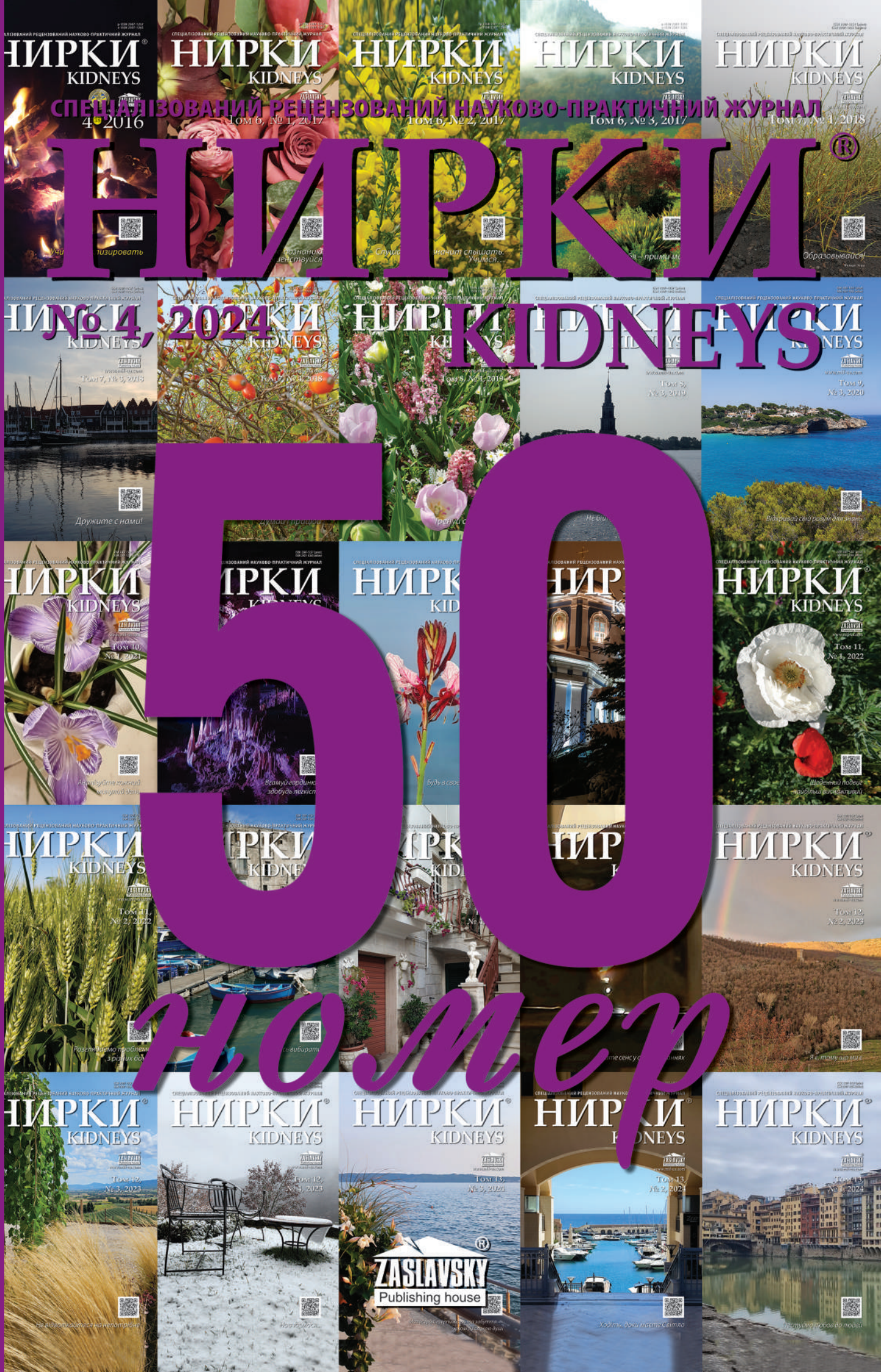
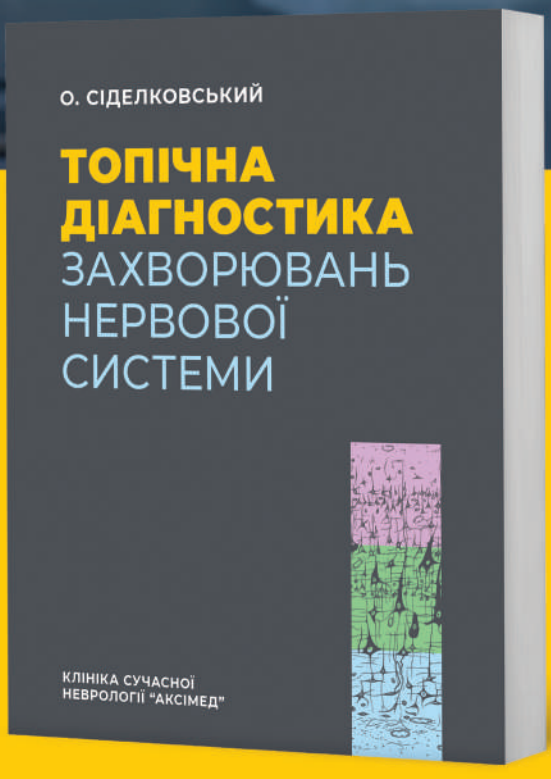
Том 13, № 4, 2024

НИРКИ. KIDNEYS



ТИРАЖ ОБМЕЖЕНИЙ



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

Більше 200 унікальних ілюстрацій.

AKSIMED.UA
(044) 390-0055

Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
Українська асоціація нефрологів
Українська асоціація дитячих нефрологів

Нирки

Флагман нефрології

Kidneys

The leadership of nephrology

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2012 року
Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 13, № 4, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI

mif-ua.com

ZASLAVSKY Publishing house

Open Journal System

НИРКИ®
KIDNEYS

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 13, № 4, 2024

ISSN 2307-1257 (print)
ISSN 2307-1265 (online)

Передплатний індекс 68277

ZASLAVSKY® Publishing house

Співзасновники:
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Іванов Д.Д.
Заславський О.Ю.

Шеф-редактор ***Заславський О.Ю.***
Завідуюча редакцією ***Купріненко Н.В.***

Адреси для звертань

З питань передплати: info@mif-ua.com
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби: v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975.

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04994. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення №1336 від 25.04.2024.

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 5,69.
Зам. 2024-kidneys-50. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «Нирки»)
Тел.: +38 (067) 325-10-26
www.mif-ua.com
http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Іванов Дмитро Дмитрович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ, Україна)

Корж О.М. (Харків, Україна)

Курята О.В. (Дніпро, Україна)

Одинець Ю.В. (Харків, Україна)

Пасєчніков С.П. (Київ, Україна)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Kirill Komissarov (International Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© НУОЗУ імені П.Л. Шупика, 2024
© Іванов Д.Д., 2024
© Заславський О.Ю., 2024

НИРКИ®
KIDNEYS

Počki

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 13, № 4, 2024

ISSN 2307-1257 (print)
ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)

ZASLAVSKY® Publishing house

Co-founders:
Shupyk National Healthcare University of Ukraine
Ivanov D.D.
Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director ***Zaslavsky O.Yu.***
Managing Editor ***Kuprinenko N.V.***

Correspondence addresses

Subscription department: info@mif-ua.com
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department:

v_iliyna@ukr.net

The journal is entered into the list of specific scientific publishings of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis. Order of Ministry of Health of Ukraine dated 11.07.2019, № 975.

Registration: Media identifier R30-04994. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1336 dated 25.04.2024

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 5,69.
Order 2024-kidneys-50. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Subject: Kidneys Journal)
Tel.: +38 (067) 325-10-26
www.mif-ua.com
http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Dmytro D. Ivanov
(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv, Ukraine)

Korzh O.M. (Kharkiv, Ukraine)

Kuryata O.V. (Dnipro, Ukraine)

Odynets Yu.V. (Kharkiv, Ukraine)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Kirill Komissarov (International Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Belgium)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2024
© Ivanov D.D., 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

Настанови

Goce Spasovski
Гіпонатріємія — стандарт лікування 2024..... 6

Оригінальні статті

Денова Л.Д., Іванов Д.Д.
Оцінка ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок 15

Погляд на проблему

Іванов Д.Д., Гоженко А.І., Іванова М.Д.
Функціональний нирковий резерв 22

Огляд

Єрохович В.М., Карпенко О.В., Палієнко І.А., Думка І.В., Руденко О.А., Комісаренко Ю.І.
Особливості метаболізму вітаміну D при діабетичному ураженні нирок 25

Alma Dhiani Paramita, Fiqih Faizara Ustadi, Jennifer Susanto, Moch. Afrizal Ansori, Eighty Mardiyan Kurniawati, Tri Hastono Setyo Hadi
Ефективність наповнювачів у боротьбі зі стресовим і змішаним нетриманням сечі: систематичний огляд та метааналіз 29

Клінічне спостереження

Hmaidouch Nabil, Yacoubi Qods, Dkhissi Rihab, Ouzeddoun Naima, Benamar Loubna
Спричинений *Serratia marcescens* перитоніт, асоційований із перитонеальним діалізом: клінічний випадок і терапевтичний підхід..... 40

Anand Prasad, Dhruv Jain, Navya Jaiswal, Harsha Shahi
Діагностичні й терапевтичні проблеми при хворобі щільних депозитів: опис випадку ... 44

Для наших пацієнтів

Пам'ятка для пацієнта з хронічною хворобою нирок, у якого є ризик розвитку гіпонатріємії 47

Анонси

Навчальна програма курсу «ВДН в Україні: рання діагностика, індивідуальне лікування та збереження здоров'я нирок у дітей» 48

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 5

Guidelines

Goce Spasovski
Hyponatraemia — treatment standard 2024 6

Original Articles

L.D. Denova, D.D. Ivanov
Assessment of the risk of rapid progression of chronic kidney disease 15

Looking at the Problem

D.D. Ivanov, A.I. Gozhenko, M.D. Ivanova
Functional renal reserve..... 22

Review

V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko, I.A. Paliienko, I.V. Dumka, O.A. Rudenko, Iu.I. Komisarenko
Peculiarities of vitamin D metabolism in diabetic kidney disease 25

Alma Dhiani Paramita, Fiqih Faizara Ustadi, Jennifer Susanto, Moch. Afrizal Ansori, Eighty Mardiyan Kurniawati, Tri Hastono Setyo Hadi
Effectiveness of bulking agents in managing stress and mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis 29

Clinical Observation

Hmaidouch Nabil, Yacoubi Qods, Dkhissi Rihab, Ouzeddoun Naima, Benamar Loubna
Serratia marcescens peritoneal dialysis peritonitis: a clinical case and therapeutic approach 40

Anand Prasad, Dhruv Jain, Navya Jaiswal, Harsha Shahi
Diagnostic and therapeutic challenges in dense deposit disease: case report..... 44

For Our Patients

A memo for a patient with chronic kidney disease who is at risk of developing hyponatremia 47

Announcements

Teaching course program "WKD in Ukraine: Early diagnosis, personalized treatment and preservation of kidney health for children" ... 48

НИРКИ KIDNEYS

DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.4.2024.479

Вельмишановні колеги!

Цей випуск нашого журналу — ювілейний: вже 50 номерів ми разом із вами. Настав час… і для цього особливого випуску я підготував таку притчу.

Притча про час і смирення

У далекому селі жив мудрий старець, якого часто запитували про секрет його довголіття і мудрості. На всі запитання він незмінно відповідав: «Час — найкращий вчитель».

Одного дня до старця прийшов молодий хлопець і спитав: «Що мені робити, щоб бути таким мудрим, як ти?» Старець подивився на нього і відповів: «Навчися цінувати час і будь смиренним перед ним. Час відкриває свої уроки тим, хто вміє слухати та не поспішає. Смиренне серце обходить пастки і знаходить мудрість у кожній миті».

Слоган нашого ювілейного номера: *«Час і смирення — ключі до справжньої мудрості».*

З повагою, ваш головний редактор,
проф. Д. Іванов

НИРКИ KIDNEYS

Goce Spasovski
Department of Nephrology, University of Skopje, Sts. Cyril and Methodius, Skopje, N. Macedonia

Гіпонатріємія — стандарт лікування 2024

Резюме. *Гіпонатріємія є найпоширенішим електролітним розладом у лікарняних пацієнтів, що супроводжується підвищеною захворюваністю, смертністю, перебуванням у лікарні та фінансовим тягарем. Швидкість корекції 3% розчином натрію хлориду у вигляді 100–150 мл внутрішньовенного болюсу або безперервної інфузії залежить від тяжкості та стійкості симптомів і вимагає частого біохімічного моніторингу. Швидке періодичне введення гіпертонічного розчину є кращим для лікування симптоматичної гіпонатріємії. При безсимптомній легкій гіпонатріємії перевага віддається достатньому споживанню розчиненої речовини з початковим обмеженням рідини (ОР) 500 мл/добу, скоригованим відповідно до рівня натрію (sNa) у сироватці крові. Майже половина пацієнтів із синдромом неадекватного антидіуретичного гормону (SIADH) не реагують на FR як терапію першої лінії. На сьогодні сечовина і толваптан вважаються найефективнішими препаратами другої лінії при SIADH. Проте докази для вказівок щодо вибору терапії другої лінії гіпотонічної гіпонатріємії відсутні. Пероральна сечовина вважається дуже ефективним і безпечним засобом лікування. Легку та безсимптомну гіпонатріємію лікують достатнім споживанням розчинених речовин (солі та білка) та початковим FR з коригуванням на основі рівня sNa. Специфічне лікування ваптанами може розглядатися у пацієнтів з еуволемією або гіперволемією з високою активністю АДГ. Щоб забезпечити оптимальний результат для пацієнта, ретельний моніторинг і готовність до введення гіпотонічної рідини або десмопресину можна вважати вирішальними у процесі прийняття рішення щодо конкретного лікування та можливих наслідків надмірної корекції. Відповідно до настанов поступова корекція та клінічна оцінка є кращими, ніж швидка нормалізація sNa до лабораторних референсних діапазонів.*

Ключові слова: *діуретики; обмеження рідини; гіпонатріємія; сечовина; ваптани*

Блок 1. Коротко

— Лікування гіпонатріємії базується на етіологічному діагнозі гіпонатріємії, і відповідну оцінку необхідно повторювати на кожному етапі обстеження пацієнта з визначенням фактичного рівня натрію (Na), тяжкості гіпонатріємії, класифікацією об'єму, вимірюванням тонусу. Важливе й виявлення факторів, що сприяють виникненню і обтяжують перебіг хвороби.

— Тяжка або глибока гіпонатріємія потребує негайного лікування 3% гіпертонічним розчином у вигляді болюсної терапії або тривалої інфузії. Тривалість і обсяг лікування залежать від підвищення бажаного рівня натрію в сироватці крові (sNa) і полегшення симптомів.

— Хронічна гіпонатріємія зазвичай має менш тяжкі симптоми, класифіковані як легкі або помірні відповідно до рівня Na, а лікування базується на об'ємі рідини. При гіповолемічній гіпонатріємії об'єм компенсують або внутрішньовенним введенням фізіологічного розчину, або пероральним прийомом Na і води.

— Гіперволемічна гіпонатріємія, спричинена декомпенсованим захворюванням серця або печінки та нефротичним синдромом, збільшує позаклітинний, але зменшує внутрішньосудинний об'єм, що стимулює невідповідну секрецію антидіуретичного гормону (АДГ). Отже, обмеження рідини (ОР) є першою лінією лікування, за винятком пацієнтів із прогресуючими захворюваннями печінки або серця. Другим варіантом є застосування петльових діуретиків. Тут антагоніст рецепторів V2 толваптан є визнаним препаратом вибору, майже без ризику надмірної корекції, якщо не застосовувати його одночасно з петльовими діуретиками. Застосування альбуміну було виправданим у пацієнтів із прогресуючими захворюваннями печінки. Нарешті, пацієнтів із серцевою недостатністю та гіперволемічною гіпонатріємією можна успішно лікувати пероральним прийомом сечовини. Останнім засобом лікування є інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2).

— Найпоширенішою причиною еуволемічної гіпонатріємії легкого та помірного ступеня є синдром неадекватного антидіуретичного гормону (SIADH). Лікування спочатку має бути причинно-наслідковим, оскільки воно відрізняється у випадку діагностованого SIADH. Відповідно до європейських і американських рекомендацій, ОР є варіантом лікування першої лінії, хоча його ефективність невисока. Утім, порада «пийте, коли відчуваєте спрагу або їсте» може бути корисною. Перед початком ОР слід враховувати збережену функцію нирок зі здатністю виводити вільну воду. Петльові діуретики є лікуванням другої лінії, хоча доказів

бракує. Ваптани вважаються доказовими препаратами вибору. Що ж до добавки сечовини, то немає доказів її ефективності та безпеки. Інгібітори SGLT2 можна розглядати як ефективне лікування порівняно з плацебо.

Вступ

Гіпонатріємія виникає внаслідок первинного дисбалансу споживання та втрати води без електролітів, рідше — через зміни вмісту солі в організмі. Це найчастіша електролітна аномалія, яка визначається як концентрація сироваткового натрію (sNa) < 135 ммоль/л [1]. Диспропорція між загальною кількістю води в організмі та вмістом Na < 120 ммоль/л вважається тяжкою гіпонатріємією [2].

Епідеміологія

Найвища поширеність може бути виявлена серед госпіталізованих пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії похилого віку (20–35 %), із підвищеним ризиком смертності через численні супутні захворювання та ліки [3]. Гіпонатріємія також була зареєстрована у 50 % пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом у нейрохірургічних відділеннях [4] та 20 % пацієнтів із серцевою недостатністю [5]. Крім того, невідповідна практика призначення й обмежені знання багатьох лікарів демонструють необхідність втручання для мінімізації ризиків госпітальної гіпонатріємії [6]. Існує мало доступних даних щодо гіпонатріємії та рекомендацій із клінічної практики, які б підтримували відповідні рішення щодо діагностики та лікування для стандартизації догляду за пацієнтами [7]. Також наявні керівні документи відрізняються методологічною точністю, а рекомендації не завжди є послідовними [8]. До того ж, певно, наявні на даний момент європейські [9] й американські рекомендації [10] недостатньо враховують цілісні та індивідуальні аспекти кожного пацієнта, з регулярним спостереженням і варіаціями у вимірюванні sNa, а не окремих значень Na в сироватці або сечі [11].

У цій статті розглядаються поточні стандарти лікування гіпонатріємії, головним чином зосереджені на лікуванні гіпотонічної або справжньої гіпонатріємії, а також нові розробки, засновані на патофізіології через наявні вказівки щодо діагностики, оптимізованого лікування та профілактики ускладнень надмірної корекції.

Стандарти лікування

Гіпонатріємія — складний стан, пов'язаний із різноманітними симптомами та викликаний різними етіологічними факторами, що вимагає мультидисциплінарного діагностичного підходу. Однак перед початком лікування слід визначити кілька параметрів.

Види гіпонатріємії

Гіпонатріємія, що розвивається протягом < 48 годин, називається гострою, зазвичай виявляється у післяопераційних пацієнтів із надмірним введенням рідини або самоіндукованою водною інтоксикацією та тяжкими симптомами. Якщо тривалість гіпонатріємії невідома або становить ≥ 48 год, її називають хронічною, вона зазвичай перебігає безсимптомно або з легкими симптомами.

Ступінь гіпонатріємії може бути тяжким (sNa < 120 ммоль/л), помірним (sNa 120–129 ммоль/л) або легким (sNa 130–134 ммоль/л).

Тяжкість симптомів може бути великою (судоми, кома, зупинка дихання), від легкої до помірної — неспецифічної (головний біль, млявість, втома, запаморочення, нудота, блювання, сплутаність свідомості, забудькуватість, порушення ходи, м'язові судоми) або безсимптомної.

Госпіталізація часто необхідна пацієнтам із гострою, тяжкою та симптоматичною гіпонатріємією, які мають ризик розвитку ускладнень від гіпонатріємії, що не лікувалася або піддавалася агресивному лікуванню (надлишковій корекції). Це дозволяє часто контролювати й оцінювати концентрацію sNa, виділення сечі та неврологічний стан.

Тонічність при гіпонатріємії іноді необхідна для оцінки вільного руху води та визначення гіпотонічної (знижена концентрація розчиненої речовини < 275 мОсм/кг), ізотонічної (275–290 мОсм/кг) або гіпертонічної гіпонатріємії (> 290 мОсм/кг) з помилково низьким sNa [12, 13]. Таку псевдогіпонатріємію можна виявити за наявності гіперглікемії та/або гіпертригліцеридемії, які підвищують тонус сироватки крові та виводять воду з клітин. Відповідно, позаклітинний водний простір розширюється, і, таким чином, рівні sNa знижуються. Швидка корекція гіперглікемії без відповідного збільшення sNa може знизити осмоляльність сироватки крові та викликати набряк мозку, особливо у молодих людей з кетоацидозом [14]. Псевдогіпонатріємія, що спостерігається при наявності гіпертригліцеридемії, може бути виявлена у пацієнтів з панкреатитом і діабетичним кетоацидозом [15].

Об'єм позаклітинної рідини (ECF) може додатково розділити гіпонатріємію на гіповолемію, еуволемію або гіперволемію [16]. Визначити об'ємний статус пацієнта часто важко, але це може бути дуже корисним для визначення етіології втрат рідини та зменшення об'єму ECF, погіршення тканинної перфузії та відсутності нормальної реакції на вивільнення та/або пригнічення секреції АДГ. Неадекватно пригнічений АДГ може бути виявлений у пацієнтів з гіповолемією та пацієнтів із серцевою недостатністю або цирозом печінки, які також можуть бути набряковими (гіперволемічна гіпонатріємія). В обох випадках спостерігається зниження ефективного об'єму артеріальної крові, порушення екскреції Na та низька концентрація Na у сечі, тобто осмоляльність. Тут найпоширенішим лікуванням гіпонатріємії є 3% гіпертонічний розчин. Його слід постійно контролювати у поєднанні з одночасним внутрішньовенним (IV) введенням фуросеміду (10–20 мг один раз на день), щоб сприяти виведенню води за допомогою форсованого натрійурезу. Крім того, якщо причиною гострої гіпонатріємії є парентераль-

не введення рідини пацієнтам із післяопераційним синдромом неадекватного антидіуретичного гормону (SIADH), великі об'єми ізотонічного фізіологічного розчину розширять ECF і погіршать набряк мозку. За наявності високих рівнів АДГ подальше зниження sNa через його виділення з концентрованою сечею посилить гіпонатріємію — явище, що відоме як «опріснення» [17]. Отже, введення ізотонічного фізіологічного розчину або розчину глюкози з додаванням 10 або 20 мекв хлориду натрію (NaCl) не рекомендується як неефективне та навряд чи пов'язане з розладом перевантаження водою, а не повним виснаженням Na в організмі.

Швидкість корекції загалом залежить від тяжкості симптомів [13]. Тип рідини та швидкість введення, як наріжний камінь початкового лікування, розраховуються на основі рівняння для дефіциту Na: (140 – sNa) × загальна вода в організмі, де загальна вода в організмі = маса тіла (у кг) × 0,6 [13, 18]. У пацієнтів з гострою або тяжкою гіпонатріємією з симптомами мета корекції sNa становить 4–6 ммоль/л протягом перших 6 годин або менше, і її слід підтримувати на такому ж рівні протягом перших 24 годин, щоб уникнути розвитку осмотичного синдрому демієлінізації. Швидкість корекції sNa не повинна перевищувати 8 ммоль/л протягом будь-якого наступного 24-годинного періоду [19]. Основним обґрунтуванням такого лікування є те, що збільшення sNa на 4–6 ммоль/л усуває більшість симптомів гіпонатріємії, а більші підвищення не дають жодних терапевтичних переваг [19 , 20]. І навпаки, ODS найчастіше виникав у пацієнтів, у яких рівень sNa був підвищений на > 10 ммоль/л протягом перших 24 годин або > 18 ммоль/л протягом 48 годин [21].

Важливо проводити щогодинний моніторинг при лікуванні гострої тяжкої гіпонатріємії з початковими болюсними введеннями щонайменше 100 мл 3% фізіологічного розчину, які можна повторювати після кожної біохімічної оцінки sNa до досягнення терапевтичної мети підвищення 4–6 ммоль/л. Частоту моніторингу можна зменшити до 6–12 годин після досягнення бажаного підвищення sNa.

Нарешті, незважаючи на всі профілактичні заходи для уникнення надмірної корекції гіпонатріємії, ODS може виникнути у пацієнтів із тяжкою гіпонатріємією, яка триває > 2–3 днів, з можливим виникненням водного діурезу. Ці пацієнти потребують стратегії порятунку для повторного зниження sNa з пероральним прийомом води, введенням 5% розчину глюкози (2–4 мл/кг/год) протягом 4 годин та/або десмопресину (1–3 мкг внутрішньовенно або підшкірно) з інтервалами 8–12 годин одночасно, з подальшим моніторингом sNa [9]. Терапію можна повторити, якщо рівень sNa не знижується ≈ 1 ммоль/л/год або поки він не досягне терапевтичної мети [10]. Більше того, коригувальні заходи щодо гіпонатріємії слід припинити після початку застосування стратегії зниження.

Резюме стратегій персоналізації лікування гіпонатріємії наведено у блоці 2.

Блок 2. Стратегії персоналізації лікування гіпонатріємії

— Належний діагноз гіпонатріємії є важливим для лікування. Як правило, тяжку гіпонатріємію, тобто глибоку та гостро розвинену гіпонатріємію (sNa < 125) із симптомами слід негайно лікувати. Після цього слід розглянути вимірювання тонусу й оцінку стану об'єму для подальшої причинної терапії та прогнозу.

— Тяжку гіпонатріємію терміново лікують повторними болюсними введеннями 100–150 мл або 2–4 мл/кг внутрішньовенно 3% HSS протягом 20–40 хвилин до досягнення бажаного підвищення sNa. Крім того, можна проводити безперервну інфузію в дозах 0,5–1 мл/кг/год. Порівняння двох підходів все ще обговорюється.

