, розрахованим ретроспективно, цей клінічний випадок із множинними супутніми захворюваннями мав низьку 10-річну виживаність на рівні лише 2%.

### Обговорення

Описаний клінічний випадок зацікавив нас своїм незвичайним перебігом та наявністю кількох супутніх захворювань. Цей випадок був складним з точки зору протипоказань для трансплантації нирки. Транспланта-

цію нирки від померлого донора виконали пацієнту 67 років, з кількома важкими супутніми захворюваннями: ішемічна хвороба серця (коронарне стентування 2019 р.), фібриляція передсердь, ускладнений перебіг артеріальної гіпертензії, NYHA 2; гіпертонічна нефропатія, нефросклероз, ХНН 5 ступеня (12-годинний сеанс гемодіалізу на тиждень), цукровий діабет 2 типу, діабетична ретинопатія, ожиріння II стадії. Серед кількох існуючих відносних протипоказань до трансплантації нирки, більшість спостерігалася в даному клінічному випадку. До трансплантації нирки хворий мав регулярні розлади, пов'язані з серцевою недостатністю, рецидивами стенокардії, високим артеріальним тиском, ускладненнями цукрового діабету, мав надлишкову вагу (ІМТ 39,8 кг/м<sup>2</sup>). Зрештою, він не був типовим кандидатом на отримання донорської нирки. Тільки наявність термінальної, 5 стадії ХНН була абсолютним показанням до трансплантації нирки. Але сукупність декомпенсованих супутніх захворювань і ризик можливих післяопераційних ускладнень можуть звести нанівець переваги трансплантації.

Проте, незважаючи на високий ризик можливих післяопераційних ускладнень, пацієнт був успішно прооперований. Як виявилось пізніше, ризик був виправданий. Після успішної трансплантації нирки пацієнт 5 разів перебував у стаціонарних відділеннях з приводу різних гострих станів і захворювань. Щоразу підозрюване відторгнення трансплантованої нирки не підтверджувалося. Ми навмисно описали хронологію госпіталізації пацієнта через різні події, щоб підкреслити різноманітність патологій, які трапилися з пацієнтом до та після трансплантації. Для пацієнта похилого віку з ослабленим імунітетом із важкими супутніми захворюваннями після трансплантації нирки кожне з цих захворювань має значний негативний вплив і є загрозою для життя, особливо два епізоди пневмонії (один випадок спричинений COVID-19). В першу чергу під загрозою трансплантована нирка. Кожна негативна клінічна подія могла привести до негативних наслідків, аж до відторгнення трансплантата цієї нирки. При ретельному аналізі захворювань, якими страждав пацієнт протягом року після трансплантації, ми виявили чітку тенденцію, пов'язану з від-

ic retinopathy, stage II obesity. There are a few relative contraindications to kidney transplantation, the vast majority of which were observed in this clinical case. Before kidney transplantation, the patient had regular disturbances associated with heart failure, recurrent angina, high arterial pressure, complications of diabetes, and was overweight (BMI 39.8 kg/m<sup>2</sup>). After all, he was not a typical candidate to obtain a graft. Only the presence of terminal ESRD stage 5 was an absolute indication of kidney transplantation. But constellations of decompensated comorbidities and the risk of possible postoperative complications could offset the benefits of transplantation.

However, despite the high risk of possible postoperative complications, the patient was successfully operated on. As it turned out later, the risk was justified. After successful kidney transplantation, the patient was admitted to different wards 5 times because of various acute conditions and diseases. Every time, the suspected rejection wasn't confirmed. We deliberately described a timeline of the patient's hospitalizations because of different events to emphasize the variety of pathologies that happened to the patient before and after transplantation. For an immunosuppressed elderly patient with severe comorbidities after kidney

transplantation, each of these diseases has a significant negative impact and is life-threatening, especially two episodes of pneumonia (one case caused by COVID-19). First of all, the kidney graft is under threat. Every event could lead to negative consequences up to the rejection of this kidney graft. Upon careful analysis of diseases that the patient suffered from during the year after transplantation, we found a clear trend associated with a significant lack of negative impact on graft function. The analysis of patient records allows us to conclude that there are no significant changes in graft function. The main criteria for quality control of graft function were GFR, and serum creatinine. Among all diseases described, the patient had no signs of renal insufficiency, diuresis was sufficient, and creatinine levels once rose to 144  $\mu\text{mol/l}$  in case of pneumonia caused by COVID-19.