— Гіповолемічна гіпонатріємія легкого та помірного ступеня потребує адекватного заміщення об'єму внутрішньовенно фізіологічним розчином (NaCl 0,9%) 23–30 мл/кг/добу або, якщо можливо, пероральним прийомом 9 г Na (кількість, що еквівалентна 1 л NaCl 0,9%) з їжі та рідини.

— При гіперволемічній гіпонатріємії ОР є першою лінією лікування, якщо вона не спричинена передозуванням діуретиків (головним чином тіазидів) або шлунково-кишковою кровотечею, при якій також слід розглянути можливість заміни рідини. Зрозуміло, споживання рідини та діурез потребують ретельного контролю. Другим вибором є використання петльових діуретиків, які послаблюють реабсорбцію води, опосередковану АДГ, у дозах 20–40 мг кожні 8–12 годин. Рекомендоване споживання солі, що підсилює їхню дію, становить 3–5 г NaCl/добу. Толваптан є препаратом вибору при гіперволемічній гіпонатріємії, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю. Початкова доза становить 15 мг, що призводить до повільного збільшення sNa без ризику надмірної корекції та необхідності моніторингу рівня Na, якщо не застосовувати його одночасно з петльовими діуретиками. Застосування толваптану при рефрактерній гіпонатріємії схвалено. Застосування альбуміну у пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки виправдано як допоміжна терапія, яка підвищує онкотичний тиск і внутрішньосудинний об'єм, що зменшує стимуляцію АДГ. Лікування сечовиною є доцільним у пацієнтів із серцевою недостатністю в дозах 15–60 г/добу, оскільки вона сприяє вільній екскреції води, найімовірніше, через її осмотичний вплив на проксимальний каналець. Інгібітори SGLT2 можуть бути корисні як останній варіант лікування у пацієнтів із ХСН, хоча досі без переконливих доказів.

— У разі еуволемічної гіпонатріємії від легкого до помірного ступеня етіологічні причини слід виключити перед початком лікування SIADH. Незважаючи на те, що основними настановами ОР рекомендовано як терапію першої лінії, його ефективність видається сумнівною. З іншого боку, порада пити лише під час спраги або їжі може бути ефективною. Проте спостерігається дуже повільна корекція гіпонатріємії ОР зі швидкістю 1–2 ммоль/л кожні 24–48 год, але лише протягом кіль-

кох днів. Крім того, необхідною умовою для початку ОР є збережена функція нирок зі здатністю виводити вільну воду, яка зазвичай знижена у літніх людей. Петльові діуретики розглядаються як засіб другого вибору для лікування еуволемії, хоча рандомізованих досліджень бракує. Ваптани, безумовно, є ефективними препаратами з найкращими сучасними доказами нормалізації рівня Na майже за 48 годин. Початкова доза становить 7,5 мг, необхідний моніторинг параметрів крові та сечі для можливого запобігання надмірній корекції, якщо Na підвищується > 5 ммоль/л за 6 год. Якщо корекція sNa становить ≤ 8 ммоль/л через 24 години, дозу подвоюють до 15 мг за тією ж процедурою через 48 годин. При гіперкорекції при підвищенні до 5 ммоль/л підшкірно ввести 2 мкг десмопресину, а при до 6–8 ммоль/л — в/в 5% глюкозу з розрахунку 2–3 мл/кг/л. Немає доказів ефективності та безпеки сечовини як єдиного або комбінованого лікування з ваптанами. Початкова доза становить 15 г, і дозу можна не приймати, якщо є надмірна корекція Na, або подвоїти у разі недостатньої корекції Na на третій день. Інгібітор SGLT2 є ефективним засобом лікування в дозі 25 мг/добу, особливо у пацієнтів, які дотримуються дієти, багатої на натрій і калій.

При гострій гіпонатріємії з тяжкими симптомами (рис. 1) швидку корекцію за допомогою внутрішньовенного болюсу 100–150 мл або внутрішньовенного введення 2–4 мл/кг 3% гіпертонічного розчину солі (HSS) протягом 20–40 хв [22] повторювати залежно від стійкості симптомів [9] або давати до підвищення Na на 5 ммоль/л протягом 1–4 год [13]. Однак існує більша ймовірність надмірної корекції за допомогою болюсного HSS, тоді як недостатня корекція може бути недооцінена. Дійсно, у великому ретроспективному когортному дослідженні було доведено, що болюсне HSS незалежно пов'язане з більш частою надмірною та недостатньою корекцією у пацієнтів з масою тіла ≤ 60 кг та ≥ 100 кг [23]. Обсерваційне дослідження 62 пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії підтвердило, що болюсна терапія HSS здатна коригувати Na стабільніше порівняно зі звичайним лікуванням ізотонічним фізіологічним розчином, але рівень надмірної корекції був значно вищий. З іншого боку, існує підвищений ризик недостатнього збільшення Na при звичайній терапії та набагато більшому діапазоні коливань Na. Отже, перевизначення стратегії болюсу шляхом зменшення об'єму болюсів та/або переоцінки часу для повторення може зменшити ризик надмірної корекції [24]. Утім, необхідна подальша перевірка у проспективних дослідженнях для безпечної й ефективної індивідуалізації болюсних доз.

Тяжку гіпонатріємію необхідно терміново лікувати без огляду на тип або етіологію, але одночасні заходи для корекції Na у перші 24 години слід опустити, оскільки швидка корекція гіпонатріємії також може призвести до ускладнень [25]. Петльові діуретики можна призначати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, гідрокортизон — у разі надниркової недостатності та хлорид калію — у разі гіпокаліємії. Як альтернативу можна проводити безперервну інфузію 3% HSS у дозах 0,5–1 мл/кг/год. Порівняння двох підходів все ще обговорюється.

Одне з небагатьох нещодавніх досліджень тяжкої гіпонатріємії, спричиненої SIADH, проспективно вивчало 50 пацієнтів, які отримували гіпертонічний фізіологічний розчин, який вводили або у вигляді повільної безперервної інфузії (SCI) зі швидкістю 20 мл/год, або у вигляді швидкого переривчастого болюсу (RIB) до двох 100-мл болюсів 3% HSS [26]. Первинним результатом була надмірна корекція в будь-який заданий період, що визначається як підвищення рівня sNa > 12 або 18 ммоль/л протягом 24 або 48 годин відповідно. Результати показали, що терапія RIB і SCI з використанням гіпертонічного розчину для лікування гіпонатріємії була ефективною та безпечною, незалежно від необхідності надмірної корекції. Однак RIB мала меншу частоту терапевтичного повторного зниження рівня і, як правило, мала кращу ефективність у досягненні бажаного рівня sNa протягом першої години порівняно з SCI. Загалом результати показали, що швидке періодичне введення гіпертонічного сольового розчину є кращим методом лікування симптоматичної гіпонатріємії, що відповідає поточним консенсусним

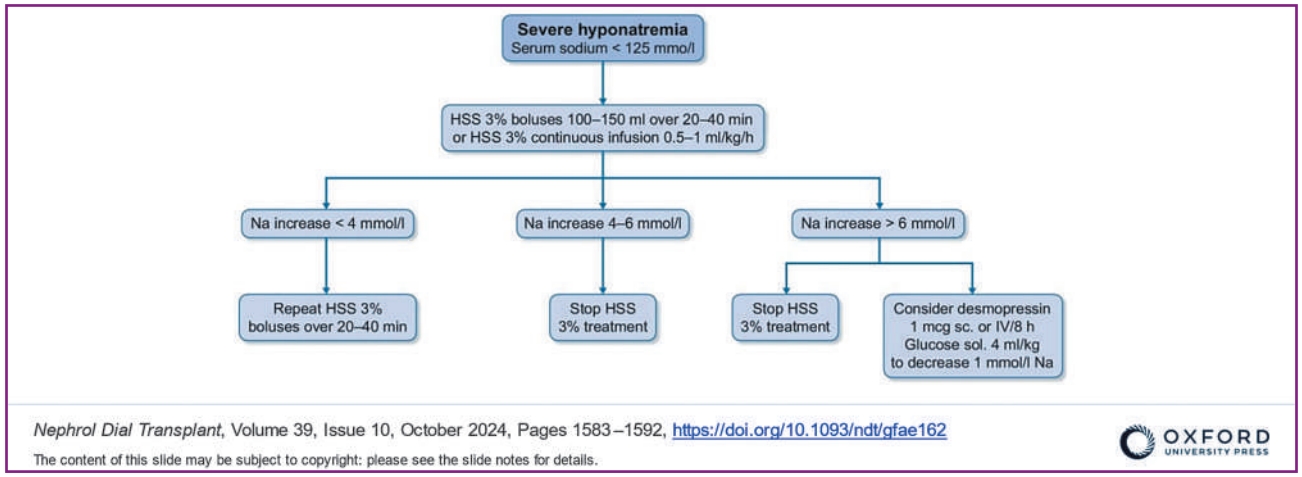


Рисунок 1. Алгоритм лікування тяжкої гіпонатріємії

рекомендаціям. Тому рекомендується використовувати 3% болюс HSS у дозах 100–150 мл (2–4 мл/кг) протягом 20–40 хвилин з повтореннями до досягнення бажаного рівня Na або як стратегію безперервної інфузії в дозах 0,5–1 мл/кг/год. Важливо, що пацієнтам з гіпокаліємією слід віддавати перевагу безперервній інфузії, надаючи можливість введення калію хлориду 20 ммоль/500 мл 3% HSS. У цьому комбінованому лікуванні гіпонатріємії та гіпокаліємії необхідний контроль рівня Na кожні 2 години, оскільки додавання калію призводить до додаткового витоку натрію з клітин і можливої швидкої надмірної корекції, тобто перевищення, з подальшою гіпернатріємією та ризиком розвитку ОРВ [27]. Важливо, що збільшення виділення сечі (водяний діурез) також може бути пов'язане з більшим підвищенням Na і, отже, потенційною надмірною корекцією.

Залишається відкритим питання, чи лікувати тяжку хронічну гіпонатріємію < 120 мекв/л. Хоча досі немає рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) щодо такого лікування, повільне внутрішньовенне введення 3% HSS (15–30 мл/год), навіть безсимптомним пацієнтам із регулярним спостереженням для запобігання СОР було б корисним [28].

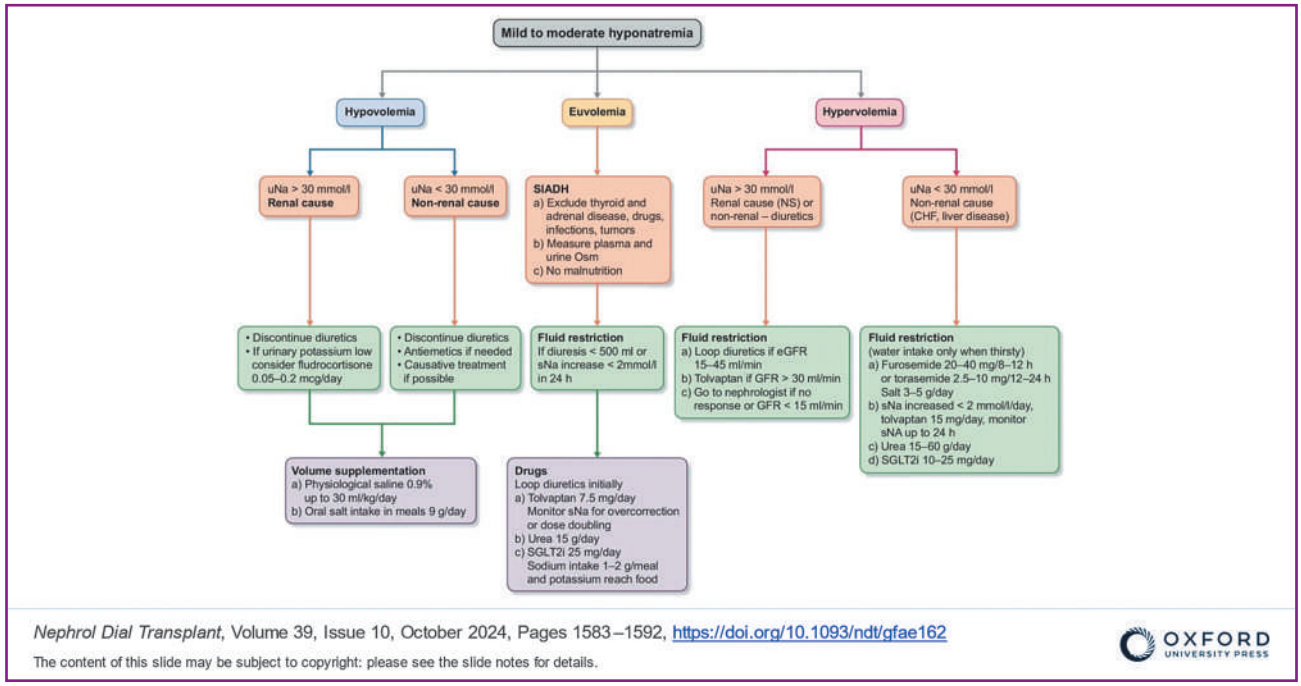
У випадках легкої та помірної гіпонатріємії з симптомами слід робити повільну інфузію 3% NaCl після розрахунку дефіциту Na та часто контролювати рівень Na [9]. Однак хронічна гіпонатріємія від легкого до помірного ступеня зазвичай перебігає безсимптомно, оскільки центральна нервова система поступово адаптується до осмотичних змін. Отже, оцінка об'ємного статусу й етіологічна оцінка гіпонатріємії можуть бути вирішальними для призначення відповідних терапевтичних заходів (рис. 2). Крім того, існує різноманітність фармакологічних варіантів для кожного конкретного типу гіпонатріємії (табл. 1), незважаючи на обмежені докази жорстких рекомендацій щодо їх практичного використання.

Загалом безсимптомна гіпонатріємія легкого та середнього ступеня тяжкості потребує менш агресивного лікування. При гіповолемії слід ввести ізотонічну рідину NaCl без діуретиків, а при еуволемії слід обмежити добову кількість рідини до 1 л. При гіперволемії основну причину слід усувати шляхом обмеження споживання солі й рідини та регулярного застосування діуретиків.

Найчастіше гіповолемічна гіпонатріємія легкого та помірного ступеня може розглядатися як наслідок компенсаторної реакції АДГ на втрату електролітів і вільної води через шлунково-кишковий тракт (діарея або блювання), нирки (високі дози діуретиків, тубулопатії, первинні надниркова недостатність або гіперальдостеронізм) [29] або кровотечу. Отже, етіологічне лікування разом із заміщенням об'єму є важливим.

Парентеральне введення фізіологічного розчину (NaCl 0,9%) у дозі 23–30 мл/кг/добу [30] вважається достатнім для корекції Na, але безпечним з точки зору можливої надмірної корекції. У випадках стабільного стану пацієнтів із можливим пероральним прийомом рідини рекомендовано щоденний прийом 9 г NaCl (еквівалент 1 л NaCl 0,9%) у кількох менших порціях рідини та прийомах їжі. Незалежно від способу введення необхідний початковий моніторинг Na через 6–8 годин і через 24 години, щоб уникнути надмірної корекції з відповідною адаптацією лікування.

Здебільшого легка або помірна гіперволемічна гіпонатріємія може виникнути у пацієнтів із ХСН [31]



Nephrol Dial Transplant, Volume 39, Issue 10, October 2024, Pages 1583–1592, https://doi.org/10.1093/ndt/gfae162
The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.
OXFORD UNIVERSITY PRESS

Рисунок 2. Алгоритм лікування легкої та помірної гіпонатріємії

Примітки: uNa — натрій сечі; GFR — швидкість клубочкової фільтрації.

або печінковою недостатністю [32] і нефротичним синдромом. Збільшення позаклітинної рідини та низький внутрішньосудинний об'єм кровообігу є спільною характеристикою для всіх трьох станів. Диференційна діагностика гіпонатріємії, зумовлена будь-якою іншою причиною, і постійна оцінка об'єму крові є вирішальними для відповідного лікування.

FR має бути першим вибором для лікування ХСН і печінкової недостатності з рекомендацією щодо споживання води лише у разі спраги та моніторингу діурезу.

Петльові діуретики обмежують канальцеву проникність для відтоку електролітів і знижують осмоляльність мозкової речовини з подальшою стимуляцією АДГ. Вони найбільш ефективні для лікування гіпер- та еуволемічної гіпонатріємії. Дози фуросеміду коливаються від 20 до 40 мг кожні 8–12 годин, особливо ефективні при щоденному споживанні солі 3–5 г і у випадках підвищеної осмолярності сечі (uOsm) > 350 mOsm/kg [33].

У дослідженні EVEREST (NCT00674323) толваптан був показаний як безпечний і ефективний препарат із підвищенням Na на 5–6 ммоль/л за 7 днів при гіперволемічній гіпонатріємії, спричиненій ХСН [34]. Важливо, що початкова доза 15 мг призводить до повільного та безперервного підвищення sNa без ризику надмірної корекції, отже, моніторинг рівня Na не потрібен, якщо немає одночасного застосування петльових діуретиків. Толваптан може викликати можливий несприятливий ефект гіпертрансаміназемії, тому його не слід застосовувати при печінковій недостатності, якщо це не необхідно перед безпосередньою передопераційною підготовкою до трансплантації [35].

Лікування альбуміном не є виправданим, за винятком прогресуючих захворювань печінки з гіпоальбумінемією та низьким об'ємом кровообігу [34], щоб підвищити онкотичний тиск і позаклітинний об'єм, що, у свою чергу, зменшує стимуляцію АДГ. У зв'язку з цим рівні повинні підтримуватися якомога ближче до нижньої межі норми.

Незважаючи на відсутність твердих доказів, вважається, що сечовина в дозі 15–60 г/день збільшує осмотичний ефект на проксимальний каналець і у такий спосіб кількість діурезу, головним чином у пацієнтів із ХСН [36]. Крім того, здається, що це дуже ефективне й безпечне лікування для запобігання ускладненням, можливо пов'язаним із захворюваністю та смертністю [37].

Осмотичний діурез, посилений інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2, також може бути корисним як останній варіант лікування у пацієнтів із серцевою недостатністю, але це не є рекомендацією, що ґрунтувалася б на доказах.

Еуволемічна гіпонатріємія від легкого до помірного ступеня є найпоширенішим типом гіпонатріємії у госпіталізованих пацієнтів, а також в амбулаторних пацієнтів. Найчастішою причиною є SIADH. Таким чином, інші ймовірні етіологічні причини (гіпотиреоз, гіперкортицизм, підвищений рівень АДГ, використання специфічних ліків, паранеопластичні процеси тощо) необхідно виключити (або провести лікування) перед початком терапії SIADH. Вибір варіанту лікування має ґрунтуватися на клінічній оцінці й аналізі ризику та користі, оскільки не існує «найкращої» терапії, яка б підходила всім пацієнтам із SIADH [38].

Таблиця 1. Фармакологічні варіанти лікування гіпонатріємії

Характеристики	Ізотонічний фізіологічний розчин	3% HSS	Петльові діуретики	Ваптан	Сечовина	Інгібітор SGLT2
Індикація	Гіповолемічна гіпонатріємія	Тяжка гіпонатріємія	SIADH, гіперволемічна гіпонатріємія (пацієнти з ХСН)	SIADH, гіповолемічна гіпонатріємія (пацієнти з ХСН)	SIADH	SIADH
Добова доза	23–30 мл/кг	2–4 мл/кг у вигляді болюсів або 0,5–1 мл/кг/год безперервної інфузії	Фуросемід 20–40 мг/12 год, торасемід 2,5–10 мг/24 год	Толваптан 7,5–60 мг	15–60 г	10–25 мг
eGFR	Без обмежень	Без обмежень		> 15 мл/хв	> 30 мл/хв	> 60 мл/хв
Неефективна відповідь				Водна інтоксикація		< 350 мОсм
Прогнозоване збільшення Na			2–4 ммоль/л у перші 2 доби	4–6 ммоль/л за 24 год	4–6 ммоль/л (2–7 днів)	
Запобіжні заходи або протипоказання	Гіперволемія	Гіперволемія	Гіповолемія	Вагітність CYP3A4	ХХН, захворювання печінки, зневоднення	Гіповолемія

При FR виведення води з організму має перевищувати добову норму споживання води (в/в або перорально). Незважаючи на те, що європейські [9] й американські рекомендації [10] подають його як засіб першої лінії для лікування гіпонатріємії, ефективність FR сумнівна [39]. Однак, як засвідчує одне РКД, на сьогодні лише дві третини пацієнтів із SIADH на FR порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування, досягли цільового Na > 130 ммоль/л після 3 днів лікування [40]. Стандартна рекомендація пити лише під час спраги або прийому їжі може певною мірою бути ефективною. Тобто, якщо суворо її дотримуватися, як було показано в ретроспективному дослідженні 34 пацієнтів з SIADH із хронічною легкою гіпонатріємією, то таке обмеження може бути ефективним для нормалізації sNa у 76,5 % випадків [41]. Утім, корекція Na відбувається з дуже повільною швидкістю 1–2 мекв/л кожні 24–48 годин лише протягом кількох днів [40]. Крім того, FR може бути більш ефективним у випадках збереженої ниркової функції (діурез > 1500 мл/добу та мОсм > 500 мОсм/кг), яка зазвичай знижена у літніх людей [42]. FR не рекомендується пацієнтам із недостатнім харчуванням та тим, хто не дотримується режиму лікування, з потребою у внутрішньовенному введенні рідини > 1 л/день, особливо у кліматичних умовах із високими температурами.

Петльові діуретики є ефективними при лікуванні еуволемічної гіпонатріємії, особливо коли uOsm > 350 mOsm/kg [33], хоча доказів недостатньо. Проте в нещодавньому РКД у 92 пацієнтів із SIADH комбінація фуросеміду, NaCl і FR не була кращою у корекції sNa порівняно з лише FR [43]. Крім того, у групі фуросеміду зросла частота гострого ураження нирок і гіпокаліємії.

На сьогодні ваптани, хоча вони й відносно дорогі, є препаратами з найкращими доказами нормалізації Na майже за 48 годин [32]. Однак американські та європейські рекомендації не дійшли однакового висновку щодо використання цього препарату [44]. На додаток до загального використання у пацієнтів із SIADH [25], рекомендації США, на відміну від європейських рекомендацій, радять їх використовувати пацієнтам із цирозом печінки або серцевою недостатністю, які не обмежують споживання рідини [45]. Нечисленні дані свідчать про те, що ваптани можуть бути дещо ефективнішими, ніж FR окремо при гіпер- або еуволемічній гіпонатріємії, але їх не слід застосовувати людям з гіповолемією [46]. Ваптан слід застосовувати з обережністю, кваліфікованими фахівцями з гіпонатріємії, за наявності відповідних лікарняних умов і можливості негайної реакції у випадках надмірної корекції. Початкова доза ваптану становить 7,5 мг, і її слід ретельно контролювати, якщо Na підвищується > 5 ммоль/л за 6 год. Дозу можна подвоїти, якщо корекція sNa становить ≤ 8 ммоль/л за 24 години, з таким же повторенням через 48 годин. Однак у конкретних пацієнтів із гіпокаліємією, алкоголізмом, недостатнім харчуванням, захворюваннями печінки [47] та високим ризиком ОРС корекцію Na слід обмежити до 8 ммоль/л, у пацієнтів із середнім ризиком — до 10 ммоль/л і до 12 ммоль/л за 24 год в інших. sNa слід вимірювати кожні 4–6 годин, і якщо підвищення досягло 8 ммоль/л протягом перших 12 годин, необхідно вжити заходів для запобігання подальшому підвищенню, порівнявши діурез із 5% розчином декстрози у воді. Надмірну корекцію слід компенсувати за протоколом «гальмування» з введенням десмопресину 2 мкг підшкірно, якщо є підвищення Na до 5 ммоль/л протягом перших 2 годин. Якщо ж між 6 і 8 ммоль/л, слід ввести додаткову внутрішньовенну 5% глюкозу зі швидкістю 2–3 мл/кг/год протягом 2–3 годин. Якщо сталася ненавмисна надмірна корекція, є можливість знову знизити рівні sNa за допомогою десмопресину для запобігання ураженням мозку [48].

Немає чітких доказів використання сечовини як єдиного або комбінованого лікування з ваптанами. Аналіз кількох серій випадків показав меншу частоту надмірної корекції та відсутність випадків ODS, пов'язаних із лікуванням сечовиною [49, 50]. Початкова доза становить 15 г, і якщо Na буде скориговано вище від ліміту, дозу наступного дня можна не приймати. І навпаки, якщо корекція Na на третій день недостатня, дозу слід подвоїти.

Інгібітор SGLT2 емпагліфлозин є ефективним лікуванням у дозі 25 мг/добу порівняно з плацебо [51], із середнім підвищенням Na 10 ммоль/л, хоча рандомізовані дослідження ще очікуються. Лікування інгібітором SGLT2 ефективніше за умови прийому 1–2 г солі за один прийом їжі або гіпертонічного (20%) NaCl у 500 мл фізіологічного розчину. Крім того, їжа, багата на калій, або внутрішньовенна інфузія хлориду калію можуть бути корисними для паралельного підвищення Na.

Нові розробки

Незважаючи на те, що це дуже частий і складний стан, існує не так багато препаратів, які розробляються для лікування гіпонатріємії, окрім уже розробленої групи ваптанів і кількох випробувань інгібіторів SGLT2. Замість цього існує потреба в різних визначеннях і підтвердженнях даних попередніх спостережень та серій випадків і запитань, які були поставлені з попереднього досвіду.

Сьогодні сечовина і толваптан вважаються найбільш ефективними препаратами другої лінії при SIADH. Таким чином, майбутні дослідження повинні бути спрямовані на проведення РКД FR із сечовиною або без неї, FR проти толваптану та порівняння можливого другого варіанта терапії після FR (сечовина, толваптан або інгібітори SGLT2). Оскільки всі три препарати потенційно можуть нести ризик надмірної корекції натрію (толваптан, звичайно, найвищий), виправдані прямі порівняльні випробування. Щоб забезпечити оптимальний результат для пацієнта, ретельний моніторинг і готовність до введення гіпотонічної рідини або десмопресину можуть бути вирішальними у процесі прийняття рішення щодо конкретного лікування та можливих наслідків надмірної корекції [52].

Відповідно до обох настанов (європейських і США), у випадках неефективності лікування першої

лінії FR сечовина рекомендована як ефективний варіант другої лінії, хоча й без доказів РКД [9, 10]. Сечовина в декілька разів ефективніша порівняно з добавками NaCl, тобто 15-грамовий пакетик сечовини для перорального прийому забезпечує 250 мОсм ниркового навантаження розчиненими речовинами, тоді як 1-грамова таблетка NaCl забезпечує 34 мОсм. Однак погана переносимість сечовини обмежує її широке використання, оскільки гіркий смак можна лише трохи поліпшити ад'ювантами, як-от апельсиновий сік або лимонна кислота [9, 10]. Отже, є нові безпечні й ефективні пероральні препарати, що поліпшують його смак [53]. Доза пероральної сечовини становить 0,25–0,5 г/кг/добу (15–30 г/добу), і її слід збільшити у випадках вищої осмоляльності сечі, зазвичай > 30 г/добу [54]. Лікарі також знають, що у пацієнта може спостерігатися тимчасове підвищення концентрації сечовини в сироватці крові, але це не слід вважати погіршенням функції нирок [53]. Зрештою, це найдешевший препарат (< 3 доларів США за 30-грамову дозу) [54].

Дані щодо прямого порівняння між ваптанами та сечовиною відсутні. У невеликому дослідженні 12 пацієнтів із хронічним SIADH (середній sNa 125 ммоль/л) послідовно отримували ваптан (толваптан або сатаваптан), потім — сечовину 15–30 г/добу з перервою між курсами лікування. Відповідь була хорошою для обох препаратів (середній sNa збільшився до 135 ммоль/л), а переносимість була подібною [55]. Невеликий розмір вибірки дослідження був величезним обмеженням, але він дав напрямок для майбутніх наукових пошуків. Сьогодні сечовина може бути переважною терапією другої лінії з огляду на невеликий ризик надмірної корекції, слабкості, необхідності тривалого лікування пацієнтів із SIADH та запобігання повторній госпіталізації, особливо зважаючи на обмеження часу застосування толваптану (30 днів) або протипоказання в пацієнтів з порушенням функції печінки. Нарешті, ризик надмірної корекції з попереднього клінічного досвіду й індивідуальних даних кожного препарату окремо свідчить про потенційно менший ризик лікування сечовиною.

На питання про використання толваптану як терапії другої лінії в основному госпіталізованих пацієнтів із SIADH, рефрактерним до FR, має відповісти поточний протокол РКД для стаціонарних пацієнтів (ACTRN12619001683123), який, сподіваємося, надасть докази для рекомендації щодо лікування толваптаном [56]. Крім того, він повинен запропонувати відповідь щодо використання толваптану як початкової терапії та його ефективності й безпеки порівняно зі стандартною FR у лікарняних пацієнтів із помірною та тяжкою гіпонатріємією [56]. Утім, залишається той факт, що висока вартість ваптанів порівняно з аналогічною реакцією від дуже дешевої обробки сечовиною [55] спонукатиме майбутні РКД до цього дуже важливого порівняння.

За останні пару років зріс інтерес до лікування гіпонатріємії інгібіторами SGLT2, які стимулюють осмотичний діурез протягом підвищеної глюкозурії. У рамках нещодавнього РКД вивчався стан 87 пацієнтів, госпіталізованих з приводу гіпонатріємії SIADH, які отримували емпагліфозин у дозі 25 мг/добу на додаток до стандартної FR. Через 4 дні у пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, спостерігалося значно більше підвищення Na порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (10 проти 7 ммоль/л). Сприятливими факторами були глибока гіпонатріємія (< 125 ммоль/л) і нижча осмоляльність на початковому рівні [51]. Однак це ще не було достатнім доказом, щоб рекомендувати інгібітор SGLT2 як специфічне лікування SIADH. Таким чином, та сама група авторів виконала інше 4-тижневе РКД із перехресним дизайном з емпагліфлозином 25 мг/добу порівняно з плацебо в амбулаторних пацієнтів із хронічною гіпонатріємією внаслідок SIADH. Медіана sNa підвищилася під час дослідження зі 131 до 134 ммоль/л у групі лікування, тоді як підвищення не спостерігалося у групі плацебо [57]. Слід зазначити, що серйозних побічних ефектів не було і препарат добре переносився, хоча група була невеликою (14 пацієнтів). Сподіваємося, поточне дослідження лікування емпагліфлозином у стаціонарних і амбулаторних пацієнтів з гіперволемією й еуволемією від легкої до помірної гіпонатріємії має підтвердити цей багатообіцяючий ефект [58].

Відповідь на питання про те, чи призводить корекція гіпонатріємії у госпіталізованих пацієнтів до зниження ризику смерті та тривалості перебування або повторної госпіталізації, є важливим аспектом лікування гіпонатріємії [59, 60]. У дослідженні за участю 18 пацієнтів з гіпонатріємією (≤ 127 ммоль/л), які проходили спеціалізоване лікування, порівняно з 23 контрольними пацієнтами (середній sNa 124,1 ммоль/л) було показано, що спостерігалося набагато швидше підвищення Na (≥ 5 ммоль/л) і коротше перебування в лікарні у групі втручання [59]. Крім того, інше одноцентрове ретроспективне дослідження протягом 5-річного періоду показало, що гіпонатріємія (< 120 ммоль/л), яку лікує спеціаліст, може знизити ризик смертності у 91 % пацієнтів [60]. Чи зменшує корекція гіпонатріємії у госпіталізованих пацієнтів ризик смерті або повторної госпіталізації [61], у поточному багатоцентровому міжнародному РКД, що набирається, ще належить підтвердити.

Що стосується прогнозу, то він залежить від тяжкості й основної причини гіпонатріємії та є поганим при гострій, тяжкій гіпонатріємії, особливо у літніх людей [62]. Наслідками нелікованої або неадекватно лікованої гіпонатріємії є підвищення захворюваності та смертності, збільшення тривалості перебування в лікарні й фінансовий тягар для суспільства [63]. Швидка корекція хронічної гіпонатріємії може спричинити ODS, і її слід лікувати десмопресином [64] у дозі 2–4 мкг парентерально кожні 6–8 годин відповідно до рівня Na.

Висновки

Гіпонатріємія є найпоширенішим електролітним розладом у лікарняних пацієнтів і пов'язана з коротко- й довгостроковою захворюваністю та смертністю. Швидкість корекції за допомогою 3% NaCl у вигляді 100-мл внутрішньовенного болюсу або безперервної

інфузії залежить від тяжкості та стійкості симптомів і потребує частого біохімічного моніторингу. Швидке періодичне введення гіпертонічного розчину є кращим для лікування симптоматичної гіпонатріємії.

Майже половина пацієнтів із SIADH не реагують на FR як терапію першої лінії. На сьогодні сечовина і толваптан вважаються найефективнішими препаратами другої лінії при SIADH. Однак доказів для вказівок щодо вибору терапії другої лінії гіпотонічної гіпонатріємії бракує, окрім кількох РКД толваптану й емпагліфлозину, які порівнюють препарати з плацебо. Пероральна сечовина вважається дуже ефективним і безпечним засобом лікування. Легку та безсимптомну гіпонатріємію лікують достатнім споживанням розчинених речовин (солі та білка) і початковим FR з коригуванням на основі рівня sNa. Специфічне лікування ваптанами може розглядатися у пацієнтів з еуволемією або гіперволемією з високою активністю АДГ.

Щоб забезпечити оптимальні результати для пацієнтів, ретельний моніторинг і готовність до введення гіпотонічної рідини або десмопресину можна вважати вирішальними для специфічного лікування та можливої надмірної корекції [52]. Незважаючи на поліпшення обізнаності щодо гіпонатріємії, пов'язаної з лікарнею (введення гіпоосмотичної рідини) та ризику ODS (надмірна терапевтична корекція), необхідний ретельний моніторинг, щоб уникнути ятрогенної захворюваності. Поступова корекція та клінічна оцінка відповідно до настанов є кращими порівняно зі швидкою нормалізацією sNa до лабораторного референсного діапазону [65].

Список літератури за посиланням:
https://doi.org/10.1093/ndt/gfae162.
Оригінал надруковано в Nephrol Dial Transplant, жовтень 2024 р., том 39, випуск 10, с. 1583-1592, https://doi.org/10.1093/ndt/gfae162.
Дозвіл автора на публікацію в журналі «Нирки» отримано 25 вересня 2024 року

Goce Spasovski
Department of Nephrology, University of Skopje, Sts. Cyril and Methodius, Skopje, North Macedonia

Hyponatraemia — treatment standard 2024

Abstract. Hyponatraemia is the most common electrolyte disorder in hospital patients associated with increased morbidity, mortality, hospital stay and financial burden. The speed of a correction with 3% sodium chloride as a 100- to 150-ml intravenous bolus or continuous infusion depends on the severity and persistence of the symptoms and needs frequent biochemical monitoring. The rapid intermittent administration of hypertonic saline is preferred for treatment of symptomatic hyponatraemia. In asymptomatic mild hyponatraemia, an adequate solute intake with an initial fluid restriction of 500 ml/day adjusted according to the serum sodium levels is preferred. Almost half of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) patients do not respond to fluid restriction as first-line therapy. At present, urea and tolvaptan are considered the most effective second-line therapies in SIADH. However, the evidence for guidance on the choice of second-line therapy of hypotonic hyponatraemia is lacking. Oral urea is considered to be a very effective and safe treatment. Mild and asymptomatic hyponatraemia is treated with adequate solute intake (salt and protein) and initial fluid restriction with adjustments based on serum sodium levels. Specific treatment with vaptans may be considered in either euvolaemic or hypervolaemic patients with high ADH activity. In order to ensure optimal patient outcome, close monitoring and readiness for administration of either hypotonic fluids or desmopressin may be crucial in the decision-making process for specific treatment and eventual overcorrection consequences. According to the guidelines, gradual correction and clinical evaluation is preferable over rapid normalization of serum sodium towards the laboratory reference ranges.

Keywords: diuretics; fluid restriction; hyponatraemia; urea; vaptans

НИРКИ KIDNEYS

УДК 616.61-002.2-092 *DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.4.2024.480*

Денова Л.Д.[1], Іванов Д.Д.[2]

[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

[2]м. Київ, Україна

Оцінка ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок

Резюме. ***Актуальність.*** *У всьому світі хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою. Запобігання розвитку ХХН, а також швидкому прогресуванню ХХН є пріоритетним завданням сучасної нефрології. Швидким прогресуванням ХХН прийнято вважати зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) більше за 5 мл/хв/1,73 м²/рік.* ***Мета:*** *оцінити ризик швидкого прогресування ХХН у пацієнтів з ХХН 1–3-ї стадій шляхом визначення співвідношення альбумін сечі (uAlb)/уромодулін сечі (uUmod) та порівняння отриманих результатів із рШКФ та індексом коморбідності Чарлсона (ІЧ) цих пацієнтів.* ***Матеріали та методи.*** *Пацієнтів було поділено на 3 групи: 1-ша група (n = 46) — пацієнти з ХХН 1–3-ї ст., які мали ІЧ ≤ 2, 2-га група (n = 45) — пацієнти з ХХН 1–3-ї ст., які мали ІЧ ≥ 3, і 3-тя група (n = 32) — пацієнти без факторів ризику ХХН і без ознак пошкодження нирок.* ***Результати.*** *Результати дослідження показали, що статистично значущою (p<0,05) є лінійна регресія між показниками uAlb/uUmod і рШКФ в 1 і 2 групах. В першій групі між uAlb/uUmod і рШКФ коефіцієнт кореляції (R) дорівнює –0,295. В другій групі між uAlb/uUmod і рШКФ R дорівнює –0,32 — існує середня обернена залежність..* ***Висновки.*** *При значенні uAlb/uUmod більше за 0,94 є ризик швидкого прогресування ХХН. Є потреба в подальших дослідженнях у цьому напрямку для збільшення ефективності прогнозування швидкого прогресування ХХН.*

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок; альбумін; уромодулін; швидкість клубочкової фільтрації; ризик швидкого прогресування хронічної хвороби нирок*

Вступ

У всьому світі, і в Україні також, хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою. Незважаючи на впровадження більш сучасних технологій, ХХН діагностується у 10–16 % дорослого населення світу (12 % населення України) [1–3]. Проблема вчасного виявлення груп пацієнтів з високим ризиком швидкого прогресування ХХН ще досі не вирішена [1, 4].

ХХН діагностують, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) протягом 3 і більше місяців є меншою за 60 мл/хв/1,73 м² і/або співвідношення альбумін сечі (uAlb)/креатинін сечі більше за 30 мг/г. Є п'ять стадій (1–5) ХХН, які визначають на підставі рШКФ за формулою CKD-EPI (табл. 1). На першій стадії ХХН функція нирок збережена (є лише підтверджені лабораторно-інструментально зміни в нирках), а на стадії 5 (термінальна стадія хвороби нирок) приєднується тяжка ниркова недостатність, яка потребує нирково-замісної терапії. Стадія 3 включає 3a і 3b, що відповідає «легко або помірно зниженій» і «помірно або сильно зниженій» функції нирок [1, 4].

рШКФ оцінюють за допомогою формули конвертації рівня креатиніну плазми Співробітництва епідеміології ХХН (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)) (табл. 2). рШКФ у нормі становить 95 ± 20 мл/хв/1,73 м² у жінок та 125 мл/хв/1,73 м² у чоловіків (до 30 років). Щорічно після 30 років рШКФ знижується на 1 мл/хв/1,73 м² [1, 4]. Зниження рШКФ більше ніж на 5 мл/хв/1,73 м²/рік розцінюється як швидке прогресування ХХН.

Найбільш раннім (доклінічним) маркером ураження нирок є рівень мікроальбумінурії (від 20 до 200 мг/л або від 30 до 300 мг/добу в ранковій порції сечі). Альбумін синтезується в печінці (молекулярна маса близько 65 кДа). Нормальний рівень у крові в дорослих у межах 35–53 г/л. У нормі із сечею виводиться незначна кіль-

© «Нирки» / «Kidneys» (Počki), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Денова Лідія Данилівна, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: marbua18@gmail.com

For correspondence: Lidiia D. Denova, graduate student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

кість альбуміну найменшого розміру (мікроальбумін), оскільки клубочки інтактної нирки для більших за розміром молекул альбуміну, які негативно заряджені, непроникні [5–9].

Уромодулін сечі (uUmod), також відомий як білок Тамма — Хорсфолла, є найбільш поширеним білком у сечі здорової людини. Umod являє собою білок масою 90 кДа, утворюється виключно епітеліальними клітинами в нирках, які вистилають товстий висхідний відділ петлі Генле і дистальні канальці. У просвіті канальців Umod утворює високомолекулярні нитки, які входять до складу матриці гіалінових циліндрів. Umod схильний до сильного глікування, на яке припадає 30–40 % його загальної молекулярної маси, та має низьку ізоелектричну точку (pI 5,00); Umod — це кислий мономерний глікопротеїн, глікозилфосфатидилінозитол, він погано забарвлюється кумасі синім і майже не видний при електрофорезі в поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію [4, 10–16].

Мета: оцінити ризик швидкого прогресування ХХН у пацієнтів з ХХН 1–3-ї стадій шляхом визначення uAlb/uUmod та порівняння отриманих результатів із рШКФ та ІЧ цих пацієнтів.

Таблиця 1

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012: Прогноз ХХН на підставі рШКФ і альбуминурії				Категорії персистуючої альбумінурії		
				A1	A2	A3
				Нормальна або незначно підвищена	Помірно підвищена	Різко підвищена
				< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль
Категорії рШКФ (мл/хв/1,73 м²)	C1	Нормальна або висока	≥ 90	Низький ризик*	Помірний ризик	Високий ризик
	C2	Незначно знижена	60–89	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	C3a	Помірно знижена	45–59	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
	C3b	Суттєво знижена	30–44	Високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C4	Різко знижена	15–29	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C5	Ниркова недостатність	< 15	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

Примітка: * — за відсутності інших маркерів пошкодження нирок або ХХН [1, 4].

Таблиця 2. Рівняння CKD-EPI, 2009 р. (модифікація від 2011 р.)

Раса	Стать	SCr, мг/100 мл	Формула
Темношкірі	Жіноча	≤ 0,7	$167 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}7)^{-0{,}328}$
	Жіноча	> 0,7	$167 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}7)^{-1{,}21}$
	Чоловіча	≤ 0,9	$164 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}9)^{-0{,}412}$
	Чоловіча	> 0,9	$164 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}9)^{-1{,}21}$
Азіати	Жіноча	≤ 0,7	$151 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}7)^{-0{,}328}$
	Жіноча	> 0,7	$151 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}7)^{-1{,}21}$
	Чоловіча	≤ 0,9	$149 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}9)^{-0{,}412}$
	Чоловіча	> 0,9	$149 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}9)^{-1{,}21}$
Іспаноамериканці та індіанці	Жіноча	≤ 0,7	$145 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}7)^{-0{,}328}$
	Жіноча	> 0,7	$145 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}7)^{-1{,}21}$
	Чоловіча	≤ 0,9	$143 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}9)^{-0{,}412}$
	Чоловіча	> 0,9	$143 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}9)^{-1{,}21}$
Білі та інші	Жіноча	≤ 0,7	$144 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}7)^{-0{,}328}$
	Жіноча	> 0,7	$144 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}7)^{-1{,}21}$
	Чоловіча	≤ 0,9	$141 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}9)^{-0{,}412}$
	Чоловіча	> 0,9	$141 \times (0{,}993)^{Вік} \times Cr/0{,}9)^{-1{,}21}$

Примітка: SCr — концентрація креатиніну в сироватці крові; SCr, мг/100 мл = SCr (мкмоль/л) × 0,0113 [1, 4].

Матеріали та методи

У період з листопада 2021 року по лютий 2023 року у ТОВ «ВЕТА-ПЛЮС», ТОВ «Нефрологічна клініка професора Д. Іванова» та КДЦ Броварської багатопрофільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, було проведено відкрите проспективне рандомізоване когортне дослідження ROLUNT (uROmoduLin, UbiquinoNe, glutaThione), у якому взяли участь 123 пацієнти.

Пацієнтів було поділено на 3 групи: 1-ша група (n = 46) — пацієнти з ХХН 1–3-ї ст., які мали ІЧ ≤ 2, 2-га група (n = 45) — пацієнти з ХХН 1–3-ї ст., які мали ІЧ ≥ 3, і 3-тя група (n = 32) — пацієнти без факторів ризику ХХН і без ознак пошкодження нирок.

Середній вік пацієнтів становив 49–50 р., чоловіків 44 (35,77 %), жінок 79 (64,23 %). За віком і статтю всі групи не мали статистично значимих відмінностей.

У структурі ХХН переважали: тубулоінтерстиціальний нефрит невстановленої етіології — 27 пацієнтів (29,67 %), гіпертензивна нефропатія — 22 пацієнти (24,17 %), діабетична нефропатія була у 16 пацієнтів (17,58 %), 12 пацієнтів із сечокам'яною хворобою (13,19 %), пацієнти з хронічною інфекцією сечовивідних шляхів — 10 (10,99 %), подагрична нефропатія — 2 (2,2 %), 1 пацієнт з полікістозом нирок (1,1 %), хронічний гломерулонефрит — 1 (1,1 %).

У групу контролю входили 32 пацієнти віком від 22 до 45 років без факторів ризику ХХН і без ознак пошкодження нирок з рівнем uUmod від 27,3 до 33,3 мг/л (середнє значення 30,4 мг/л). Нами вперше отримані значення співвідношення uAlb/uUmod у здорових людей. Діапазон коливань у них становить 0,34–0,94.

Критеріями включення хворих у дослідження ROLUNT були: наявність результатів лабораторно-інструментальних досліджень, вік від 18 до 64 років, згода пацієнта на участь у дослідженні, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критеріями виключення з дослідження ROLUNT були відмова пацієнта, психічні розлади, декомпенсація хронічних захворювань, гострі невідкладні стани, тяжкі захворювання печінки, онкологія.

Усі пацієнти власноруч підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, усі дані дослідження були знеособлені.

Діагноз ХХН встановлювали згідно з рекомендаціями Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США, критеріїв KDIGO 2012 року та відповідно до наказу МОЗ України № 593 від 02.12.2004 року (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012) [1, 4].

Усі пацієнти обстежені лабораторно. Загальноклінічні та біохімічні лабораторні дослідження виконувалися в лабораторії ТОВ «ВЕТА-ПЛЮС» на автоматизованому біохімічному аналізаторі XL 180 (Erba diagnostics Mannheim) за стандартною методикою, на підставі ліцензії МОЗ на медичну практику № 637 від 01.10.2015 р.

Забір крові для дослідження проводився натщесерце о 9-й годині ранку, забір сечі і доправлення в лабораторію здійснювалися пацієнтами самостійно, згідно із загальноприйнятими вимогами.

Нами визначено у пацієнтів на першому етапі дослідження наступні показники: uUmod, uAlb, ІЧ, рШКФ за формулою CKD-EPI (табл. 3).

У всіх пацієнтів було визначено індекс коморбідності Чарлсона (ІЧ). ІЧ запропонований для оцінки віддаленого прогнозу коморбідних хворих у 1987 році вченим M.E. Charlson. Цей індекс оцінює в балах (від 0 до 40) наявні супутні захворювання, а також додається один бал на кожні десять років життя, якщо пацієнт старше 40 років (тобто 50 років — 1 бал, 60 років — 2 бали і т.д.). За ІЧ можна визначити летальність пацієнтів, яка за відсутності коморбідності становить 12 %, при 1–2 балах — 26 %; при 3–4 балах — 52 %, а при сумі понад 5 балів — 85 % [1, 17].

рШКФ оцінювали за допомогою формули конвертації рівня sCrea CKD-EPI [1] (табл. 2).

Методика визначення рівня uUmod наступна. Зразки сечі (середня порція), зібраної вранці, відразу після отримання розподіляли в пробірки (1,5 мл). Усі зразки сечі зберігалися при температурі –20°С. uUmod вимірювали за допомогою комерційно доступного набору для імуноферментного аналізу (ELISA, OriGene Technologies GmbH, Герфорд, Німеччина). Надані виробником характеристики ІФА: назва — високочутливий сендвіч-набір ELISA для кількісного визначення uUmod людини (Human Uromodulin/umod ELISA Kit); 96 лунок зі стріпами; чутливість < 10 пг/мл; діапазон виявлення 312–20 000 пг/мл; при 4 °С зберігання протягом 6 місяців, при –20 °С — протягом 12 місяців. Рівень uUmod вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм і еталонній довжині хвилі 620 нм. Дослідження проводилось на імуноферментному аналізаторі RT-6100 (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., КНР) [1, 4].

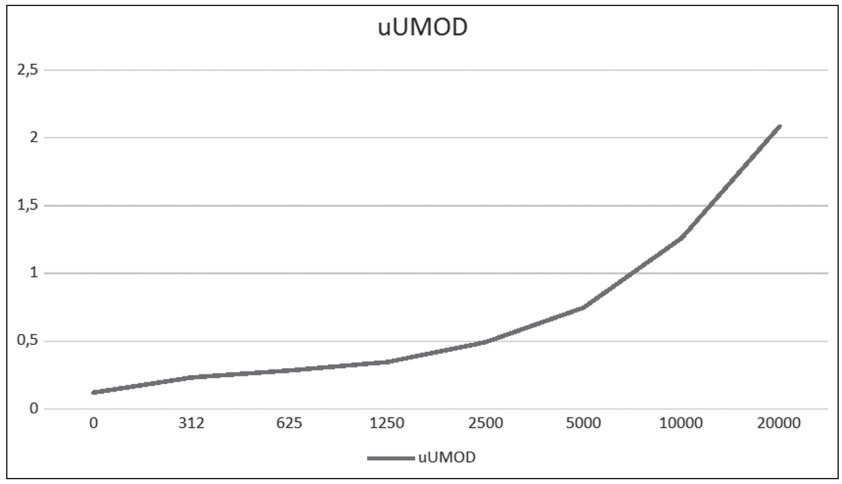


Рисунок 1. Стандартна крива uUmod [1]

Калібрована крива відповідає діапазону та нормам виробника цього реактиву та наведеному ним прикладу стандартної кривої, яка входила до реактиву Human Uromodulin/umod ELISA Kit (EA102492) [1, 4]. Приклад стандартної кривої подано на рис. 1.

Для оцінки розподілу даних (n = < 50) використовувався тест Шапіро — Вілка. Дані з нормальним розподілом були наведені як середнє ± стандартне відхилення (дані подані як M ± SD), з ненормальним — як медіана та нижній і верхній квартилі (дані подані як $Me(Q_2)$ (Q_1, Q_3)).

Кореляцію Пірсона використовували для оцінки зв'язку на початковому етапі. Лінійну регресію проводили із залежною змінною та незалежними змінними. Кореляційний аналіз і аналіз множинної регресії проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). P-значення < 0,05 вважалося статистично значущим.

Математичний аналіз і статистична обробка результатів здійснювались за допомогою Microsoft Excel 2010 на ПК, Kingdom Statistic.

Дослідження було схвалене комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

При проведенні дослідження ROLUNT дотримувались правил безпеки для збереження життя, здоров'я і прав пацієнтів, морально-етичних норм і канонів людської гідності згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.)), основних положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Етичного кодексу вченого України (2009) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012) [1].