Thus, the described case indicates that despite the huge risk of complications, there is a real opportunity for successful kidney transplantation and its subsequent function in elderly patients with multiple comorbidities. Comprehensive local guidelines and follow-up protocols will help solve controversies and misunderstandings in kidney recipient selection.

сутністю значного негативного впливу на функцію трансплантата. Аналіз історії пацієнта дозволяє зробити висновок про відсутність істотних змін функції трансплантата. Основними критеріями контролю якості функції трансплантата були ШКФ і креатинін сироватки крові. Серед усіх описаних захворювань у пацієнта не було ознак ниркової недостатності, діурез був достатнім, а рівень креатиніну тільки одного разу підвищився до 144 мкмоль/л при пневмонії, виликаний COVID-19.

Таким чином, описаний випадок свідчить про те, що, незважаючи на істотний ризик ускладнень, існує реальна можливість успішної трансплантації нирки та її подальшого функціонування у пацієнтів похилого віку з численними супутніми захворюваннями. Вичерпні місцеві рекомендації та протоколи подальшого спостереження допоможуть вирішити суперечки та непорозуміння при виборі реципієнта нирок.

## References

1. Wesselman H, Ford CG, Leyva Y, Li X, Chang C-CH, Dew MA, et al. Social determinants of health and race disparities in kidney transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021;16(2):262–74. Available from: <https://doi.org/10.2215/CJN.04860420>.
2. Takahashi A, Hu SL, Bostom A. Physical activity in kidney transplant recipients: A review. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 18];72(3):433–43. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.005>.
3. Matolinets NV, Samchuk OO, Dubrov SO, Netliukh AM. Practical aspects of organ transplantation based on the regulatory documents and clinical practice at the communal non-profit enterprise "Lviv clinical emergency hospital." *Pain Anesth Intensiv Care* [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 18];0(4(93)):22–30. Available from: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220654](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220654).
4. Pérez Fernández, M., Martínez Miguel, P., Ying, H., Haugen, C. E., Chu, N. M., Rodríguez Puyol, D. M., Rodríguez-Mañas, L., Norman, S. P., Walston, J. D., Segev, D. L., & McAdams-Demarco, M. A. (2019). Comorbidity, Frailty, and Waitlist Mortality among Kidney Transplant Candidates of All Ages. *American Journal of Nephrology*, 49(2), 103–110. <https://doi.org/10.1159/000496061>.
5. Young JB, Neumayer H-H, Gordon RD. Pretransplant cardiovascular evaluation and posttransplant cardiovascular risk. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2010;78(118):S1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.209>.
6. Inker LA, Titan S. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: Core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021;78(5):736–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.016>.
7. Schussler, L., Khetan, P., Peacock, M. et al. Is obesity a contraindication for kidney donation? *Surg Endosc* 34, 4632–4637 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07218-7>.
8. Kiberd BA, AlBugami MM, Panek R, Tennankore K. Contraindications to kidney transplantation: uneven grounds? *Transplant Res* [Internet]. 2015;4(1):2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13737-015-0024-x>.
9. Kosoku A, Uchida J, Kabei K, Nishide S, Shimada H, Iwai T, et al. Favorable outcomes of elderly ABO-incompatible kidney transplantation-pilot single center experience. *Urol Int* [Internet]. 2018;101(4):459–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000492721>.
10. Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhynov D, Staeck A, Lehner L, Duerr M, et al. Impact of pre-existing comorbidities on long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 2018;50(10):3232–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>.
11. Coates PT, Wong G, Drueke T, Rovin B, Ronco P, Associate Editors, for the Entire Editorial Team. Early experience with COVID-19 in kidney transplantation. *Kidney Int* [Internet]. 2020;97(6):1074–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.001>.
12. Małyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Tomaszuk-Kazberuk A, Matuszkiewicz-Rowińska J, Durlik M, Dobrzycki S. Cardiovascular disease and kidney transplantation-evaluation of potential transplant recipient. *Pol Arch Med Wewn* [Internet]. 2014;124(11):608–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.2499>.
13. Siddiqui MU, Junarta J, Marhefka GD. Coronary revascularization versus optimal medical therapy in renal transplant candidates with Coronary artery disease: A Systematic Review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2022;11(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.121.023548>.
14. Cohen-Bucay A, Gordon CE, Francis JM. Non-immunological complications following kidney transplantation. *F1000Res* [Internet]. 2019;8:194. Available from: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.16627.1>.