Результати

На другому етапі дослідження зроблена статистична обробка результатів. Результати дослідження показали, що статистично значущою (p < 0,05) є лінійна регресія між показниками uAlb/uUmod і рШКФ в 1-й і 2-й групах (табл. 4).

Результати кореляції Пірсона показали, що в 1-й групі існує слабка зворотна залежність між рШКФ та uAlb/uUmod (r(44) = –0,295, p = 0,046), а в 2-й групі — середня зворотна залежність між рШКФ та uAlb/uUmod (r(43) = –0,32, p = 0,032) (рис. 2, 3, табл. 4).

У 1-й групі між uAlb/uUmod і рШКФ R дорівнює –0,2953 — існує слабка обернена залежність (збільшення uAlb/uUmod на 1 — значення рШКФ зменшується на 7,4352 (b_1 = –7,4352 CI [–14,743, –0,1274])) (рис. 4). R2 — 0,08722 (означає, що 8,7 % мінливості рШКФ пояснюється uAlb/uUmod).

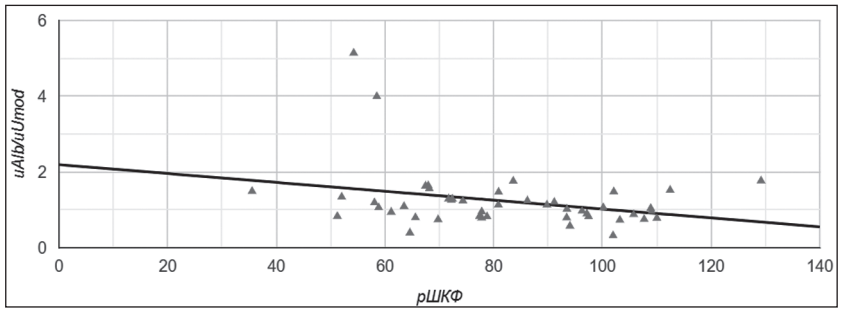


Рисунок 2. Кореляція між uAlb/uUmod і рШКФ (1-ша група)

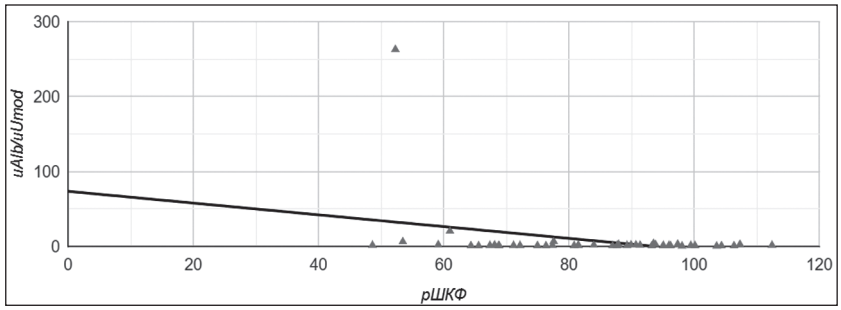


Рисунок 3. Кореляція між uAlb/uUmod і рШКФ (2-га група)

Таблиця 3. Показники обстеження пацієнтів на початку дослідження

Показники	Група 1 (n = 46)	Група 2 (n = 45)	Група 3 (n = 32)
uAlb/uUmod	1,06 (0,82, 1,34)	1,318 (1,04, 1,89)	0,52 (0,436, 0,6105)
ІЧ	1 (0, 2)	2 (1, 2)	0 (0, 0)
рШКФ	82,04 ± 20,23	83,55 ± 15,92	105,25 ± 13,29

Примітка: дані наведені як M ± SD при нормальному розподілі або як Q2(Q1, Q3) при ненормальному розподілі.

Таблиця 4. Лінійна регресія на початку дослідження (n = 123)

Показники	uAlb/uUmod		
	Група 1 (n = 46)	Група 2 (n = 45)	Група 3 (n = 32)
ІЧ	0,1392 (p = 0,3562)	0,09944 (p = 0,5158)	–
рШКФ	–0,2953 (p = 0,0463)	–0,3205 (p = 0,03185)	1,1554 (p = 0,3956)

Примітка: дані наведені як R (p).

У 2-й групі між uAlb/uUmod і рШКФ R дорівнює –0,3205 — існує слабка обернена залежність (збільшення uAlb/uUmod на 1 — значення рШКФ зменшується на 0,1308 (b_1 = –0,1308 CI [–0,2497, –0,0119])) (рис. 5). R2 — 0,1027 (означає, що 10,3 % мінливості рШКФ пояснюється uAlb/uUmod).

Спосіб підтверджується наступними прикладами.

Приклад 1. Хворий Н., 60 років. Діагноз: ХХН 1-ї ст. (рШКФ 99,5 мл/хв/1,73 м^2), інтерстиціальний нефрит. uAlb/uUmod на час першого візиту до клініки становило 1,25. ІЧ = 2. Через півроку спостереження рШКФ пацієнтки становила 78,04 мл/хв/1,73 м^2 [4].

Приклад 2. Хвора С., 62 роки. Діагноз: ХХН 3-ї ст. (ШКФ 51,23 мл/хв/1,73 м^2), подагрична нефропатія. uAlb/uUmod на час першого візиту до клініки становило 0,83. ІЧ = 3. Через півроку спостереження рШКФ пацієнта становила 60,72 мл/хв/1,73 м^2 [4].

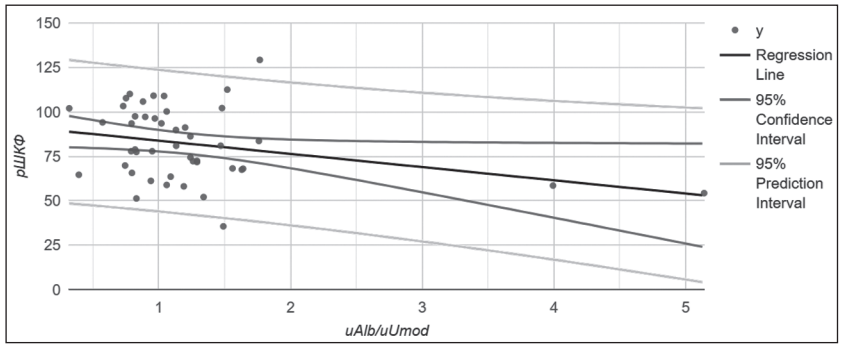


Рисунок 4. Кореляція між uAlb/uUmod і рШКФ (1-ша група)

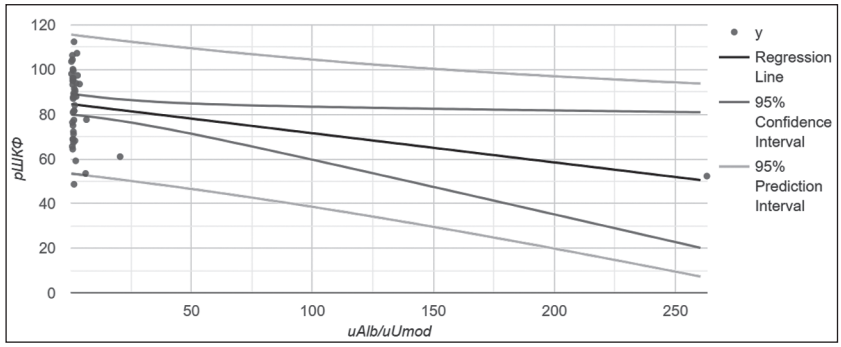


Рисунок 5. Кореляція між uAlb/uUmod і рШКФ

Як ми бачимо, у першому випадку при значенні uAlb/uUmod > 0,94 спостерігається швидке прогресування ХХН, зниження рШКФ більше ніж 5 мл/хв/1,73 м^2 за рік, у другому випадку значення uAlb/uUmod < 0,94 — швидке прогресування ХХН відсутнє.

Обговорення

На сьогодні розроблено кілька способів діагностики та прогнозування швидкого прогресування ХХН на підставі визначення морфологічних факторів та метаболічного статусу. Але ці дослідження, як правило, досить складні у виконанні і потребують застосування дорогого обладнання і розхідних матеріалів.

Наприклад, є спосіб прогнозування швидкого зниження функції нирок при цукровому діабеті (пат. 20170115310A1, US) [4, 18] на основі комплексного обстеження пацієнтів з цукровим діабетом з визначенням понад 200 біомаркерів та створення математичної моделі оцінки ризику прогресування ХХН. Спосіб включає лабораторне дослідження понад 200 біомаркерів у пацієнтів з цукровим діабетом та наступною статистичною обробкою результатів. Прийняття прогностичного рішення відбувається в декілька етапів. Однак цей спосіб діагностики є багатокомпонентним, фінансово затратним, складним і незручним та стосується лише прогнозування ризику швидкого прогресування ХХН у пацієнтів з цукровим діабетом [4, 18].

Також є спосіб оцінки прогресування ХХН у пацієнтів з 1–3-ю ст. ХХН (пат. 124884, UA) [4, 19], який відрізняється тим, що додатково визначають зміну концентрації сечової кислоти сироватки крові на фоні водно-сольового навантаження 0,5% розчином натрію хлориду із розрахунку 0,5 % від маси тіла і в разі її збільшення або ж зниження менше ніж на 5 ммоль/л прогнозують вищий ризик прогресування ХХН, що супроводжується зниженням рШКФ. Є деякі недоліки цього способу, зокрема його трудомісткість. Пацієнт має отримати водно-сольове навантаження 0,5% розчином натрію хлориду із розрахунку 0,5 % від маси його тіла, що, по-перше, може негативно вплинути на стан його здоров'я, а по-друге, значна кількість пацієнтів з ХХН мають протипоказання до водно-сольового навантаження через ризик набряків, і, по-третє, цей спосіб можна застосовувати лише у пацієнтів з ХХН 1–3-ї ст., але рання діагностика швидкого прогресування ХХН актуальна, наприклад, і для пацієнтів з ХХН 4-ї ст. [4, 19].

Найбільш близьким аналогом є спосіб ранньої діагностики швидкого прогресування ХХН у хворих на первинний гломерулонефрит (пат. 146363 UA) [4, 20], що включає лабораторно-клінічні дослідження та визначення рШКФ і додаткове дослідження концентрації сечової кислоти сироватки крові під час першого візиту пацієнта; на основі цих даних діагностують прогресування ХХН у пацієнтів з первинним гломерулонефритом. Однак недоліками цього способу є наступне: підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові може бути пов'язане з іншими метаболічними процесами в організмі, і тому вона не є високоспецифічним маркером швидкого прогресування ХХН. Також цей спосіб може бути застосований для ранньої діагностики швидкого прогресування ХХН лише у випадку первинного гломерулонефриту [4, 20].

Висновки

При значенні uAlb/uUmod > 0,94 є ризик швидкого прогресування ХХН з коефіцієнтом ймовірності 0,2527. Отже, при значенні uAlb/uUmod пацієнти ма-

ють низький ризик швидкого прогресування, від 0,94 до 5 — помірний ризик і > 5 — високий ризик швидкого прогресування.

Таким чином, у разі значення uAlb/uUmod більше за 0,94 мкг/мл можна прогнозувати швидке прогресування ХХН (зниження ШКФ > 5,0 мл/хв/1,73 м^2/рік). Цей спосіб є високоінформативним маркером швидкого прогресування ХХН (чутливість та специфічність способу становлять > 75 %), що дозволяє вчасно призначити відповідну терапію і таким чином уповільнити швидкість прогресування ХХН. Є потреба в подальших дослідженнях у цьому напрямку для збільшення ефективності прогнозування швидкого прогресування ХХН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи аспіранта кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Екскреція уромодуліну і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції і оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу» у рамках НДР кафедри за темами: «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів з ХХН та гіперурикемією» (2021–2022 рр.), номер державної реєстрації 0121U100446, та «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (2019–2023 рр.), номер 0119U101718.

Внесок авторів. Денова Л.Д. — збір та аналіз інформації, написання статті, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, підготовка рукопису до друку; Іванов Д.Д. — концептуалізація, методологія.

Список літератури

1. Денова Л.Д., Іванов Д.Д. Оцінка індексу резистентності та екскреції уромодуліну у хворих на додіалізну хронічну хворобу нирок з урахуванням індексу коморбідності. Нирки. 2023. 2(12). 26-41. doi: http://doi.org/10.22141/2307-1257.12.2.2023.403.

2. Денова Л.Д. Значення протеомних досліджень новітніх маркерів ураження нирок у сечі для оцінки перебігу, прогресування та ускладнень у хворих на ХХН. Нирки. 2022. 2(11). 7-20. doi: https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363.

3. Внутрішня медицина: Підручник для студентів закладів вищої медичної освіти III–IV рівня акредитації та лікарів післядипломної освіти на основі рекомендацій доказової медицини. За ред. В.М. Коваленка. Укл.: Н.М. Шуба, О.Г. Несукай, О.П. Борткевич. 3-тє вид., переробл. і доповн. К.: Моріон, 2019. 960 с. + 8 с. кол. вкл.

4. Спосіб оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок: пат. 155375 на корисну модель Україна, № и 2023 04234. Л.Д. Денова, Д.Д. Іванов; заявл. 07.09.2023; опубл. 21.02.2024. Бюл. № 8/2024. (Особистий внесок: патентний пошук, участь у розробленні дизайну дослідження, виконання всіх етапів дослідження, аналіз даних, оформлення заявки.)

5. Vasquez-Rios G, Katz R, Levitan EB, Cushman M, Parikh CR, Kimmel PL, et al. Urinary Biomarkers of Kidney Tubule Health and Mortality in Persons with CKD and Diabetes Mellitus. Kidney360. 2023 Sep 1;4(9):e1257-e1264. doi: 10.34067/KID.0000000000000226. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37533144; PMCID: PMC10547219.

6. Seegmiller JC, Bachmann LM. Urine Albumin Measurements in Clinical Diagnostics. Clin Chem. 2024 Feb 7;70(2):382-391. doi: 10.1093/clinchem/hvad174. PMID: 38321881.

7. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Coresh J, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis: An Individual Participant-Based Meta-analysis. Ann Intern Med. 2020 Sep 15;173(6):426-435. doi: 10.7326/M20-0529. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32658569; PMCID: PMC7780415.

8. Kouri TT, Hofmann W, Falbo R, Oyaert M, Schubert S, Gertsen JB, et al.; Task and Finish Group for Urinalysis (TFG-U), European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). The EFLM European Urinalysis Guideline 2023. Clin Chem Lab Med. 2024 Jun 5;62(9):1653-1786. doi: 10.1515/cclm-2024-0070. PMID: 38534005.

9. Srivastava A, Amodu A, Liu J, Verma A, Mothi SS, Palsson R, et al. The Associations of Urine Albumin-Protein Ratio with Histopathologic Lesions and Clinicopathologic Diagnoses in Individuals with Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2024 Apr;83(4):557-560. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.08.012. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37827424.

10. Денова Л.Д. Уромодулін як потенційний кандидат-маркер для прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок. Нирки. 2021. 4(10). 71-77. doi: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898.

11. Takata T, Isomoto H. The Versatile Role of Uromodulin in Renal Homeostasis and Its Relevance in Chronic Kidney Disease. Intern Med. 2024 Jan 1;63(1):17-23. doi: 10.2169/internalmedicine.1342-22. Epub 2023 Jan 15. PMID: 36642527; PMCID: PMC10824655.

12. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. Nephrol Dial Transplant. 2020 Jan 1;35(1):33-43. doi: 10.1093/ndt/gfy394. PMID: 30649494; PMCID: PMC8205501.

13. Ikeme JC, Scherzer R, Garimella PS, Hallan SI, Katz R, Estrella MM, et al. The Association of Plasma and Urine Uromodulin With Cardiovascular Disease in Persons With Hypertension and CKD. Am J Kidney Dis. 2024 Jul 19:S0272-6386(24)00873-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.05.012. Epub ahead of print. PMID: 39033957.

14. Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Pella E, Sarafidis PA, Ortiz A. Uromodulin biology. Nephrol Dial Transplant. 2024 Jun 28;39(7):1073-1087. doi: 10.1093/ndt/gfae008. PMID: 38211973; PMCID: PMC11210992.

15. Bullen AL, Vaingankar S, Madero M, Lopez Gil S, Macedo E, Ix JH, et al. Urine Uromodulin, Kidney Tubulointerstitial Fibrosis, and Furosemide Response. Nephron. 2024;148(7):443-447. doi: 10.1159/000534578. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38043509; PMCID: PMC11216347.

16. Melchinger H, Calderon-Gutierrez F, Obeid W, Xu L, Shaw MM, Luciano RL, et al. Urine Uromodulin as a Biomarker of Kidney Tubulointerstitial Fibrosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Sep;17(9):1284-1292. doi: 10.2215/CJN.04360422. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35948365; PMCID: PMC9625093.

17. Lim AKH, Kerr PG. Creatinine-Based Definition of Kidney Disease in the Charlson Comorbidity Index May Underestimate Prognosis in Males Compared to an Estimated Glomerular Filtration Rate Definition. J Clin Med. 2024 Feb 9;13(4):1007. doi: 10.3390/jcm13041007. PMID: 38398320; PMCID: PMC10888580.

18. Пат. 20170115310A1 US, МПК G01N 33/6893, G01N 33/50, G06F 19/3431, G01N 33/70. Predicting rapid decline in renal function in diabetes. Colhoun H, Looker H, Mckeigue P, Columbo M, Dunger D, Dalton N, Brosnan MJ, Nogoceke E, Agakov F, Hess S, опубл. 27.04.2017.

19. Пат. 124884 UA, МПК G01N 33/50. Спосіб оцінки прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з I–III стадією ХХН. Савицька Л.М. Опубл. 25.04.2018.

20. Пат. 146363 UA, МПК A61B 10/00, A61P 13/12, G01N 33/48. Спосіб ранньої діагностики швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на первинний гломерулонефрит. Степанова Н.М., Снісар Л.М., Лебідь Л.О., Колесник М.О. Опубл. 17.02.2021.

Отримано/Received 22.09.2024
Рецензовано/Revised 02.11.2024
Прийнято до друку/Accepted 11.11.2024

Information about authors

Lidiia D. Denova, graduate student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com; Ukrainian Association of Nephrologists; ISN International Society of Nephrology; https://orcid.org/0000-0002-5678-5885

Dmytro D. Ivanov, MD, DSc, PhD, Professor, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; Head of the Ukrainian Association of Nephrologists, Head of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, ISN International Society of Nephrology; https://orcid.org/0000-0003-2609-0051

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The article is a fragment of the research work of a postgraduate student of the Department of Nephrology and RRT of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine on the topic "Uromodulin excretion and its clinical and laboratory assessment, importance in early diagnosis, renoprotection and optimization of CKD treatment against the background of molecular stress", within the research project of the department on the topics: "Development of technology for preserving kidney function in patients with CKD and hyperuricemia" (2021–2022), state registration number 0121U100446, and "Studying the impact of hypouricemic therapy in patients with CKD and justification of optimal therapy" (2019–2023), number 0119U101718.

Authors' contribution. *L.D. Denova* — collection and analysis of information, writing the article, searching and processing the professional literature on the topic, preparing the manuscript for publication; *D.D. Ivanov* — conceptualization, methodology.

L.D. Denova[1], D.D. Ivanov[2]
[1]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2]Kyiv, Ukraine

Assessment of the risk of rapid progression of chronic kidney disease

Abstract. Background. All over the world, chronic kidney disease (CKD) is a global problem. Prevention of CKD development, as well as the rapid progression of CKD, are the priority tasks of modern nephrology. A decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) of more than 5 ml/min/1.73 m^2/year is considered rapid progression of CKD. The purpose of the study was to assess the risk of rapid progression of CKD in patients with stage 1–3 CKD by determining urinary albumin (uAlb)/urinary uromodulin (uUmod) ratio and comparing the obtained results with eGFR and the Charlson Comorbidity Index (CCI) in these patients. **Materials and methods.** Patients were divided into 3 groups: group 1 (n = 46) — individuals with stage 1–3 CKD who had a CCI ≤ 2, group 2 (n = 45) — patients with stage 1–3 CKD who had CCI ≥ 3, and group 3 (n = 32) — people without CKD risk factors and without symptoms of kidney damage. **Results.** The results of the study showed that the linear regression between uAlb/uUmod and eGFR in groups 1 and 2 is statistically significant ($p < 0.05$). In the first group, the correlation coefficient (R) between uAlb/uUmod and eGFR is –0.295. In the second group, the correlation coefficient between uAlb/uUmod and eGFR is –0.32 — there is an average inverse relationship. **Conclusions.** If the ratio of uAlb/uUmod is more than 0.94, there is a risk of rapid progression of CKD. There is a need for further research in this direction to increase the effectiveness of predicting the rapid progression of CKD.

Keywords: chronic kidney disease; albumin; uromodulin; glomerular filtration rate; risk of rapid progression of chronic kidney disease

НИРКИ KIDNEYS

Іванов Д.Д.[1], Гоженко А.І.[2], Іванова М.Д.[3]
[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
[2]Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України, м. Київ, Україна
[3]European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy

Функціональний нирковий резерв

Резюме. *Автори презентують монографію, присвячену вивченню функціонального ниркового резерву — важливого показника здатності нирок адаптуватися до зовнішніх реакцій. У книзі розглядаються основні механізми формування функціонального резерву нирок, методи його оцінки та роль у діагностиці і прогнозуванні захворювань нирок. Окрему увагу приділено значенню функціонального резерву у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, гіпертонією, діабетом та іншими коморбідними станами. Монографія стане корисною для нефрологів, науковців та студентів-медиків, які прагнуть поглибити знання про функціональні можливості нирок та оптимізацію лікування пацієнтів із ризиком ниркової недостатності.*

Ключові слова: *функціональний нирковий резерв; хронічна хвороба нирок; проба із навантаженням натрію хлоридом; алгоритм лікування хронічної хвороби нирок*

Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШФК, рШКФ) є загальновизнаним показником оцінки функції нирок і разом із співвідношенням альбумін/креатинін (САК) сечі використовується для прогнозування ризику прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). Разом з тим клініцистам добре відома ситуація, коли при однакових показниках рШКФ, САК, статі, віку і схожих супутніх захворюваннях темпи втрати функції нирок і розвитку термінальної хронічної ниркової недостатності [35] можуть суттєво відрізнятися у кожному конкретному випадку. Чому так? Відповіддю на це питання є різний функціональний нирковий резерв (ФНР), який подібно до потужності двигуна в автомобілі зумовлює різні можливості до подолання життєвих викликів.

ФНР, як і коли його визначати, ФНР при окремих хворобах нирок, чи можна на нього впливати або зберігати — про це наша монографія. Ми узагальнили досвід вивчення ролі функціонального ниркового резерву у здійсненні гомеостатичних функцій нирок та представляємо матеріали власних досліджень із фізіологічного обґрунтування оригінальної методики визначення ФНР. Долучайтесь до застосування визначення ФНР у своїй практиці, це нескладно, проте дуже інформативно.

Адаптивні механізми при пошкодженні нефронів

Якщо в пошкоджених нефронах спостерігається зниження фільтрації, це може бути адаптивною реакцією організму, спрямованою на зменшення функціонального навантаження на канальці. Це допомагає запобігти втратам електролітів та інших важливих речовин через нирки [41].

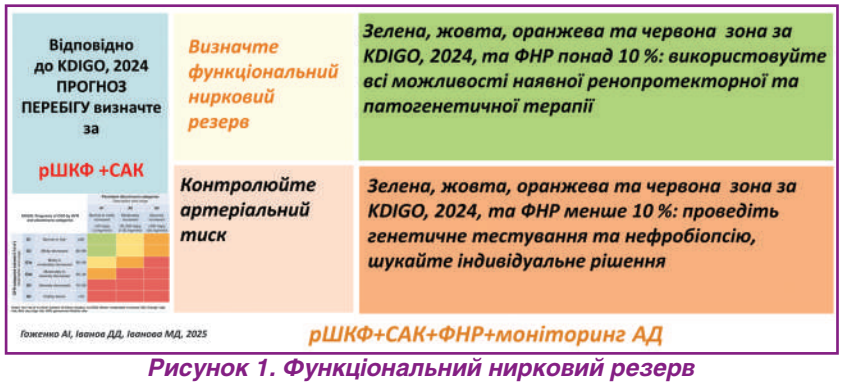


Рисунок 1. Функціональний нирковий резерв

© «Нирки» / «Kidneys» (Počki), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, президент Української асоціації нефрологів, президент Української асоціації дитячих нефрологів, Міжнародне товариство нефрології (ISN), м. Київ, Україна; e-mail: ivanovdd@ukr.net
For correspondence: Dmytro Ivanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Ukrainian Association of Nephrologists, Head of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, International Society of Nephrology (ISN), Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net

Однак, коли компенсаторні механізми неефективні, активується юкстагломерулярний апарат, який стимулює вироблення реніну та активацію РАС, що призводить до звуження ниркових артеріол. Такий механізм допомагає зменшити об'єм фільтрації, але водночас може спричинити азотемію, зниження ниркового кровотоку та навіть ішемію нирок [1, 42].

Переваги методики ФНР

Методика оцінки ФНР є доступною, точною та фізіологічно обґрунтованою. Вона допомагає не тільки виявити функціональні резерви нирок, але й діагностувати ранні стадії хронічної хвороби нирок до розвитку явних симптомів ниркової недостатності.

Крім того, за допомогою ФНР можна визначити ступінь пошкодження проксимальних канальців. Це можливо через аналіз змін у рівнях протеїнурії під час сольової проби. Зростання протеїнурії після навантаження свідчить про більш серйозні пошкодження нефронів.

Оцінка функціонального резерву нирок є важливим інструментом для прогнозування розвитку хронічної хвороби нирок та її прогресування, в тому числі після трансплантації [46, 60]. Застосування цієї методики дозволяє не лише точно оцінити стан нирок, але й надати пацієнтам більш точний і персоналізований прогноз їхнього стану, що є надзвичайно важливим для ефективного лікування.

Функціональний нирковий резерв є важливим показником, що відображає здатність нирок адаптуватися до змін навантаження та підтримувати гомеостаз організму. У пацієнтів з ХХН функція нирок поступово погіршується, що призводить до зменшення ФНР.

Основні результати дослідження показують, що первинні ушкодження при ХХН відбуваються на рівні канальців нефронів або на рівні клубочків. Водно-сольова проба є діагностично значущим інструментом для оцінки не лише кількості функціонуючих нефронів, але й їх функціонального стану. Крім того, важливим висновком стало зменшення екскреції лейкоцитів після навантаження, що свідчить про відсутність активного запального процесу. Водночас збільшення виведення альбумінів та еритроцитів свідчить про можливі пошкодження клубочків нирок.

Дані дослідження підкреслюють важливість ранньої діагностики та моніторингу функції нирок у пацієнтів з хронічними захворюваннями для запобігання розвитку хронічної ниркової недостатності.

Алгоритм терапії на основі рШКФ та ФНР:

— **при гіперфільтрації та нормотензії** рекомендується використання блокаторів РААС на ніч у малих дозах для нормалізації рШКФ;

— **комбінація ІАПФ + БРА** при ШКФ 90–60 мл/хв/м^2 можлива при вираженій протеїнурії, однак потребує ретельного моніторингу рівня калію та креатиніну в крові;

— **при ШКФ менше за 60 мл/хв/м^2** комбінація ІАПФ + БРА заборонена через ризик серйозних ускладнень.

Основні аспекти моніторингу:

— **моніторинг креатиніну та сечовини** кожні два тижні для розрахунку ШКФ;

— терапія ІАПФ/БРА може бути скоригована залежно від динаміки показників функціонального ниркового резерву.

Необхідні подальші дослідження:

— **нормативи ФНР** для різних вікових і статевих груп;

— визначення оптимальних характеристик **водно-сольової проби** для різних вікових груп;

— **оцінка протеїнурії** при активації ФНР та підвищенні ШКФ;

— вивчення **ФНР при різних захворюваннях нирок** для кращої діагностики.

Важливість ФНР:

— ФНР є важливим інструментом для **діагностики** пошкодження нирок і зниження кількості нефронів;

— використання ФНР дозволяє **коригувати терапію** та прогнозувати подальший розвиток ХХН.

Насамкінець зазначимо, що важливо дати відповідь на три важливих питання.

— Чому визначення ФНР є важливим для обґрунтування необхідності/можливості проведення нефропротекторної терапії іРАС та іНЗКТГ2?

Якщо при призначенні іРАС та іНЗКТГ2 знижується рШКФ, то нирки працюють із навантаженням в режимі гіперфільтрації. За відсутності зниження рШКФ можна говорити, що нирки працюють на межі своїх можливостей, іРАС та іНЗКТГ2 для нирок не мають практичного значення, а можливість їх призначення визначається лише показаннями з боку серцево-судинної системи або наявністю діабету.

— Чому для визначення ФНР доцільно використовувати саме пробу із водно-сольовим навантаженням?

Перша гомеостатична регуляція нирок в онтогенезі, як і перша реакція нирок на підвищення артеріального тиску, — виведення натрію. Тому саме навантаження натрієм обґрунтовує визначення ниркового резерву.

— Якщо ФНР відсутній та немає ниркових показань для призначення нефропротекції іРАС та іНЗКТГ2, то що можна запропонувати для збереження залишкової функції нирок та подовження додіалізного часу?

Сучасні нестероїдні АМР не мають прямого впливу на натрій, проте виявляють пряму антисклеротичну дію, тому під контролем приросту калію їх призначення доцільне. Можливо, перспективними є також агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1).

Практичні поради лікарю

Моніторинг функції нирок:

— проводити регулярні аналізи сечі на альбумінурію та за методом Нечипоренка для оцінки кількості лейкоцитів, еритроцитів та інших клітинних елементів;

— використовувати водно-сольову пробу для оцінки здатності нирок до компенсації навантажень та оцінки функціонального ниркового резерву.

Рання діагностика та профілактика:

— раннє виявлення змін у роботі нирок у пацієнтів із ХХН дозволить запобігти розвитку хронічної ниркової недостатності;

— звертати увагу на збільшення екскреції еритроцитів як індикатор пошкодження клубочків.

Індивідуальний підхід до лікування:

— оцінювати стан кожного пацієнта з урахуванням змін в іонорегулюючій функції нирок, особливо під час застосування водно-сольового навантаження;

— коригувати терапевтичні підходи для мінімізації ризиків ушкодження нефронів та прогресування захворювання. ■

D.D. Ivanov[1], A.I. Gozhenko[2], M.D. Ivanova[3]
[1]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
[2]State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[3]European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy

Functional renal reserve

Abstract. The authors present monograph on the functional renal reserve, an important measure of the kidneys' ability to adapt to external reactions. The book examines the main mechanisms of the functional renal reserve formation, methods for its assessment, and role in diagnosing and predicting kidney diseases. Special attention is given to the significance of functional reserve in patients with chronic kidney disease, hypertension, diabetes, and other comorbidities. This monograph will be useful for nephrologists, researchers, and medical students who aim to deepen their knowledge of kidney function and optimize treatment of patients at risk of kidney failure.

Keywords: functional renal reserve; chronic kidney disease; salt loading test; chronic kidney disease treatment algorithm

Даний матеріал є частиною монографії «Функціональний нирковий резерв: клінічне застосування» (автори Д.Д. Іванов, А.І. Гоженко, М.Д. Іванова), ISBN 978-3-98924-063-6, DOI: https://doi.org/10.30890/978-3-98924-063-6.2025
Copyright © Scientific texts, Authors, 2025
Copyright © Drawing up & Design. ScientificWorld-NetAkhatAV, 2025

Видавець:
ScientificWorld-NetAkhatAV
Karlsruhe, 2025

Адреса видавця:
ScientificWorld-NetAkhatAV
Lußstr. 13
76227 Karlsruhe, Germany
e-mail: editor@promonograph.org
site: https://de.promonograph.org

Замовити електронну версію монографії можна за адресою: mmaprofivanov@gmail.com

НИРКИ KIDNEYS

УДК 616.61-036-06:616.379-008.64-053.8:577.16/577.121 *DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.4.2024.481*

Єрохович В.М., Карпенко О.В., Палієнко І.А., Думка І.В., Руденко О.А., Комісаренко Ю.І.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ Україна

Особливості метаболізму вітаміну D при діабетичному ураженні нирок

Резюме. *Проведений аналіз літературних джерел виявив особливості метаболізму вітаміну D при діабетичному ураженні нирок, а також його роль у розвитку ниркових, метаболічних змін, включно з кістково-мінеральними розладами. Вітамін D завдяки своєму впливу на різні фізіологічні процеси через рецептори вітаміну D відіграє ключову роль у регуляції мінерально-кісткового обміну, функціонуванні імунної системи та контролі інших позаскелетних ефектів. У пацієнтів з діабетичним ураженням нирок дефіцит вітаміну D спричиняє порушення гідроксилювання й утворення активного метаболіту (1,25(OH)$_2$D$_3$), що призводить до прогресування ниркових уражень, розвитку протеїнурії та фіброзу. Аналізувалися механізми взаємодії глюкози і вітаміну D на рівні проксимальних канальців нефрона, що підкреслює необхідність подальших досліджень для розробки терапевтичних стратегій корекції дефіциту вітаміну D у пацієнтів з діабетичним ураженням нирок з метою поліпшення їхнього прогнозу.*
Ключові слова: *вітамін D; діабетична хвороба нирок; білок, що зв'язує вітамін D; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу*

Вітамін D вважається одним з найдавніших серед усіх гормонів, спочатку він мав захисну функцію щодо чутливих до ультрафіолету макромолекул, включно з білками, ДНК і РНК, коли ранні форми життя піддавалися впливу сонячного світла для фотосинтезу [1]. Пізніше значення вітаміну D еволюціонувало до підтримки кальцієвого гомеостазу і формування скелета хребетних тварин [2, 3]. На сьогодні вже відомо, що вітамін D відіграє ключову роль у регуляції мінерало-кісткового обміну, функціонуванні імунної системи, а також у контролі інших численних позаскелетних ефектів [4]. Останні дослідження показують вплив вітаміну D на широкий спектр фізіологічних процесів, зокрема на імунну відповідь, серцево-судинну систему, вуглеводний обмін, нейропсихічне здоров'я, апоптоз клітин, регуляцію артеріального тиску тощо [5–9]. Позаскелетний вплив вітаміну D реалізується через його здатність взаємодіяти з рецепторами вітаміну D (VDR) у різних органах і тканинах [10].

1,25(OH)$_2$D$_3$ є активною формою вітаміну D, що відповідає за його біологічну роль шляхом зв'язування з VDR, запускаючи широкий спектр геномних і негеномних сигнальних шляхів [11]. Більша частка вітаміну D виробляється в шкірі (приблизно 80 %), а решта 20 % потрапляє з харчових продуктів. Вітамін D$_2$ може синтезуватися рослинами та грибами з ергостеролу. Вітамін D$_3$ утворюється під дією ультрафіолетового випромінювання в епідермісі ссавців з 7-дегідрохолестерину після термічної ізомеризації. Після зв'язування вітаміну D$_3$ із вітамін-D-зв'язуючим білком (ВДЗБ) цей комплекс транспортується до печінки й гідроксилюється 25-гідроксилазою (CYP2R1) або стерол-27-гідроксилазою (CYP27A1) з утворенням 25(OH)D$_3$, який є основним клінічним показником дефіциту вітаміну D. Потім 25(OH)D$_3$ гідроксилюється 1α-гідроксилазою або в нирках, або в периферичних тканинах, експресуючи CYP27B1, з утворенням активної форми — 1,25(OH)$_2$D$_3$ [12, 13]. Отже, не тільки через наявність VDR у ниркових канальцях, подоцитах, юкстагломерулярному апараті, мезангіальних клітинах, клітинах збірної протоки [14, 15], але й при безпосередній участі в утворенні активного метаболіту вітаміну D будуть спостерігатися неминучі ниркові зміни при D-дефіциті. Патологічний процес може розпоча-

© «Нирки» / «Kidneys» (Počki), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Карпенко Олена В'ячеславівна, к.м.н., доцент кафедри нефрології та урології Інституту післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: karpenko05.12@ukr.net
For correspondence: Olena Karpenko, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute of the Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net
Full list of authors information is available at the end of the article.

Таблиця 1. Короткий перелік ферментів CYP, які беруть участь у метаболізмі вітаміну D (за Galuška D. et al.)

CYP	Локалізація	Назва ферменту	Первинна субстанція	Вторинна субстанція	Кінцевий продукт
CYP2R1	Мікросомальна мембрана	Вітамін-D-25-гідроксилаза	Холекальциферол, ергокальциферол	Ергокальциферол	$25(OH)D_3$
CYP27A1	Мітохондріальна мембрана	Стерол-27-гідроксилаза	Холекальциферол		$25(OH)D_3$
CYP24A1	Мітохондріальна мембрана	Вітамін-D-24-гідроксилаза	$25(OH)D$ $1,25(OH)_2D$		$24,25(OH)_2D_3$ $1,24,25(OH)_3D_3$
CYP27B1	Мітохондріальна мембрана	Холекальциферол	$25(OH)D$		$1,25(OH)_2D_3$

тись на різних етапах гідроксилювання, що відповідає за утворення відповідної форми вітаміну D. У табл. 1 наведені особливості локалізації та ферментативної активності для синтезу кінцевих продуктів.

Проте дефіцит і недостатність вітаміну $25(OH)D_3$ дуже поширені й пов'язані з багатьма патофізіологічними станами, як-от цукровий діабет (ЦД), хронічні хвороби нирок, алергія, автоімунні захворювання, ускладнення вагітності та інші [16]. З огляду на патогенетичні механізми ураження нирок дефіцит вітаміну D може бути раннім маркером прояву синдрому кістково-мінеральних розладів при порушенні ниркових функцій [17].

Недостатній рівень вітаміну $25(OH)D_3$, як уже згадувалося, може призводити до порушення вуглеводного обміну через VDR-залежну дисфункцію β-клітин підшлункової залози та порушення рецепторної відповіді тканин на інсулін. Інсулінорезистентність, дисліпідемія, хронічне запалення, автоімунна агресія провокують розвиток і прогресування ЦД [18]. Діабетичне ураження нирок є однією з найбільш поширених причин хронічної ниркової недостатності та термінальних станів в осіб із ЦД [19]. Патогенез діабетичної хвороби нирок (ДХН) є складним процесом, що включає численні молекулярні й клітинні механізми, такі як гіперглікемія, гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, запалення, оксидативний стрес і фіброз [20]. Активна форма вітаміну D має низку факторів впливу, які можуть модулювати патогенез ДХН, зокрема через його протизапальну, антифіброзну й ангіопротекторну активність [21]. Усе більше доказів свідчить про те, що активація сигнального шляху VDR має різні захисні ефекти на нирки в пацієнтів з діабетичною нефропатією (ДН), включно з антипротеїнуричною дією та захистом від пошкодження подоцитів [22, 23]. Недавні дослідження показали, що вітамін $1,25(OH)_2D_3$ через вплив на VDR може знижувати експресію FOXO1 при ЦД, пригнічуючи залізодефіцитну анемію ($1,25(OH)_2D_3$) в β-клітинах підшлункової залози. Такі результати спонукають до розробки теоретичних основ лікування осіб із ЦД з ризиком розвитку дефіциту вітаміну D і ДН [24].

Отже, нирки є основним органом метаболізму вітаміну D. Унаслідок ДН не тільки порушується метаболізм і утворення активного метаболіту ($1,25(OH)_2D_3$), але й можлива гіперфільтрація в клубочках. Гіперфільтрація та зміна канальцевої реабсобції призводять до протеїнурії і втрати $25(OH)D_3$ разом із ВДЗБ. Відповідно дослідження підтверджують позитивну кореляцію співвідношення альбуміну і креатиніну в сечі зі зниженням основної форми вітаміну D ($25(OH)D_3$) [25]. Різна здатність нирок щодо процесів гідроксилізації та утворення достатньої кількості кальцитріолу може під-

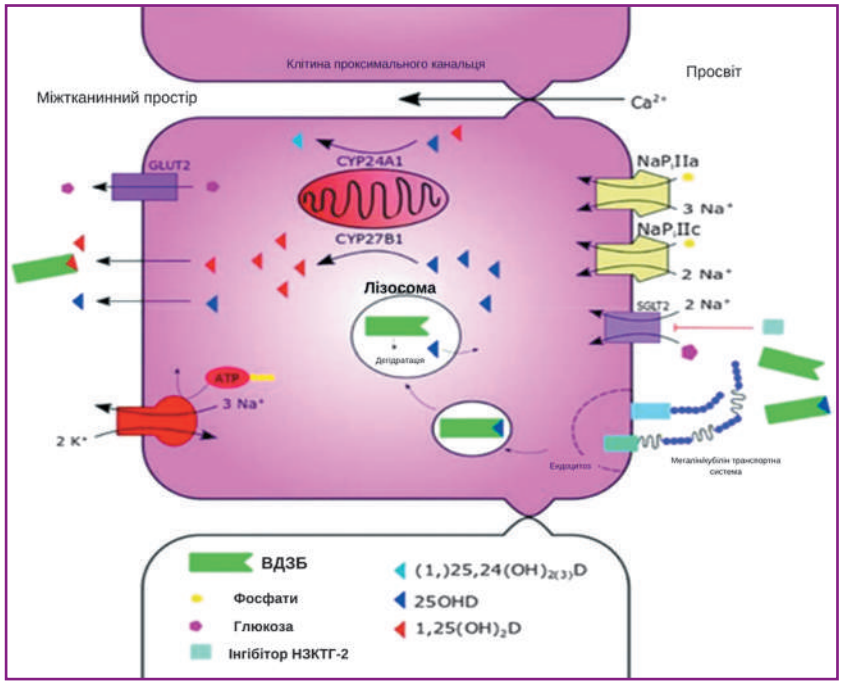


Рисунок 1. Механізми транспортування вітаміну D і глюкози клітинами епітелію проксимальних канальців нефрона

Примітки: NaPi-IIa/c — котранспортер фосфату натрію IIa/c; GLUT2 — транспортер глюкози 2.

тримувати гомеостаз вітаміну D, фосфатів і кальцію, а також є одним з основних патофізіологічних компонентів метаболічних розладів кісткової тканини при ХХН [16].

Діабетичне ураження нирок при тривалій гіперглікемії прогресує швидко, залишаючи біохімічні й клінічні наслідки вітамін-D-дефіцитного стану. Відомо, що глюкоза транспортується до проксимальних тубулярних клітин через натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2). Інгібування НЗКТГ-2 за допомогою інгібіторів НЗКТГ-2 збільшує кількість Na^+ у просвіті канальців, що може посилити резорбцію фосфатів і додатково змінює вісь «паратгормон — вітамін D — FGF23» [26–28]. Особливості транспортних процесів вітаміну D і глюкози в клітинах епітелію проксимальних канальців нефрона зображені на рис. 1.

Деякі автори припускають можливість порушення кісткового метаболізму в разі використання гліфлозинів — інгібіторів НЗКТГ-2 [29]. Інгібування спільного транспорту Na^+ і глюкози може збільшити електрохімічний градієнт для натрію в проксимальному канальці. Надлишок натрію підвищує реабсорбцію фосфату через котранспортери SLC34A1 (NaPi-IIa) і SLC34A3 (NaPi-IIc), а підвищення рівня фосфату індукує експресію FGF23. Як згадувалося вище, FGF23 пригнічує експресію CYP27B1 та індукує експресію CYP24A1. Тому рівень циркулюючого $1,25(OH)_2D_3$ може зменшитися. Нижчі рівні $1,25(OH)_2D_3$ знижують всмоктування кальцію із шлунково-кишкового тракту і таким чином сприяють секреції паратгормону [26]. З іншого боку, недавній метааналіз не виявив підвищеного ризику для перелому кісток при використанні інгібіторів НЗКТГ-2 [28].

Дослідження повідомляють про значне зниження рівня вітаміну D ($25(OH)D_3$) у плазмі крові пацієнта з ДХН через низку механізмів: зменшення кількості функціонуючих нефронів; надмірну експресію CYP24A1, що призводить до підвищеної деградації основного метаболіту вітаміну D; зниження активності CYP27B1 та утворення $1,25(OH)_2D_3$. Отже, втрата із сечею ВДЗВ, мегаліну й кубіліну, необхідних для гомеостазу вітаміну D, призводить до зниження рівнів як $25(OH)D_3$, так і $1,25(OH)_2D_3$, а також розвитку вторинного гіперпаратиреозу [30].

Отже, цей огляд показує, що особливості метаболізму вітаміну D при діабетичному ураженні нирок відіграють ключову роль у прогресуванні ниркових і метаболічних змін, кістково-мінеральних розладів, що потребує подальших досліджень цих ланок і розробки цілеспрямованих терапевтичних втручань для поліпшення прогнозів для пацієнта.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Єрохович В.М., Карпенко О.В. — концептуалізація, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, аналіз інформації, написання статті; Палієнко І.А., Комісаренко Ю.І. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, аналіз інформації, написання статті; Думка І.В. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, написання статті; Руденко О.А. — пошук фахової літератури за темою, підготовка рисунка і таблиці.

Список літератури

1. Bikle DD. Vitamin D: an ancient hormone. Exp Dermatol. 2011 Jan;20(1):7-13. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01202.x. PMID: 21197695.

2. Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. Biochemical Pharmacology. 2020;173:113595. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.07.024.

3. Carlberg C. Vitamin D in the Context of Evolution. Nutrients. 2022;14(15):3018. https://doi.org/10.3390/nu14153018.

4. Silva ICJ, Lazaretti-Castro M. Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update. Archives of Endocrinology and Metabolism. 2022;66(5):748-755. https://doi.org/10.20945/2359-3997000000565.

5. Janubová M, Žitňanová I. The effects of vitamin D on different types of cells. Steroids. 2024;202:109350. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2023.109350.

6. Nardin M, Verdoia M, Nardin S, Cao D, Chiarito M, Kedhi E et al. Vitamin D and Cardiovascular Diseases: From Physiology to Pathophysiology and Outcomes. Biomedicines. 2024;12(4):768. https://doi.org/10.3390/biomedicines12040768

7. Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. Biochemical Pharmacology. 2022;196:114735. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114735.

8. Sîrbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(17):9784. https://doi.org/10.3390/ijms23179784.

9. Roy NM, Al-Harthi L, Sampat N, Al-Mujaini R, Mahadevan S, Al Adawi S et al. Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD. Frontiers in Bioscience (Landmark edition). 2021;26(3):566-611. https://doi.org/10.2741/4908.

10. Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. Nutrients. 2022;14(7):1354. https://doi.org/10.3390/nu14071354.

11. Yang S, Li A, Wang J, Liu J, Han Y, Zhang W, Li YC, Zhang H. Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. Current Medicinal Chemistry. 2018;25(27):3256-3271. https://doi.org/10.2174/0929867325666180214122352.

12. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(5):4642. https://doi.org/10.3390/ijms24054642.

13. Kotsa K, Grammatiki M. The Role of Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus. Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes. 2019. https://doi.org:10.1016/B978-0-12-813822-9.00010-2.

14. Nakhoul N, Thawko T, Farber E, Dahan I, Tadmor H, Nakhoul R et al. The Therapeutic Effect of Active Vitamin D Supplementation in Preventing the Progression of Diabetic Nephropathy in a Diabetic Mouse Model. Journal of Diabetes Research. 2020;7907605. https://doi.org/10.1155/2020/7907605.

15. Lei M, Liu Z, Guo J. The Emerging Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Diabetic Nephropathy. BioMed Research International. 2020;4137268. https://doi.org/10.1155/2020/4137268.

16. Lytvyn Y, Bjornstad P, van Raalte DH, Heerspink HL, Cherney DZI. The New Biology of Diabetic Kidney Disease — Mechanisms and Therapeutic Implications. Endocrine Reviews. 2020;41(2):202-231. https://doi.org/10.1210/endrev/bnz010.

17. Yerokhovych V, Karpenko O, Paliienko I, Kobyliak N, Bobryk M, Shuliarenko L et al. Early diagnosis of mineral and bone disorders in patients with diabetic kidney disease on the background of type 2 diabetes. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2024;20(4):238-243. https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1400.

18. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. Current Diabetes Reports. 2019;19(10):101. https://doi.org/10.1007/s11892-019-1201-y.

19. Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. Endocrine Connections. 2021;10(5): R151-R159. https://doi.org/10.1530/EC-21-0097.

20. Watanabe K, Sato E, Mishima E, Miyazaki M, Tanaka T. What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances. International Journal of Molecular Sciences. 2022;24(1):570. https://doi.org/10.3390/ijms24010570.

21. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. The Role of Vitamin D in Diabetic Nephropathy: A Translational Approach. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(2):807. https://doi.org/10.3390/ijms23020807.

22. Galuška D, Pácal L, Kaňková K. Pathophysiological Implication of Vitamin D in Diabetic Kidney Disease. Kidney & Blood Pressure Research. 2021;46(2):152-161. https://doi.org/10.1159/000514286.

23. Shi L, Xiao C, Zhang Y, Xia Y, Zha H, Zhu J, Song Z. Vitamin D/vitamin D receptor/Atg16L1 axis maintains podocyte autophagy and survival in diabetic kidney disease. Renal Failure. 2022;44(1):694-705. https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2063744.

24. Ding Y, Wu Q. 1,25D/VDR inhibits pancreatic β cell ferroptosis by downregulating FOXO1 expression in diabetes mellitus. Cellular Signalling. 2023;105:110564. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110564.

25. Gao J, Song X, Ou H, Cheng X, Zhang L, Liu C, Dong Y, Wang X. The association between vitamin D and the progression of diabetic nephropathy: insights into potential mechanisms. Frontiers in Medicine. 2024;11:1388074. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1388074.

26. Milder TY, Stocker SL, Samocha-Bonet D, Day RO, Greenfield JR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes-cardiovascular and renal benefits in patients with chronic kidney disease. European Journal of Clinical Pharmacology. 2019;75(11):1481-1490. https://doi.org/10.1007/s00228-019-02732-y.

27. de Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, van Herwaarden AE, de Zeeuw D, Bakker SJL, Heerspink HJL, de Borst MH. Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019;14(1):66-73. https://doi.org/10.2215/CJN.04530418.

28. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. The New England Journal of Medicine. 2019;380(24):2295-2306. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744.

29. Blau JE, Bauman V, Conway EM, Piaggi P, Walter MF, Wright EC et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. JCI Insight. 2018;3(8):e99123. https://doi.org/10.1172/jci.insight.99123.

30. Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics. American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation. 2021;78(4):582-589. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.024.

Отримано/Received 03.11.2024
Рецензовано/Revised 10.12.2024
Прийнято до друку/Accepted 20.12.2024

Information about authors

Olena Karpenko, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-8952-8482

Igor Paliienko, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; http://orcid.org/0000-0001-9939-7316

Irina Dumka, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-6482-985X

Rudenko Oleksandra, student of the I Faculty of Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0009-0004-3132-4689

Iuliia Komisarenko, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-9912-4879

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. *V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko* — conceptualization, search and processing of professional literature on the topic, information analysis, writing the article; *I.A. Paliienko, Iu.I. Komisarenko* — search and processing of professional literature on the topic, information analysis, writing the article; *I.V. Dumka* — search and processing of professional literature on the topic, writing the article; *O.A. Rudenko* — search for professional literature on the topic, preparation of figure and table.