15. Concepcion BP, Forbes RC, Schaefer HM. Older candidates for kidney transplantation: Who to refer and what to expect? *World J Transplant* [Internet]. 2016;6(4):650–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.5500/wjt.v6.i4.650>.
16. Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Phillips AC, Borrows R. Obesity in kidney transplantation. *J Ren Nutr* [Internet]. 2014;24(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2013.09.002>.
17. Pedrollo EF, Corrêa C, Nicoletto BB, Manfro RC, Leitão CB, Souza GC, et al. Effects of metabolic syndrome on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int* [Internet]. 2016;29(10):1059–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12805>.
18. Di Cocco P, Okoye O, Almario J, Benedetti E, Tzvetanov IG, Spaggiari M. Obesity in kidney transplantation. *Transpl Int* [Internet]. 2020;33(6):581–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/tri.13547>.
19. Sood A, Hakim DN, Hakim NS. Consequences of recipient obesity on postoperative outcomes in a renal transplant: A systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(2):121–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.6002/ect.2015.0295>.
20. Fourtounas C. Transplant options for patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *World J Transplant* [Internet]. 2014;4(2):102–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.5500/wjt.v4.i2.102>.
21. Dreyer GJ, de Fijter JW. Transplanting the elderly: Mandatory age- and minimal histocompatibility matching. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:359. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00359>.
22. Oweira H, Ramouz A, Ghamarnejad O, Khajeh E, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Nikbakhsh R, et al. Risk factors of rejection in renal transplant recipients: A narrative review. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(5):1392. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11051392>.
23. Colvin MM, Smith CA, Tullius SG, Goldstein DR. Aging and the immune response to organ transplantation. *J Clin Invest* [Internet]. 2017;127(7):2523–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI90601>.
24. Hernández D, Alonso-Titos J, Armas-Padrón AM, Ruiz-Esteban P, Cabello M, López V, et al. Mortality in elderly waiting-list patients versus age-matched kidney transplant recipients: Where is the risk? *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2018;43(1):256–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000487684>.
25. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* [Internet]. 2014;27(1):19–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12217>.
26. Khater N, Khauli R. Pseudorejection and true rejection after kidney transplantation: classification and clinical significance. *Urol Int* [Internet]. 2013;90(4):373–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000342965>.
27. Ekberg H, Johansson ME. Challenges and considerations in diagnosing the kidney disease in deteriorating graft function: Diagnosing the kidney disease in deteriorating graft function. *Transpl Int* [Internet]. 2012;25(11):1119–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01516.x>.
28. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Acute kidney injury in patients with COVID-19: Epidemiology, pathogenesis and treatment. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2022;31(3):317–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.17219/acem/143542>.
29. Wishahi M, Kamal NM. Multidisciplinary basic and clinical research of acute kidney injury with COVID-19: Pathophysiology, mechanisms, incidence, management and kidney transplantation. *World J Nephrol* [Internet]. 2022;11(3):105–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v11.i3.105>.
30. Moosavi SA, Mashhadiagha A, Motazedian N, Hashemazar A, Hoveidaei AH, Bolignano D. COVID-19 clinical manifestations and treatment strategies among solid-organ recipients: A systematic review of cases. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2020;22(6):e13427. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/tid.13427>.
31. Imam A, Abukhalaf SA, Imam R, Abu-Gazala S, Merhav H, Khalailah A. Kidney transplantation in the times of COVID-19 - A literature review. *Ann Transplant* [Internet]. 2020;25:e925755. Available from: <http://dx.doi.org/10.12659/AOT.925755>.
32. Elhadedy MA, Marie Y, Halawa A. COVID-19 in renal transplant recipients: Case series and a brief review of current evidence. *Nephron* [Internet]. 2021;145(2):192–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000512329>.
33. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2017;17(4):856–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.14208>.
34. Gafter-Gvili A, Gafter U. Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients. *Acta Haematol* [Internet]. 2019;142(1):37–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000496140>.