V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko, I.A. Paliienko, I.V. Dumka, O.A. Rudenko, Iu.I. Komisarenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of vitamin D metabolism in diabetic kidney disease

Abstract. The analysis of literature revealed the peculiarities of vitamin D metabolism in diabetic kidney damage, as well as its role in the development of renal, metabolic changes, including bone and mineral disorders. Vitamin D, due to its influence on various physiological processes through vitamin D receptors, plays a key role in the regulation of mineral and bone metabolism, the functioning of the immune system and the control of other extraskeletal effects. In patients with diabetic kidney damage, vitamin D deficiency causes impaired hydroxylation and the formation of an active metabolite ($1,25(OH)_2D_3$), which leads to the progression of kidney damage, the development of proteinuria and fibrosis. The mechanisms of glucose and vitamin D interaction at the level of the proximal tubules were analyzed, which emphasizes the need for further research to develop therapeutic strategies for correcting vitamin D deficiency in patients with diabetic kidney damage in order to improve their prognosis.

Keywords: vitamin D; diabetic kidney disease; vitamin D binding protein; sodium-dependent glucose cotransporter-2 inhibitors

НИРКИ KIDNEYS

DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.4.2024.482

Alma Dhiani Paramita[1], Fiqih Faizara Ustadi[1], Jennifer Susanto[1], Moch. Afrizal Ansori[1], Eighty Mardiyan Kurniawati[2], Tri Hastono Setyo Hadi[2]
[1]Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia
[2]RSUD Dr. Soetomo, Indonesia

Effectiveness of bulking agents in managing stress and mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis

Abstract. *Stress urinary incontinence and stress-predominant mixed urinary incontinence are prevalent conditions that significantly impair quality of life, particularly among women. Urethral bulking agents have emerged as a non-surgical treatment option for patients who are hesitant to undergo surgical interventions. The aim of this systematic review and meta-analysis is to evaluate the efficacy and safety of various urethral bulking agents, specifically Bulkamid, Macroplastique, and Urolastic, in treating stress urinary incontinence and stress-predominant mixed urinary incontinence. The review encompasses 15 studies, including randomized controlled trials and cohort studies, with a total of 1,120 patients. The analysis focuses on cure and improvement rates, complications, and the risk of bias associated with the included studies. The findings indicate that bulking agents demonstrate cure and improvement rates ranging from 70 to 80 %, with a pooled average of 75 %. Subgroup analyses reveal cure rates of 76 % for Bulkamid, 73 % for Urolastic, and 77 % for Macroplastique. Despite significant statistical heterogeneity, particularly for Bulkamid and Urolastic, the results suggest that these agents can serve as effective non-surgical options. The outcomes appear consistent across all continents included in this study, reinforcing their potential as reliable alternative globally. However, the review highlights the necessity for well-designed randomized controlled trials to further assess the long-term efficacy and safety of these treatments, ultimately aiming to optimize patient outcomes.*
Keywords: *stress urinary incontinence; mixed urinary incontinence; urethral bulking agents; efficacy; safety; cure rates*

Introduction

Stress urinary incontinence (SUI), characterized by the involuntary leakage of urine during activities such as physical exertions, coughing, sneezing, or laughing, stands as the most prevalent type of incontinence (48 %) [1]. It affects millions of people globally, with approximately 1 in 3 women experiencing symptoms during their lives. This condition occurs when the closure mechanism is unable to handle the sudden increase in bladder pressure, leading to urine leakage through the urethra. Contributing factors include weakened pelvic muscle, thinning of mucous membranes due to postmenopausal estrogen deficiency, and relaxation of urethral ligaments [2].

Studies indicate that SUI significantly impairs people's quality of life, causing emotional distress, social limitations, and a lower quality of life. Up to 70 % of people with SUI avoid social activities such as family gatherings or outings with friends due to fear of leakage, highlighting the condition's significant impact [3].

SUI has various treatment options, ranging from surgical procedures to behavioral therapy and pelvic floor exercise. Among these options, urethral bulking agents has been a less invasive choice for individuals preferring conservative management. Urethral bulking is an FDA-approved treatment for adult women with stress urinary incontinence caused by intrinsic sphincter deficiency. The procedure involves injecting a bulking agent either transurethrally or periurethrally to enhance the urethral closure mechanism, improving urinary control [4]. This therapy has been used for nearly a century, involves injection of bulking agents into

© «Нирки» / «Kidneys» (Počki), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

For correspondence: Alma Dhiani Paramita, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia; e-mail: alma.dhiani.paramita-2020@fk.unair.ac.id
Full list of authors' information is available at the end of the article.

the submucosal tissues of the urethra, facilitating the restoration of proper closure [5]. SUI is primarily a structural and sphincter-related issue, tissue bulking can offer significant relief by restoring the mucosal seal mechanism. The introduction of injectable bulking agents has provided an additional treatment option for SUI. These agents are favored for their simple outpatient application and favorable safety profile, even for patients with severe health conditions. The most common side effects include pain during injection, and immediate post-procedure complications such as urinary retention and voiding dysfunction, which can be managed with intermittent self-catheterization [6].

Increasingly, women are choosing to have urethral bulking injections as a treatment for SUI. This decision is influenced by patient preference, developments in technology, and the comparative advantages over other treatments. Patients often prefer therapies that disrupt less of their daily routine, which makes urethral bulking agents appealing because they have shorter recovery times and are less invasive. Additionally, technological advancements have led to the development of bulking agents that offer improved efficacy and safety. However, urethral bulking agents should not be seen as a replacement for mid-urethral slings (MUS) in the treatment of female SUI. Instead, they should be regarded as a legitimate alternative for specific subgroups of women with SUI, including elderly patients, those with significant comorbidities who require a low-risk procedure, and younger women who may be considering pregnancy [7].

However, ongoing discussions among the medical community persist about the efficacy and safety of urethral bulking agents, despite their various advantages. The primary topics of discussion include the effects in therapies, variability in patient responses, and risk of adverse events associated with certain agents. Concerns have been raised about how long bulking agents relieve symptoms and the risk associated with the materials used [8]. A study by Lemmon indicates that performing peri-urethral bulking alongside pelvic floor repair results in improved urinary symptoms, with outcomes comparable to those of bulking procedures for SUI alone. Our findings also support that combining bulking with pelvic floor repair is a safe procedure, with transient voiding dysfunction being the most common side effect, which can typically be managed with standard conservative treatments [9]. Furthermore, ongoing discussion addresses the effectiveness of therapy over the long term, the differences in how patients react to different agents, and the occurrence of specific adverse effects such as infections or allergic response [10].

Evidence-based guidance is crucial to assist patients in receiving suitable and effective treatments while reducing risks and complications. Evidence-based methods guarantee the general quality score, safety of the patients, and efficacy of the therapy.Therefore to address this need, we carried out a systematic review and meta analysis. Our study compared the efficacy and safety of various periurethral bulking agent therapies like Macroplastique, Bulkamid, and Urolastic for patients with stress urinary incontinence or mixed urinary incontinence (MUI) with predominant stress. To provide medical experts with useful information on the long-term effects and efficacy of various bulking agents, which will facilitate decision-making and optimize treatment plans to improve patient outcomes and standard of care.

Literature review

Brosche conducted a study on the use of Bulkamid in women with SUI [11]. Their findings indicated high patient satisfaction, with the primary advantage being the ease of administration and shorter recovery periods compared to surgical alternatives. Similarly, Tan introduced MUS, which provided a point of comparison between surgical options and non-surgical treatments like bulking agents. While MUS demonstrated long-term efficacy, the study highlighted the need for non-invasive alternatives such as bulking agents, especially for patients with contraindications for surgery [12].

Fleischmann focused on the use periurethral bulking agents in elderly women who had failed previous sling surgeries [13]. Their analysis showed that bulking agents could serve as a second-line treatment with moderate success rates and manageable complications. Sebesta compared Macroplastique to other agents in a retrospective short study [14]. They supported Macroplastique as a durable solution with fewer complications, though they also acknowledged that follow-up injections were sometimes necessary to maintain efficacy.

In a different approach [5] conducted a randomized controlled trial (RCT) to evaluate the long-term outcomes of Urolastic in treating mixed urinary incontinence. While effective for up to two years post-injection, their study observed a decline in efficacy beyond that period, underscoring the potential need for additional treatments [15] reviewed novel bulking agents, including autologous fat and platelet-rich plasma (PRP). Though still experimental, these agents showed promising results in initial trials and may represent future directions in bulking agent therapy.

Lemmon examined complication rates across different bulking agents, finding that Bulkamid had the lowest rate of complications [9]. In contrast, collagen-based agents were associated with a higher risk of allergic reactions, pointing to the importance of selecting the most appropriate material based on the patient's medical history. Lord added to the discussion by exploring the cost-effectiveness of urethral bulking agents versus surgical options. While bulking agents often require repeat procedures, their analysis showed that they can be more cost-effective in the short term due to reduced hospitalization and quicker recovery times [16].

Patient-reported outcomes also play a significant role in evaluating treatment option. Serati studied how urethral bulking agents impacted quality of life [17]. Their findings indicated that patients who received Bulkamid reported the highest levels of satisfaction and were most likely to recommend the procedure to others. Lastly, a Cochrane review by [18] provided a comprehensive analysis of various interventions for treating SUI. The review concluded that while bulking agents may not be as effective as surgical options, they remain a valuable alternative for patients who prefer non-invasive treatments or who are not ideal candidates for surgery.

Methods

The research protocol was registered in PROSPERO and conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 guidelines. Meta-analysis was performed using R-Studio, ensuring methodological rigor and reliability.

Eligibility criteria

Our analysis encompassed studies examining the effectiveness (both subjective and objective) of various urethral bulking agents in treating female stress urinary incontinence or mixed urinary incontinence with a predominant stress component, regardless of prior surgery. We considered RCTs as well as observational prospective or retrospective cohort studies to be appropriate epidemiological designs. Excluded from our review were review articles, case reports, commentaries, editorials, and meeting abstracts. Additionally, we limited inclusion to studies published in English within the past 10 years.

Source

We utilized PubMed, Cochrane, Springer, Scopus, and ClinicalTrials.gov as the search engines for accessing study resources.

Search strategy

The literature search involved using the terms either separately or in combination, as follows:

a) "bulking agent" or "bulking agents"; and

b) "periurethral injection" or "transurethral injection"; and

c) "stress urinary incontinence" or " due to persistent stress urinary incontinence" or "incontinence urinary mixed with predominant stress"; and

d) "woman" or "female".

All relevant articles were meticulously reviewed with lists references evaluated to uncover additional relevant article.

Process of selection

Conducting a narrative synthesis and qualitative analysis. Each researcher independently selected articles based on their titles and abstracts, excluding any that were unrelated. Any disagreements were resolved through discussion among all researchers. if several equal identified with research publication then utilized the data of largest sample. Subsequently, potential reseach evaluated in full-text to sum up the quantitative and qualitative analyses.

Collection of data

Using structured table to extract essential data each eligible study, encompassing authors' names, publication year, study design, bulking agent type, prior surgeries, patient age, body mass index (BMI), menopausal status, parity, type of incontinence, objective and subjective assessment methods, cure and improvement rates, failure level, complications, and follow-up duration in months.

Data

— Subjective assessments are assessed from validated surveys and self-reports.

— Objective assessment using a variety of tests from cough, valsalva, dressing and bladder history.

— The level of improvement was evaluated through self-report as well as the need for and additional incontinence related interventions.

— Failure rates were assessed based on validated questionnaires, cough tests and pad tests

— Complication rates were assessed by employing either the Clavien-Dindo classification or by identifying significant complications associated with stress urinary incontinence.

Results

Initially identified 342 records through various search engines up to the year 2023. After removing 31 duplicates, we screened a total of 311 records. Of these, 256 records were excluded during the screening process, leaving 55 records for further retrieval. Unfortunately, full articles were not found for 17 of these records, resulting in 38 records available for eligibility assessment. Subsequently, 17 records were excluded due to no full-text available. Consequently,

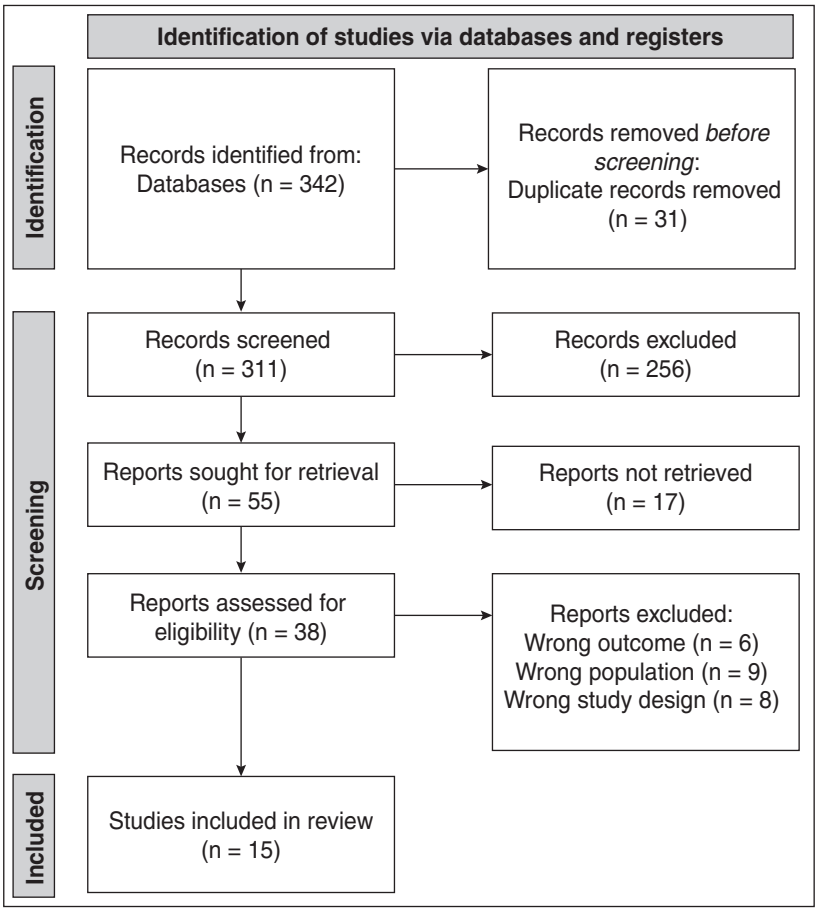


Figure 1. Identification of studies via databases and registers

38 records with full texts were assessed for eligibility and leading to the exclusion of 23 records based on wrong outcomes, populations, or study designs. The remaining 15 studies fulfilled the inclusion criteria and were included in this review.

Study characteristics

We included nine retrospective and six prospective studies. Retrospective studies examine prior data, while prospective studies follow individuals over time to assess UBA effectiveness and results. Table 1 details the study design and patient characteristics. About 11 of 15 studies were monocenter, meaning they were conducted at one medical center. Four multicenter studies showed collaboration between medical centers. This suggests that the majority of research took place at specific institutions rather than spanning multiple sites. This research was done in North America, Europe, Taiwan, and Australia. This international representation is crucial for gaining insights into the utilization of urinary bulking agents across diverse healthcare systems and populations.

The study used several bulking agents. 716 patients (51.3 %) received Bulkamid, followed by Macroplastique with 265 patients (18.98 %), Urolastic with 139 patients (9.96 %), Collagen with 35 patients (2.51 %), Contigen with 33 patients (2.36 %), Coaptite with 27 patients (1.93 %), and PRP with 20 patients (1.43 %). In 161 patients (11.53 %), the proportion of patients who received Bulkamid or Macroplastique is unclear. The study of various materials in treating urine incontinence enriches therapeutic options. Four of the studies included women with major SUI and MUI, whereas the other eleven focused on pure SUI. Participants averaged 61.7 years old and ranged from 41 to 71.7. Five studies provided data on menopause status, ranging from 23.9 to 92.8 %. Menopause due to hormonal changes, can have an impact on bladder function and urinary health. In the studies, the number of pregnancies varied from 1 to 3. Childbirth can weaken pelvic floor muscles, leading to urine incontinence. In addition, the mean BMI of individuals ranged from 22.7 to 30.89 kg/m^2. Bladder and pelvic floor strain, obesity, and a higher BMI can all increase the risk of urine incontinence.

The outcomes of the studies are listed in Table 2. Eleven out of fifteen studies (73.33 %) report UBA cure rates. 13 studies (86.67 %) reported cure and improvement rates, while 7 (46.67 %) reported failure rates. The average follow-up duration was 26.87 months, ranging from 4 to 84. All studies used subjective assessment methods. 11 out of 15 studies (73.33 %) used validated urinary incontinence questionnaires. Three studies (23.8 %) used validated quality-of-life (QoL) questionnaires. Two studies (9.52 %) used self-reported symptoms. Ten of 15 studies (6.67 %) used objective assessment. Seven out of 15 studies (46.67 %) used the pad

Table 1. Details of the studies and the characteristics of the patients included in the systematic review and meta-analysis

Author	Year	Sample size (N)	Study design	Mono/ Multi-center	Country	Bulking agent	Type of UI	Mean age (range) ± SD	Menopause (%)	Parity (range) ± SD	Mean BMI (range) ± SD
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gaddi et al.	2014	67	Retrospective	Monocenter	USA	Macroplastique Contigen Coaptite	SUI	62.30 ± 13.85	23.9 (16)	–	28.10 ± 5.73
Pai and Al-Singary	2015	256	Retrospective	Monocenter	UK	Bulkamid	SUI/ MUI	59.8 (31–93)	–	2 (0–4)	27.6 (19.5–47)
Futyma et al.	2015	105	Retrospective	Multicenter	Poland	Urolastic	SUI/ RSUI	63.62 ± 10.11	–	3 (0–6)	30.27 ± 3.27
Rosenfeld et al.	2015	59	Prospective	Monocenter	USA	Macroplastique	SUI	65.80 ± 9.74	–	2.25 ± 1.19	27.29 ± 10.09
De Vries et al.	2017	34	Retrospective	Multicenter	Netherlands	Urolastic	SUI	64.5 (23.3–89.9)	–	–	–
Zivanovic et al.	2017	55	Prospective	Monocenter	Switzerland	Bulkamid	SUI/ MUI	71.7 ± 10.7	–	–	28.8 ± 3.9
Clark and Welk	2017	17	Retrospective	Monocenter	Canada	Bulkamid	SUI/ MUI	70 (59–78)	–	–	–
Dray et al.	2018	73	Retrospective	Monocenter	USA	Macroplastique (38) Collagen (35)	SUI	65.1 ± 12.6	–	–	30.1 ± 7.1

End of Table 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Rodríguez et al.	2020	70	Prospective	Monocenter	USA	Macroplastique	SUI	62.7 ± 10.7	92.8 (65)	2.4 ± 1.2	27.2 ± 5.9
Daly et al.	2020	114	Retrospective	Monocenter	Scotland	Macroplastique Bulkamid	SUI	60	–	–	30.89

Table 2. Included studies' outcome measures in the systematic review and meta-analysis

Author	Year	Cure rate, % (N)	Cure and improvement rate, % (N)	Failure rate, % (N)	Complication rate, % (N)	Follow-up (months)	Subjective assessment	Objective assessment	Complication
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gaddi et al.	2014	61.2 (41/67) (S + O)	79 (53/67)	38.8 (26/67)	2.98 (2/67)	12	Self-report improvement	Cough test	Transient urinary retention
Pai et al.	2015	42.9 (110/256) (S)	82.8 (212/256) (S)	–	0 (0/256)	60	ICIQ-UI SF VAS	24-hour pad test	No complications
Futyma et al.	2015	45.7 (48/105) (O)	60.9 (64/105)	–	17 (17/105)	12	Stamey	Pad test	Bladder outlet obstruction Displacement bulking material Recurrent urinary tract infection
Rosenfeld et al.	2015	5.08 (3/59) (O)	74.6 (44/59) (S)	25.42 (15/59)	–	9	UDI-6 VAS	Pad test	–
De Vries et al.	2017	–	85.3 (29/34) (S)	–	65.71 (23/35)	12	PGI-I Clavien-Dindo complications	–	Clavien-Dindo complications I–IIIB
Zivanovic et al.	2017	25.4 (14/55) (S + O)	83.6 (46/55)	16.4 (9/55)	29 (16/55)	12	VAS	Cough test Pad test 3-day micturition diary 1-hour pad test	Persistent urge urinary incontinence Voiding dysfunction UTI *De novo* urgency
Clark et al.	2017	–	71 (12/17)	29.4 (5/17)	–	12	ICIQ-UI	–	–
Dray et al.	2018	24.7 (18/73) (S + O)	71.3 (52/73)	28.8 (21/73)	–	4	AUAS index M-ISI index	Pad test	–
Rodríguez et al.	2020	69 (48/70) (S + O)	83 (58/70)	31 (22/70)	0 (0/70)	46	UDI-6 QoL	Pad test	No complications

End of Table 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Daly et al.	2020	–	60.5 (69/114) (S)	–	16.7 (19/114)	56	Patient reported outcomes scale ICIQ-UI SF	–	Post voiding dysfunction Urinary tract infection Transient urethral pain
Brosche et al.	2021	16 (62/388) (S + O)	65.2 (253/388)	–	37.6 (118/388)	84	ICIQ-UI SF VAS QoL Complications	Pad usage	Urinary tract infection Transient prolonged emptying time Nocturia Residual urine > 50 ml/s Persistent disuria Frequent urination
Long et al.	2021	20 (4/20) (S)	80 (16/20) (S)	–	0 (0/20)	6	ICIQ-UI SF UDI-6 IIQ-7 OABSS POPDI-6	–	No complications
Ghoniem et al.	2021	–	70 (49/70) (S)	–	12.8 (8/70)	36	I-QOL PGI-S Stamey	–	Transient disuria Hematuria Pain at injection site Urinary tract infection
Serati et al.	2021	81 (38/47) (S) 83 (39/47) (O)	–	19 (9/47)	8.5 (4/47)	36	ICIQ-UI SF PGI-I UDI-6	Negative stress test	Clavien-Dindo complications I–II
Serati et al.	2023	80.9 (17/21) (S) 76 (16/21) (O)	–	–	14.2 (3/21)	6	PGI-I Clavien-Dindo complications FSFI	Negative stress test	Clavien-Dindo complications I–II

Notes: (S) — subjective cure rate; (O) — objective cure rate; VAS — Visual Analogue Scale; I-QOL — Incontinence Quality of Life; ICIQ-UI SF — International Consultation on Incontinence Questionnaire — Urinary Incontinence Short form; AUAS — American Urological Association Symptom; M-ISI — Michigan Incontinence Symptom; UDI — Urogenital Distress Inventory; PGI-I — Patient Global Impression — Improvement; SI — stress incontinence; UI — urinary incontinence; OABSS — Overactive Bladder Symptom Score; POPDI — Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory; IIQ — Incontinence Impact Questionnaire.

test, while 4 out of 15 studies (26.67 %) used the cough or Valsalva stress test. One study (6.67 %) used micturition diaries. The study employed diverse results, methodologies, and follow-up durations.

Risk of bias assessment

Several studies [9, 18–25] presented a low risk of bias (RoB) with total quality scores of 7 out of 9. The results of all of the other studies [11, 26–31] showed that the RoB was moderate to high. Specifically, four of the studies received a score of six out of nine, two received a score of five out of nine, and one received a score of four out of nine.

The lack of case representativeness was the main contributing cause of bias in this study, with one article having a high RoB and six articles with moderate RoB. Furthermore, none of the studies included the control selection, which indicates a possible source of bias. Out of fifteen studies, eight studies showed a low RoB in the ascertainment of exposure. The majority of the studies also had adequate outcomes and follow-up evaluations, which improved the research's overall reliability.

Synthesis result

The related I^2 test result was 77 % (95% CI: 62–86 %), demonstrating significant statistical heterogeneity among

the studies. The overall cure and improvement rate ranged from 70 to 80 % in the included studies with a pooled value of 75 %. Besides, the risk of publication bias was not found through a visual analysis of the funnel plot and the Egger's test, which produced a result of 0.47 (95% CI: −2.21 to 3.14; p = 0.74).

We performed a subgroup analysis of the three most common bulking agents used which are Bulkamid, Urolastic and Macroplastique. The pooled cure and improvement rate was 76 % (95% CI: 66–86 %), 73 % (95% CI: 49–97 %) and 77% (95% CI: 70–84 %) for Bulkamid, Urolastic and Macroplastique, respectively. We find significant heterogeneity in all the group except Macroplastique group Bulkamid (I^2 = 90 %), Urolastic (I^2 = 90 %), Macroplastique (I^2 = 19 %).

Another subgroup analysis was conducted based on the continents where bulking agents were used. The pooled rates of cure and improvement were 74 % (95% CI: 71–81 %) for the American, 75 % (95% CI: 67–83 %) for European, and 80 % (95% CI: 56–94 %) for Asian. Significant heterogeneity was observed in all groups except for the American, with I^2 values of 0.4 % for the American, 87 % for Europe, and 76.6 % for Asian.

Researchers evaluate in three categories: low RoB (7–9 stars), moderate RoB (5–6 stars), and high RoB (less than 5 stars).

Discussion

This study offers insight into the efficacy and safety of bulking agents in treating SUI and stress-predominant MUI. Using a systematic review and meta-analysis approach, we collected data from a variety of studies, including randomized controlled trials, cohort studies, and retrospective analyses. Our study aims to evaluate the cure and improvement rates of bulking agents with various follow-up durations, assess the risk of bias, and look at the side effects and complications that arise. While previous studies, such as Braga's meta-analysis, focused on specific populations, Our study included a more broader population of women, including those who were suffering SUI for the first time or had previously undergone surgical intervention for SUI [17].

There are various types of bulking agents, with several commonly utilized in this research, including Bulkamid, Macroplastique, and Urolastic. Furthermore, autologous platelet-rich plasma stands as another potential option as a bulking agent, as shown by a study conducted by Long [30]. Bulking agents are administered either periurethral or transurethrally into the submucosa. They enhance the closure of the urethra during the storage phase of the micturition cycle and periods of elevated abdominal pressure. They play a role in improving urinary incontinence through their mass effect, which increases muscle fiber length and strengthens the urethral sphincter.

Bulkamid is among the most commonly used bulking agents. According to research by Brosche, involving 388 participants, cure and improvement rates stood at 67.1 % seven years after the initial injection. Remarkably, even when used as a secondary therapy subsequent to prior treatments for SUI or stress-predominant MUI, the majority of patients reported sustained long-term benefits [11]. Another frequently administered bulking agent is Macroplastique. In studies conducted by Rodríguez et al., findings revealed that among 70 women diagnosed with confirmed SUI, 83 % achieved a subjective improvement rate after follow-up of nearly 4 years. This study suggests that Macroplastique injection is a durable and effective management option for SUI, although a second injection may be required to achieve the desired success.

Another viable option among bulking agents is Urolastic. In a study conducted by de Vries et al., it was found that 88 % of patients treated at the general hospital reported subjective improvement at a median follow-up of 12 months. The rate of complications, classified as Clavien-Dindo > 2,

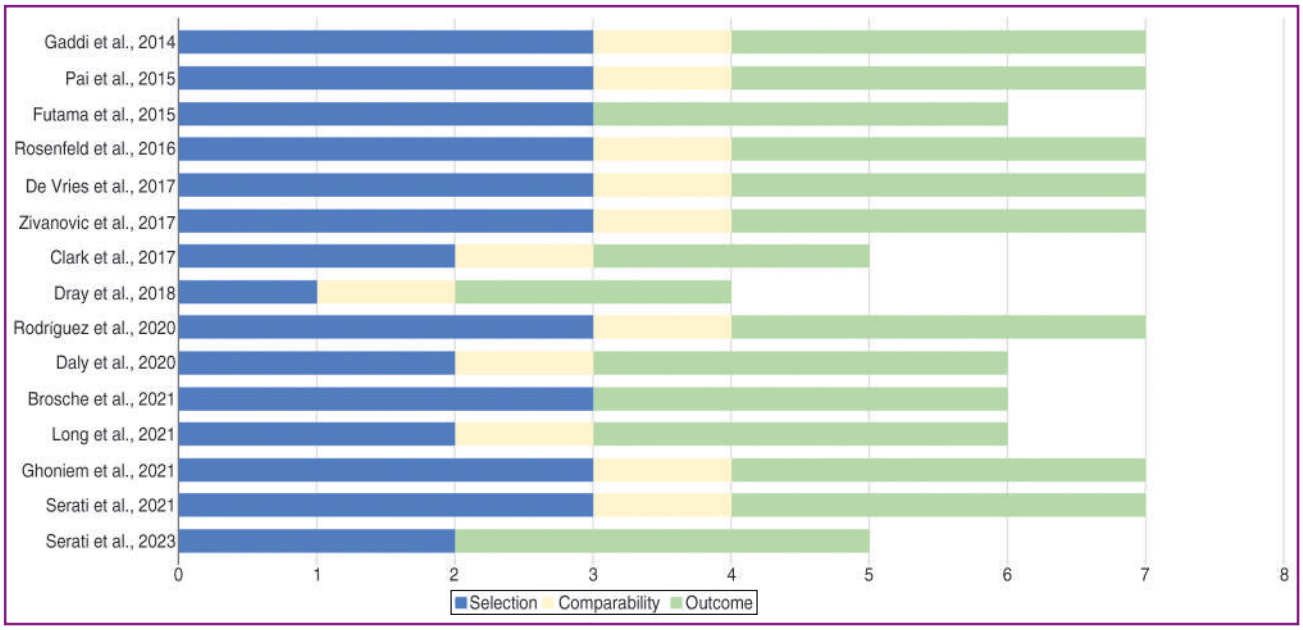


Figure 2. A comprehensive Newcastle-Ottawa scale of each included cohort study

Table 3. A comprehensive Newcastle-Ottawa scale of each included cohort study

Study	Selection				Comparability		Outcome			Total quality score
	Representativeness of the intervention cohort	Selection of the non-intervention cohort	Ascertainment of intervention	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Adjustment for the most important risk factors	Adjustment for other risk factors	Assessment of outcome	Follow-up length	Loss to follow-up rate	
Gaddi et al., 2014	★	0	★	★	★	0	★	★	★	7★
Pai et al., 2015	★	0	★	★	★	0	★	★	★	7★
Futyma et al., 2015	★	0	★	★	0	0	★	★	★	6★
Rosenfeld et al., 2016	★	0	★	★	★	0	★	★	★	7★
De Vries et al., 2017	★	0	★	★	★	0	★	★	★	7★
Zivanovic et al., 2017	★	0	★	★	★	0	★	★	★	7★
Clark et al., 2017	0	0	★	★	★	0	★	★	0	5★

stood at 24 %. Notably, despite the occurrence of complications, the implantation of Urolastic appears to be a safe procedure, characterized by the absence of migration or undesired tissue reactions [22].

Our meta-analysis revealed cure and improvement rates ranging from 70 to 80 % across involved studies with combined 75 % rate. We also conducted subgroup analyses by geographic region, categorized by continent. Bulking agents are predominantly utilized in Western regions, such as the Americas and Europe, with only one study in this research originating from Asia. Research on the use of urethral bulking agents in Asia is relatively scarce, with most studies primarily conducted in Western regions. Despite this regional distribution, analysis reveals that the treatment outcomes for bulking agents are consistent across the three continents, with cure and improvement rates of approximately 75 % in Asia and Europe and 76 % in the Americas.

However, heterogeneity between studies, variations in methodology, duration of follow-up, and inclusion of studies with moderate or high risk of bias may have influenced the overall findings. Study heterogeneity is a key concept for interpreting meta-analysis results. While results from multiple studies often vary, studies are considered heterogeneous when their core target outcomes differ. Heterogeneity may arise due to variations in study design or data, such as differences in target populations, intervention doses, timing of outcome measurements, recruitment and survey methods, measurement tools, or analytical approaches, including how covariates are adjusted [32].

Clinical and methodological heterogeneity can be managed by restricting criteria during the planning phase and carefully selecting eligible studies. Subgroup analysis, which is pre-specified in the protocol, is one approach to addressing heterogeneity, while meta-regression can also be used to identify and explain variability. However, both subgroup analysis and meta-regression are only applicable to known or potential sources of heterogeneity. Importantly, the presence of heterogeneity does not render a meta-analysis unnecessary or ineffective. Some experts argue that heterogeneity is an inherent aspect of meta-analysis, as it aims to integrate findings from studies conducted in diverse settings [33].

In the term of safety and efficacy, a study by Campanella suggests that Single Incision Slings (SIS) and Urethral Bulking Agents (UBA) are comparable in terms of both effectiveness and safety for treating SUI. The key distinction was the absence of groin pain following UBA treatment. Over a 29-month follow-up, bulking agents demonstrated promising efficacy and safety, with treated patients experiencing fewer postoperative complications. Additionally, there was no significant difference in quality of life or sexual activity between patients receiving SIS or UBA. This makes bulking agents a reliable treatment option when appropriate patient selection is made [34].

These findings highlight the importance of bulking agents as an effective non-surgical treatment option for women with SUI or stress-predominant mixed urinary incontinence. For example, patients who are hesitant about undergoing surgery or experiencing adverse effects from treatment may find bulking agents attractive, thereby improving quality of life and treatment satisfaction. Future research should prioritize conducting well-designed randomized controlled

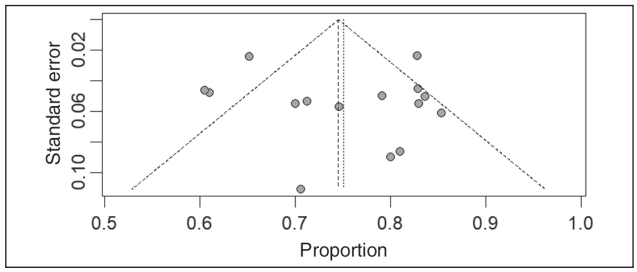


Figure 3

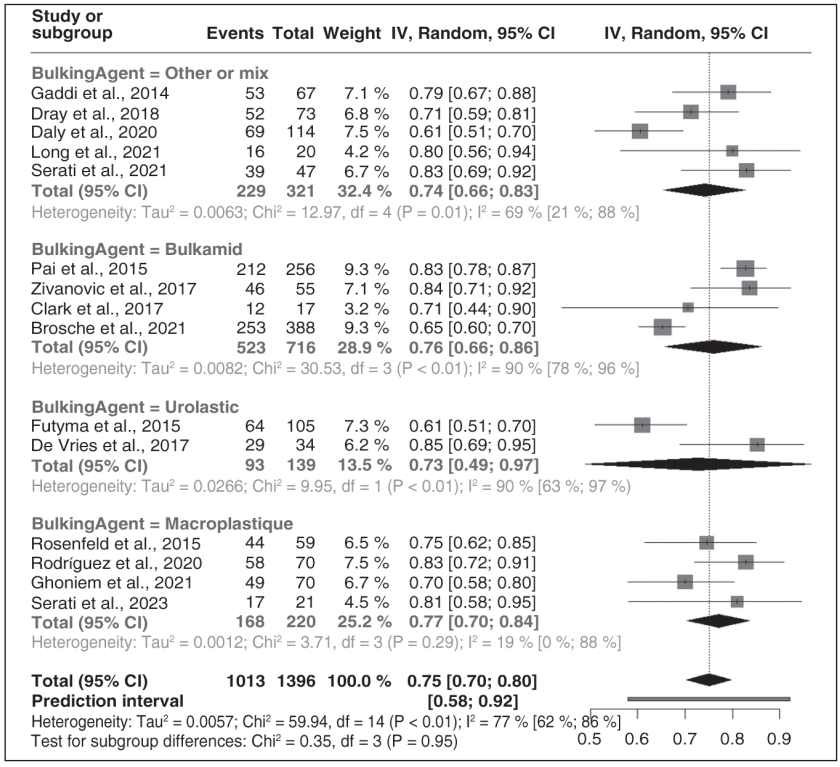


Figure 4

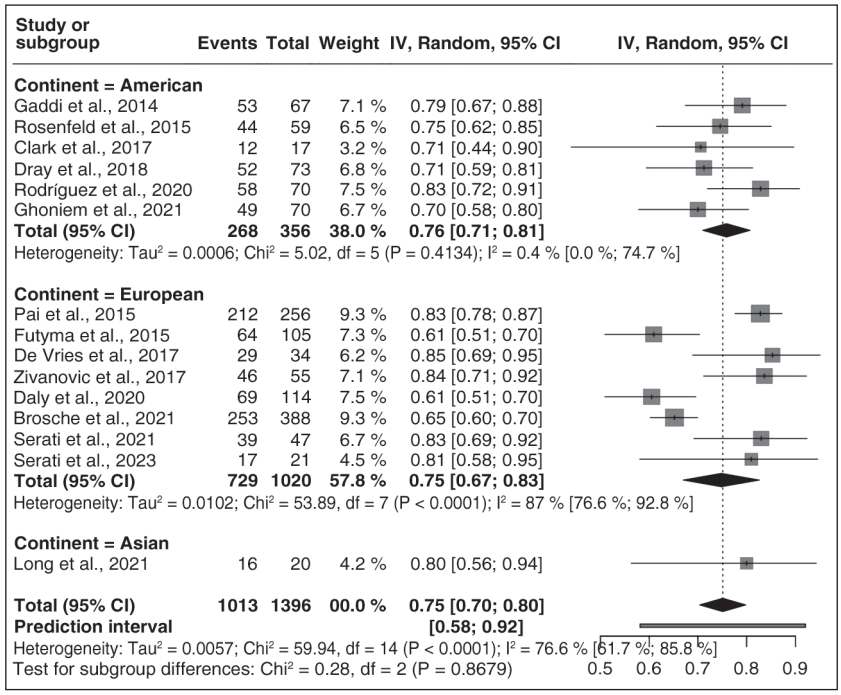


Figure 5

trials to rigorously assess the efficacy and safety of bulking agents, allow better comparison of outcomes, and establish more reliable treatment guidelines.

Suggestion

Our study demonstrated a considerable degree of heterogeneity. Therefore, we recommend that future research adopt more standardized protocols, particularly in studies involving the bulking agents Bulkamid and Urolastic. Additionally, further research on the effectiveness and safety of bulking agent therapy for treating stress and mixed urinary incontinence is warranted to enhance the reliability of clinical data.

References

1. *Nitti VW. The prevalence of urinary incontinence. Rev Urol. 2001;3 (Suppl 1):S2-6.*
2. *Viereck V, Bader W, Lobodasch K, Pauli F, Bentler R, Kölbl H. Guideline-Based Strategies in the Surgical Treatment of Female Urinary Incontinence: The New Gold Standard is Almost the Same as the Old One. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016 Aug;76(8):865-8.*
3. *Corrado B, Giardulli B, Polito F, Aprea S, Lanzano M, Dodaro C. The Impact of Urinary Incontinence on Quality of Life: A Cross-Sectional Study in the Metropolitan City of Naples. Geriatrics. 2020 Nov;5(4):96.*
4. *(AUGS) AUS. Coding for Urethral Bulking. 2018. Available from: https://www.augs.org/assets/1/6/Coding_Fact_Sheet_for_Urethral_Bulking_2018.pdf.*
5. *Sikora M, Gamper M, Zivanovic I, Münst J, Bischofberger H, Kociszewski J, et al. Current Treatment of Stress Urinary Incontinence by Bulking Agents and Laser Therapy — An Update. J Clin Med. 2024 Feb;13(5):1377.*
6. *Lemperle G, Lemperle S. Injectable Bulking Agents for the Treatment of Stress Urinary Incontinence. SM Gerontol Geriatr Res. 2017;1(1):1-9. Available from: https://www.jsmcentral.org/sm-gerontology/fulltext_smggr-v1-1005.pdf.*
7. *Serati M, Mancini V, Balzarro M. Urethral bulking agents for the treatment of female stress urinary incontinence. Int Urogynecol J. 2020 Aug 3;31(8):1493-4. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00192-019-04221-3.*
8. *Ghoniem G, Farhan B, Chowdhury ML, Chen Y. Safety and efficacy of polydimethylsiloxane (Macroplastique®) in women with stress urinary incontinence: analysis of data from patients who completed three years follow-up. Int Urogynecol J. 2021 Oct;32(10):2835-40.*
9. *Lemmon B, Cardozo L, Bray R, Cortes E. Retrospective analysis of the efficacy and*

safety of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) peri-urethral bulking injection at the time of pelvic floor repair in women with pelvic organ prolapse and urodynamic stress incontinence. A pilot study. Continence. 2024 Jun;10:101221. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772973724001541.

10. Hoe V, Haller B, Yao HH, O'Connell HE. Urethral bulking agents for the treatment of stress urinary incontinence in women: A systematic review. Neurourol Urodyn. 2021 Aug;40(6):1349-88.

11. Brosche T, Kuhn A, Lobodasch K, Sokol ER. Seven-year efficacy and safety outcomes of Bulkamid for the treatment of stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn. 2021 Jan 7;40(1):502-8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.24589.

12. Tan X, Li G, Li C, Kong C, Li H, Wu S. Animal models, treatment options, and biomaterials for female stress urinary incontinence. Front Bioeng Biotechnol. 2024;12.

13. Fleischmann NM, Chughtai BM, Plair AM, Hurtado EM, Jacobson NM, Segal SM, et al. Urethral Bulking. Urogynecology. 2024;30(8):667-82.

14. Sebesta EM, Dmochowski RR. Mixed Urinary Incontinence: Diagnosis and Management. OBM Geriatr. 2023 Oct 5;7(4):1-22. Available from: https://www.lidsen.com/journals/geriatrics/geriatrics-07-04-251.

15. Saraluck A, Chinthakanan O, Kijmanawat A, Aimjirakul K, Wattanayingcharoenchai R, Manonai J. Autologous platelet rich plasma (A-PRP) combined with pelvic floor muscle training for the treatment of female stress urinary incontinence (SUI): A randomized control clinical trial. Neurourol Urodyn. 2024 Feb 18;43(2):342-53. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.25365.

16. Lord LM, McGinnis C, Densmore C. Addressing the unique needs and quality of life issues for adults receiving long-term home enteral nutrition. Nutr Clin Pract. 2023 Apr 14;38(2):257-76. Available from: https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncp.10965.

17. Braga A, Caccia G, Papadia A, Treglia G, Castronovo F, Salvatore S, et al. Urethral bulking agents for the treatment of recurrent stress urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2022 Sep;163:28-37.

18. Tunn R, Baeßler K, Knüpfer S, Hampel C. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women. Dtsch Arztebl Int. 2023 Feb 3;120(5):71-80. Available from: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2022.0406.

19. Gaddi A, Guaderrama N, Bassiouni N, Bebchuk J, Whitcomb EL. Repeat Midurethral Sling Compared With Urethral Bulking for Recurrent Stress Urinary Incontinence. Obstet Gynecol. 2014 Jun;123(6):1207-12.

20. Pai A, Al-Singary W. Durability, safety and efficacy of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) in the management of stress and mixed urinary incontinence: three year follow up outcomes. Cent Eur J Urol. 2015;68(4).

21. Rosenfeld EC, Christie A, Bacsu CD, Zimmern PE. Macroplastique outcome in women with stress urinary incontinence secondary to intrinsic sphincteric deficiency. Urol Sci. 2016 Dec;27(4):258-62.

22. De Vries AM, van Breda HMK, Fernandes JG, Venema PL, Heesakkers JPFA. Para-Urethral Injections with Urolastic® for Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: Subjective Improvement and Safety. Urol Int. 2017;99(1):91-7.

23. Zivanovic I, Rautenberg O, Lobodasch K, von Bünau G, Walser C, Viereck V. Urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence after midurethral sling failure. Neurourol Urodyn. 2017 Mar;36(3):722-6.

24. Rodríguez D, Carroll T, Alhalabi F, Carmel M, Zimmern PE. Outcomes of Macroplastique injections for stress urinary incontinence after suburethral sling removal. Neurourol Urodyn. 2020 Mar;39(3):994-1001.

25. Serati M, Giammò A, Carone R, Ammirati E, Gubbiotti M, Ruffolo A, et al. Bulking agents for the treatment of recurrent stress urinary incontinence: a suitable option? Minerva Urol Nephrol. 2023 Jan;74(6).

26. Futyma K, Miotła P, Gałczyński K, Baranowski W, Doniec J, Wodzisławska A, et al. An Open Multicenter Study of Clinical Efficacy and Safety of Urolastic, an Injectable Implant for the Treatment of Stress Urinary Incontinence: One-Year Observation. Biomed Res Int. 2015;2015:1-5.

27. Clark R, Welk B. The use of polyacrylamide hydrogel in the setting of failed female stress incontinence surgery. Can Urol Assoc J. 2017 Dec;12(4):95-7.

28. Dray EV, Hall M, Covalschi D, Cameron AP. Can Urethral Bulking Agents Salvage Failed Slings? Urology. 2019 Feb;124:78-82.

29. Daly CME, Mathew J, Aloyscious J, Hagen S, Tyagi V, Guerrero KL. Urethral bulking agents: a retrospective review of primary versus salvage procedure outcomes. World J Urol. 2021 Jun;39(6):2107-12.

30. Long C-Y, Lin K-L, Shen C-R, Ker C-R, Liu Y-Y, Loo Z-X, et al. A pilot study: effectiveness of local injection of autologous platelet-rich plasma in treating women with stress urinary incontinence. Sci Rep. 2021 Jan;11(1):1584.

31. Serati M, Braga A, Scancarello C, De Rosa A, Frigerio M, Baruch Y, et al. Does the Polydimethylsiloxane Urethral Injection (Macroplastique®) Improve Sexual Function in Women, in Fertile Age, Affected by Stress Urinary Incontinence? Medicina (B Aires). 2023 Mar;59(3):580.

32. Imrey PB. Limitations of Meta-analyses of Studies With High Heterogeneity. JAMA Netw Open. 2020 Jan 10;3(1):e1919325. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2758468.

33. Gandhi AP, Shamim MA, Padhi BK. Steps in undertaking meta-analysis and addressing heterogeneity in meta-analysis. Evid. 2023;1(1):78-92. Available from: https://the.evidencejournals.com/index.php/j/article/view/7.

34. Campanella L, Gabrielli G, Chiodo E, Stefanachi V, Pennacchini E, Grilli D, et al. Minimally Invasive Treatment of Stress Urinary Incontinence in Women: A Prospective Comparative Analysis between Bulking Agent and Single-Incision Sling. Healthcare. 2024 Mar 29;12(7):751. Available from: https://www.mdpi.com/2227-9032/12/7/751.

Received 04.10.2024
Revised 02.11.2024
Accepted 15.11.2024

Information about authors
Alma Dhiani Paramita, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia; http://orcid.org/0009-0000-5325-0108
Fiqih Faizara Ustadi, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia; http://orcid.org/0009-0008-6487-6358

Jennifer Susanto, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia; http://orcid.org/0000-0003-0190-4354
Moch. Afrizal Ansori, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia; http://orcid.org/0009-0004-0426-7543
Eighty Mardiyan Kurniawati, Department of Obstetrics and Gynecology, RSUD Dr. Soetomo, Indonesia; http://orcid.org/0000-0002-7682-9275
Tri Hastono Setyo Hadi, Department of Obstetrics and Gynecology, RSUD Dr. Soetomo, Indonesia; http://orcid.org/0000-0002-2923-6522

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Alma Dhiani Paramita[1], Fiqih Faizara Ustadi[1], Jennifer Susanto[1], Moch. Afrizal Ansori[1], Eighty Mardiyan Kurniawati[2], Tri Hastono Setyo Hadi[2]
[1]Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia
[2]RSUD Dr. Soetomo, Indonesia

Ефективність наповнювачів у боротьбі зі стресовим і змішаним нетриманням сечі: систематичний огляд та метааналіз

Резюме. Стресове нетримання сечі й змішане нетримання сечі з переважанням стресового компонента є поширеними станами, що значно погіршують якість життя, особливо серед жінок. Уретральні наповнювачі з'явилися як варіант нехірургічного лікування пацієнтів, які вагаються щодо оперативного втручання. Метою цього систематичного огляду та метааналізу є оцінка ефективності й безпеки різних наповнювачів уретри, зокрема Bulkamid, Macroplastique і Urolastic, у лікуванні стресового нетримання сечі та змішаного нетримання сечі з переважанням стресового компонента. Огляд охоплює 15 досліджень, включно з рандомізованими контрольованими й когортними дослідженнями, із загальною кількістю 1120 пацієнтів. Автори зосереджуються на показниках одужання й покращення стану пацієнтів, ускладненнях і ризику системної помилки. За результатами дослідження, показники одужання й покращення коливаються в діапазоні від 70 до 80 %, із зведеним середнім 75 %. Аналіз по підгрупах виявив, що показники одужання становили 76 % для Bulkamid, 73 % для Urolastic і 77 % для Macroplastique. Незважаючи на значну статистичну неоднорідність, зокрема для Bulkamid та Urolastic, результати свідчать про те, що ці засоби можуть бути ефективними нехірургічними варіантами. Проте в огляді підкреслюється необхідність проведення добре спланованих рандомізованих контрольованих досліджень для подальшої оцінки довгострокової ефективності й безпеки цих методів з метою оптимізації результатів лікування пацієнтів.

Ключові слова: стресове нетримання сечі; змішане нетримання сечі; наповнювачі уретри; ефективність; безпека; курси лікування

НИРКИ KIDNEYS

DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.4.2024.483

Hmaidouch Nabil[1, 2], Yacoubi Qods[1, 2], Dkhissi Rihab[1, 2], Ouzeddoun Naima[1, 2], Benamar Loubna[1, 2]

[1]Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Rabat, Morocco

[2]Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco

Serratia marcescens peritoneal dialysis peritonitis: a clinical case and therapeutic approach

Abstract. *Peritoneal dialysis (PD) is increasingly used as a kidney replacement therapy in end-stage kidney disease, especially for its benefits in patient management and quality of life. However, PD peritonitis, particularly when caused by Serratia marcescens, can be a challenging complication that may require catheter removal. We present the case of a 17-year-old patient who had three PD peritonitis episodes in less than six months, caused by Serratia marcescens that led to catheter removal. This bacteria is known for its resistance to antibiotics and potential for systemic dissemination, making prompt recognition and management crucial. Catheter removal may be necessary early on to prevent further complications and improve patient outcomes.*

Keywords: *catheter removal; peritonitis; peritoneal dialysis; Serratia marcescens*

Introduction

Peritonitis remains the most dreadful complication of peritoneal dialysis (PD). The diversity of germs and the appearance of antibiotic-resistant strains present a challenge in terms of the choice of treatment, with the aim of preserving the peritoneum from anatomical changes.

Aside from peritonitis refractory to antibiotics, repeated episodes of peritonitis may require the removal of the PD catheter. In addition, there are certain episodes of Gram-negative bacillus peritonitis which preferably indicate catheter removal from the very first episode, and the attempt to "save the catheter" may lead to serious complications ranging from septicemia to septic shock, as described in several studies, such as *Serratia marcescens* (SM) peritonitis [1].

This enterobacterium is an opportunistic Gram-negative bacterium. It is often found in the urinary, gastrointestinal and respiratory tracts, and is transmitted by direct contact. Risk factors include prolonged hospitalization, intravenous, intraperitoneal, urinary catheterization and airway instrumentation. SM is difficult to treat because of its ability to produce beta-lactamase, giving it high intrinsic resistance to broad-spectrum antibiotics such as cefazolin, ampicillin and tetracycline. *Serratia marcescens* peritonitis is not frequently reported in the literature, and its outcome is generally unfavorable.

We report the case of repeated *Serratia marcescens* peritonitis in a patient requiring removal of the PD catheter.

Clinical case

This is a 17-year-old female patient with end-stage chronic kidney failure secondary to reflux nephropathy, who has been on automated peritoneal dialysis (APD) since the age of 11.

She is autonomous, has a Charlson score of 2, is well-monitored and well-balanced (nPcr > 0.8), with purification and fluid balance appropriate for peritoneal dialysis (Kt/V > 2.5 and CHC > 55 ml/min).

Six years after the PD catheter placement, she presented a *Serratia marcescens* peritonitis, with a cloudy dialysate effluent, without any digestive disorder or abdominal pain, the leukocytes in the dialysate were 6,300/mm^3, predominantly neutrophilic, she was initially treated according to our department protocol with cefazolin 1 g, ceftazidime 1 g and gentamicin 7 mg/kg intraperitoneally (IP), then adapted to the antibiogram and only ceftazidime was maintained for a period of three weeks, with a favorable clinical course and clearing of the effluent after five days of antibiotic therapy.

Two months later, she was admitted for repeated peritonitis caused by the same germ (*Serratia marcescens*), with cloudy dialysate effluent, vomiting and abdominal pain. The white blood cells in the dialysate were 16,000/mm^3, predominantly neutrophilic. The evolution was remarkably favorable, with good clinical improvement and a clearing of the effluent after five days of antibiotic therapy.

© «Нирки» / «Kidneys» (Počki), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

For correspondence: Hmaidouch Nabil, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Hmaidouchn@gmail.com

Full list of authors' information is available at the end of the article.

Four months after her second episode of peritonitis, the patient presented with abdominal pain, vomiting without diarrhea, and a cloudy peritoneal dialysate for 3 days.

She was clinically stable, with biological inflammatory syndrome (Table 1).

Cytobacteriological examination of the dialysate revealed the presence of *Serratia marcescens* with leukocytes at 4,370/mm^3, 90 % of which were neutrophils. Aerobic and anaerobic cytocultures revealed the same germ.

After having received probabilistic antibiotic therapy, only IP ceftazidime 1 g/d (adapted to the antibiogram) was maintained for a 3-week period.

The clinical course was characterized by regression of abdominal pain and vomiting after two days and clearing of the dialysate fluid after five days of antibiotic treatment.

Because of the repeated episodes and the presence of a serious atypical germ, the PD catheter was removed despite good initial responses under antibiotic therapy adapted to the antibiogram. A new catheter was placed then in the contralateral side simultaneously, and ceftazidime was maintained for 2 additional weeks.

Four days after catheter insertion, APD was gradually resumed at low volume.

After one year, the patient was free of peritonitis.

Discussion

This case of repeated *Serratia marcescens* PD peritonitis in our 17-year-old patient highlights the challenges of managing this germ. *Serratia marcescens* is a Gram-negative opportunistic bacterium commonly found in healthcare settings, posing significant risks due to its intrinsic resistance to antibiotics and propensity to form biofilms on medical devices, including PD catheters. Despite its relatively low incidence, *Serratia marcescens* peritonitis can lead to serious complications, including sepsis and dissemination to other organs [2, 3].

In our case, the patient presented with several episodes of *Serratia marcescens* peritonitis over a relatively short period of time. This is consistent with previous literature documenting the potential for repeated infections with this pathogen in PD patients [4, 5].

Our patient's clinical history was complicated by the necessity to remove the catheter in view of repeated episodes of peritonitis due to the same germ, despite a satisfactory initial response to antibiotic therapy adapted to the antibiogram. This decision was taken in line with the recommendations of previous studies highlighting the importance of catheter removal in cases of repeated or refractory peritonitis, particularly when caused by multidrug-resistant organisms such as *Serratia marcescens* [6, 7].

Comparing our results with the existing literature, several studies have reported variable outcomes and treatment strategies for *Serratia marcescens* peritonitis (Table 2). While some cases were successfully managed with antibiotic therapy alone, others required catheter removal or even a switch to hemodialysis due to persistent infection or complications such as osteomyelitis [8].

The variability of outcomes underscores the need for individualized treatment approaches guided by factors like antibiotic susceptibility, patient co-morbidities and catheter status.

In addition, the emergence of multidrug-resistant strains of *Serratia marcescens* is a growing concern, limiting treatment options and potentially compromising patient outcomes [9]. This highlights the importance of prudent antibiotic management and infection control measures to prevent and control *Serratia marcescens* infections in PD patients.

However, SM is a group 3 Enterobacteriaceae, and according to CA-SFM 2023 [10], this group is sensitive *in vitro* to the third-generation cephalosporins. Monotherapy exposes the risk of selection of resistant mutants and its combination with an aminoglycoside could also lead to therapeutic failure through mutant selection.

Combination with fluoroquinolones is then recommended as a means of avoiding the selection of mutants resistant to third-generation cephalosporins, and the risk of selection is absent or greatly reduced with fourth-gene-

Table 1. Laboratory investigation results on the admission of the patient

Parameters	Obtained values	Reference ranges
Inflammatory markers		
Leukocytes (/mm^3)	16,100	4,000–10,000
Polymononuclear neutrophils (/mm^3)	14,800	1,500–7,500
C-reactive protein (mg/l)	118	< 6
Ferritin (ng/ml)	311	5–204
Cytobacteriological examination of the dialysate		
Leukocytes (/mm^3)	4,320	< 100
Polymononuclear neutrophils (%)	90	–
Lymphocytes (%)	10	–
Direct examination	Gram-negative bacteria	–
Cultures	*Serratia marcescens*	–
Aerobic and anaerobic cytocultures		
Serratia marcescens		

Table 2. Reported cases of Serratia marcescens PD peritonitis (1965–2024)

Authors, year	Patients (n)	Antibiotic regimen	Duration	Outcome
McCracken A.W. et al., 1965 [6]	3	Polymyxin E	NA	Two died, one was transferred to HD
Hortling L. et al., 1984 [7]	1	Aztreonam	NA	Success without catheter removal
Connacher A.A. et al., 1988 [14]	1	IP gentamicin and cefuroxime or piperacillin, and cotrimoxazole (4 episodes)	4 months	Transferred to HD
Bizette G.A. et al., 1995 [8]	1	NA	NA	Complicated with osteomyelitis
Grabe D.W. et al., 1997 [15]	1	Gentamicin and ceftizoxime	14 days	Success without catheter removal
Krishnan M. et al., 2002 [16]	7	NA	NA	One was cured
Zhao et al., 2007 [5]	1	IP ceftazidime and cefazolin, followed by IV cefotaxime, finally IV imipenem	41 days	Transferred to hemodialysis
Kang J.H. et al., 2013 [17]	1	IP cefazolin and ceftazidime, followed by IP gentamicin and ceftazidime, and finally oral ciprofloxacin	20 days	Transferred to hemodialysis
Bhave P. et al., 2016 [18]	1	IP cefazolin and gentamicin, followed by IP meropenem	21 days	Success without catheter removal
Sarihan I. et al., 2017 [19]	1	IP cefazolin, secondly IP gentamicin, followed by oral ciprofloxacin	21 days	Success without catheter removal
Kilic I. et al., 2018 [4]	1	IV cefazolin and ceftazidime, secondly piperacillin tazobactam	35 days	Transferred to hemodialysis
Yang N. et al., 2020 [12]	1	IP cefazolin and ceftazidime, followed by levofloxacin, then cefoperazone sodium and sulbactam sodium, meropenem, and finally amikacin	29 days	Success without catheter removal
Xie R. et al., 2024 [11]	1	IP ceftazidime and oral levofloxacin	2 weeks	Success without catheter removal

Notes: HD — hemodialysis; IV — intravenous; NA — not available.

ration cephalosporins (cefepime, cefpirome) which are not hydrolyzed by cephalosporinases, whatever their level of production. This recommendation is supported by the case reported by Xie R. et al. in 2024 [11], who successfully managed *Serratia marcescens* peritonitis with antibiotic therapy based on ceftazidime and levofloxacin, without the need for catheter removal.

Another alternative could be meropenem. In fact, in 2020, Ning Yang et al. [12] described a case of *Serratia marcescens* that was treated successfully with meropenem after the failure of antibiotic treatment with levofloxacin, and the catheter was not removed. However, another recent SM PD peritonitis case reported in 2023 by Carranza [13] was treated with meropenem but failed to respond, requiring the definitive switch to hemodialysis, since multiple adhesions and purulent material was found while removing the catheter, and the peritoneal cavity was not useful for peritoneal dialysis anymore. These cases demonstrate the virulence and resistance of *Serratia marcescens*.

Ultimately, our case highlights the challenges we have had in managing repeated *Serratia marcescens* peritonitis, despite *in vitro* susceptibility to the third-generation cephalosporins. The CA-SFM 2023 recommendations are prompting the adoption of new therapies for Enterobacteriaceae, which could reduce the recurrence of such peritonitis and prolong the survival of the technique in the future.

Conclusions

Serratia marcescens is one of the Gram-negative bacteria most responsible for repeated peritonitis, with a poor prognosis.

Peritonitis caused by *Serratia marcescens*, like any other Enterobacteriaceae, requires vigilant management, and early and aggressive antibiotic treatment adapted to the recommendations using fluoroquinolones as first-line antibiotics, despite *in vitro* sensitivity to third-generation cephalosporins, which may improve the survival of the technique while preserving the catheter.

References

1. Vasudevan A, Phadke K, Yap HK. Peritoneal dialysis for the management of pediatric patients with acute kidney injury. Pediatr Nephrol. 2017;1:1145-56. doi: 10.1007/s00467-016-3482-6.

2. Khanna A. Serratia marcescens — A Rare Opportunistic Nosocomial Pathogen and Measures to Limit its Spread in Hospitalized Patients. J Clin Diagn Res. 2013;7:243-6. doi: 10.7860/JCDR/2013/5010.2737.

3. Sasi S, Faraj H. Endogenous endophthalmitis due to Serratia marcescens secondary to late-onset empyema post-cardiac surgery in an end-stage renal disease patient on peritoneal dialysis. Clin Case Rep. 2023;11:6997. doi: 10.1002/ccr3.6997.

4. Kilic I, Gungor K, Kurultak I, Ustundag S. Relapsing Serratia marcescens peritonitis resulting in peritoneal catheter loss. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2018;29:1494-7. doi: 10.4103/1319-2442.248298.

5. Zhao WH, Hu ZQ, Chen G, Matsushita K, Fukuchi K, Shimamura T. Characterization of imipenem-resistant Serratia marcescens producing IMP-type and TEM-type β-lactamases encoded on a single plasmid. Microbiol Res. 2007;29:46-52. doi: 10.1016/j.micres.2006.06.005.

6. McCracken AW, Lipscomb FE. Serratia marcescens Infection Complicating Peritoneal Dialysis. BMJ. 1965;12:1536-7. doi: 10.1136/bmj.1.5449.1536.

7. Hortling L, Sipilä R. Multiresistant Serratia marcescens peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) successfully treated with Azthreonam (S26,776) a new monobactam antibiotic. Clin Nephrol. 1984;21:355.

8. Bizette GA, Lindberg JS, Figueroa JE. Serratia marcescens peritonitis in a patient receiving chronic ambulatory peritoneal dialysis complicated by osteomyelitis. J La State Med Soc. 1995;147:64-7.

9. Tavares-Carreon F, De Anda-Mora K, Rojas-Barrera IC, Andrade A. Serratia marcescens antibiotic resistance mechanisms of an opportunistic pathogen: a literature review. PeerJ. 2023;5:14399. doi: 10.7717/peerj.14399.

10. Vong O. Les nouvelles recommandations du CA-SFM sont arrivées! Société Française de Microbiologie. 2023.

11. Xie R, Ling Y, Huang Y, Qin L, Bao K, Qin X. A rare case of successful treatment of peritoneal dialysis patient with Serratia marcescens peritonitis without catheter removal: case report and literature review. Front Cell Infect Microbiol. 2024 May 30.

12. Yang N, Li L. Successful treatment of Serratia marcescens peritonitis in a patient receiving peritoneal dialysis. Clin Case Rep. 2020;11:796-9. doi: 10.1002/ccr3.3649.

13. Carranza AT. Dialysis-Associated Peritonitis due to Serratia marcescens: A Case Report: PUB145. J Am Soc Nephrol. 2023 Nov;34(11S):1089.

14. Connacher AA, Old DC, Phillips G, Stewart WK. Recurrent peritonitis caused by Serratia marcescens in a diabetic patient receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Hosp Infect. 1988;11:155-60. doi: 10.1016/0195-6701(88)90058-8.

15. Grabe DW, Bailie GR, Eisele G, Venezia R. Limited Systemic Absorption of Intraperitoneal Ceftizoxime in a Patient with Serratia marcescens Peritonitis. Peritoneal Dialysis International. 1997;17(4):395-397. doi: 10.1177/089686089701700416.

16. Krishnan M. Predictors of outcome following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2002;22:573-81.

17. Kang JH, Kim MJ. Serratia marcescens Peritonitis in a Diabetic Patient Receiving Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Infect Chemother. 2013;45:105-7. doi: 10.3947/ic.2013.45.1.105.

18. Bhave P, Tregaskis P. Intraperitoneal meropenem for peritoneal dialysis peritonitis with Serratia marcescens immediately on commencing dialysis. New Microbes New Infect. 2016;27:84-6. doi: 10.1016/j.nmni.2016.01.012.

19. Sarihan I, Demir E, Basaran S, Caliskan Y, Bozfakioglu S. Serratia marcescens, Morganella morganii, Klebsiella oxytoca related peritonitis attacks in a patient on automated peritoneal dialysis: A case report. Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol. 2017;37:350-1. doi: 10.1016/j.nefro.2016.11.009.

Received 01.10.2024
Revised 11.11.2024
Accepted 26.11.2024

Information about authors

Hmaidouch Nabil, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Hmaidouchn@gmail.com

Yacoubi Qods, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Yacoubi.qods@gmail.com

Dkhissi Rihab, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Rihab.24@hotmail.com

Ouzeddoun Naima, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Ouzeddounnaima@hotmail.fr

Benamar Loubna, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Louba.24@yahoo.fr

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Hmaidouch Nabil[1, 2], Yacoubi Qods[1, 2], Dkhissi Rihab[1, 2], Ouzeddoun Naima[1, 2], Benamar Loubna[1, 2]
[1]Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Rabat, Morocco
[2]Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco

Спричинений *Serratia marcescens* перитоніт, асоційований із перитонеальним діалізом: клінічний випадок і терапевтичний підхід

Резюме. Перитонеальний діаліз (ПД) все частіше використовується як замісна ниркова терапія при термінальній стадії захворювання нирок, особливо через його переваги в лікуванні пацієнтів і поліпшенні якості життя. Однак перитоніт при ПД, особливо спричинений *Serratia marcescens*, може бути серйозним ускладненням, яке часто потребує видалення катетера. У статті описано клінічний випадок у 17-річної пацієнтки, яка мала три епізоди ПД-асоційованого перитоніту, викликаного *Serratia marcescens*, протягом менше ніж шести місяців, що призвело до видалення катетера. Ця бактерія відома своєю стійкістю до антибіотиків і здатністю до системного поширення, що робить своєчасне виявлення й лікування вкрай важливим. Видалення катетера на ранніх етапах може бути необхідним для запобігання подальшим ускладненням і покращення результатів лікування.

Ключові слова: видалення катетера; перитоніт; перитонеальний діаліз; *Serratia marcescens*

НИРКИ KIDNEYS

DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.4.2024.484

Anand Prasad, Dhruv Jain, Navya Jaiswal, Harsha Shahi
Subharti Medical College, Swami Vivekanand Subharti University, Meerut, Uttar Pradesh, India

Diagnostic and therapeutic challenges in dense deposit disease: case report

Abstract. *We report a complex case of a 15-year-old girl initially diagnosed with post-streptococcal glomerulonephritis (PSGN) but later identified as having dense deposit disease, which was initially classified as type 2 membranoproliferative glomerulonephritis. PSGN and C3 glomerulopathy present overlapping clinical and histological features, complicating diagnosis and treatment. This report highlights the case of a young patient whose initial presentation and management for PSGN transitioned to a complex diagnosis of dense deposit disease, necessitating tailored therapeutic interventions.*

Keywords: *post-streptococcal glomerulonephritis; dense deposit disease; C3 glomerulopathy; membranoproliferative glomerulonephritis; glomerular basement membrane*

Introduction

Post-infectious glomerulonephritis (PIGN) follows infections and manifests as nephritic syndrome within 1–3 weeks. Diagnostic hallmarks include proliferative glomerulonephritis on light microscopy, bright C3 staining on immunofluorescence (IF) microscopy, and subepithelial "humps" on electron microscopy. While most cases resolve spontaneously, some patients endure persistent hematuria and proteinuria or advance to end-stage kidney disease [1]. Persistent hematuria and proteinuria in individuals previously diagnosed with post-infectious glomerulonephritis warrant consideration for a kidney biopsy. If atypical clinical or histological features are observed in a case initially presumed to be PIGN, particularly in the presence of subepithelial humps, suspicion for C3 glomerulopathy should be heightened [2].

C3 glomerulopathies encompass a rare spectrum of kidney disorders characterized by dysregulated complement activity both in the systemic circulation and within the glomerular microenvironment. This dysregulation leads to significant deposition of complement C3 in kidney. The primary subgroups within C3G are dense deposit disease (DDD) and C3 glomerulonephritis (C3GN) (Fig. 1) [3]. C3 glomerulopathy is characterized histopathologically by accumulation of the C3 component of complement in renal tissue. This finding, in the absence or near-absence of immunoglobulin deposits in a patient with the classic clinical features of glomerulonephritis, is the single diagnostic criterion [3]. DDD, also known as MPGN type II, is a rare disease. DDD is a negative immunoglobulin and positive C3 glomerulopathy. It is mostly characterized by MPGN pattern of injury, C3 deposits on IF microscopy and characteristic sausage-shaped, wavy deposits by electron microscopy inside the glomerular basement membrane (GBM) and mesangium [4, 5].

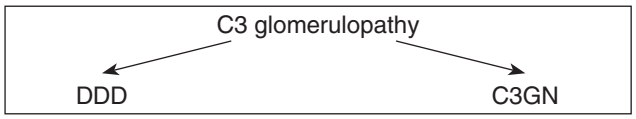


Figure 1. Interaction between C3 glomerulopathy, C3GN and DDD

Case report

A 14-year-old female presented to the outpatient department with hematuria. She reported having had a throat infection two weeks prior to the onset of hematuria. Initial laboratory tests indicated sub-nephrotic range proteinuria, hematuria, and hypertension. The clinical diagnosis of post-streptococcal glomerulonephritis (PSGN) was made based on her recent streptococcal infection and the urinary findings. The patient was managed conservatively with adequate hydration to support kidney function, antibiotics (beta-lactams) to address the streptococcal infection, antihypertensives (RAS inhibitors) to manage blood pressure. The patient was scheduled for regular follow-up to monitor renal function and urinary parameters.

Despite the initial treatment, hematuria persisted three months post-diagnosis. The patient developed bilateral lower limb swelling and decreased urine output, prompting further evaluation and renal biopsy.

© «Нирки» / «Kidneys» (Počki), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

For correspondence: Dr. Navya Jaiswal, MD, Assistant Professor, Department of Pathology, Subharti Medical College, Swami Vivekanand Subharti University, Meerut, Uttar Pradesh, India; e-mail: jaiswalnavya@gmail.com
Full list of authors' information is available at the end of the article.

Laboratory findings at this stage showed: urine protein 1.2 g/day, albumin 3+, pus cells 4–6, RBC 16–18 and ASO titer of > 200.

A renal cortex sample containing 21 glomeruli was examined, revealing endocapillary proliferation, patchy capillary wall thickening, increased mesangial cellularity, and the presence of neutrophils in the glomerular tuft. A fibrocellular crescent was observed in one glomerulus, with mild tubular atrophy and interstitial fibrosis (5–10 %), and neutrophils and occasional eosinophils in the interstitium. Direct immunofluorescence was negative for IgA, IgG, C4, and C1q but showed 1+ positivity for IgM and C3 in the mesangium and along the capillary membrane. The findings are indicative of diffuse proliferative glomerulonephritis, consistent with a diagnosis of post-infectious glomerulonephritis.

The patient was managed conservatively following the biopsy. Despite this, her condition deteriorated: sub-nephrotic range proteinuria transformed into nephrotic range proteinuria (3.7 g/day). Hematuria resolved, but hypertension persisted (BP 144/92). Initial immunosuppressive therapy: The patient was started on mycophenolate mofetil for three months, but no significant improvement was observed. Tacrolimus was added along with an angiotensin receptor blocker, but her kidney function worsened, indicated by a rise in serum creatinine levels which led to withdrawal of tacrolimus.

Given the deterioration, a second biopsy was performed which revealed widespread foot process effacement (about 80 %). Extremely electron-dense deposits in a continuous, ribbon-like fashion along glomerular capillaries and mesangial areas. Mesangial interposition, neo basement membrane formation, and intracapillary neutrophils. Tubular basement membranes also showing electron-dense deposits on electron microscopy. The findings were consistent with DDD, a subtype of C3 glomerulopathy (Fig. 2).

Tailored immunosuppressive therapy therapeutic intervention was followed. Based on the diagnosis of DDD, the patient was started on low-dose oral cyclophosphamide 0.5 g/day to suppress immune activity was continued for period of six months. Intravenous methylprednisolone 20 mg/kg/day to reduce inflammation and control the disease process initially followed by transition to oral

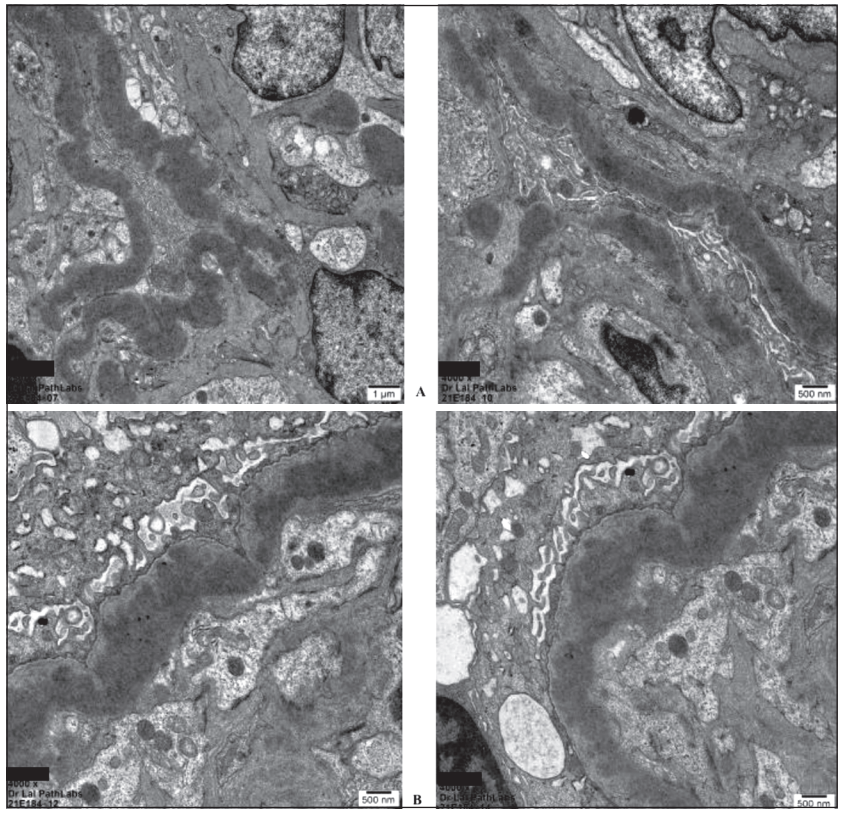


Figure 2. Kidney biopsy on electron microscopy: A) extremely electron dense/hyperosmiophilic deposits in a linear/continuous fashion along glomerular capillaries and focally in mesangial areas, B) widespread effacement of visceral epithelial cell foot processes with mesangial interposition & GBM neo basement membrane formation

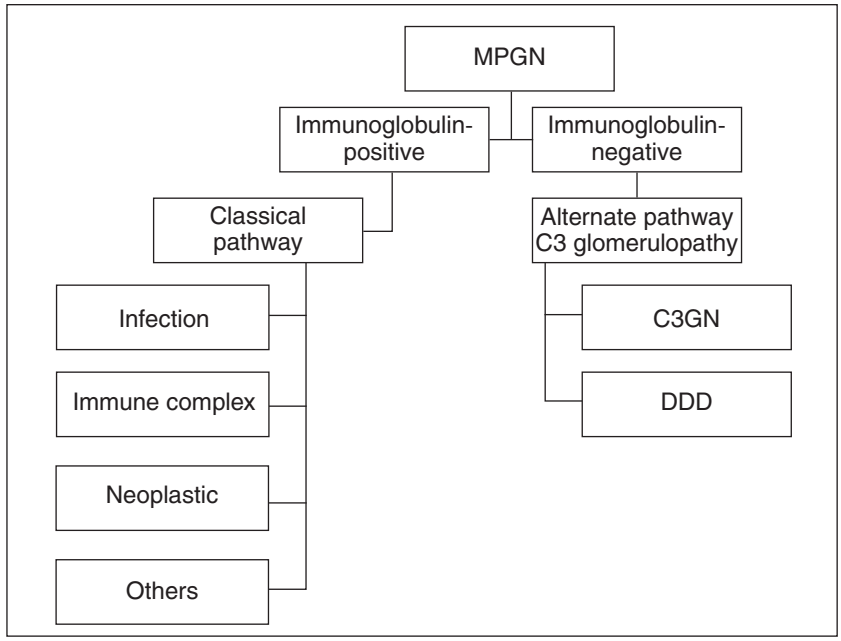


Figure 3. A simple classification of MPGN based on the findings of IF staining and the difference in the state of complement activation. The MPGN pattern detected by light microscopy is divided into immunoglobulin-positive or immunoglobulin-negative on IF staining. It is suspected that immunoglobulin-positive MPGN is induced by classical pathway activation. Immunoglobulin-negative C3-positive MPGN is categorized as C3G due to dysregulation of the alternative pathway. C3G is further subdivided into C3GN and DDD [7]

prednisolone 1 mg/kg/day and tapered over several months based on clinical response.

The patient showed significant clinical improvement. Kidney function improved, with stabilized serum creatinine levels. Treatment duration was individualized based on clinical response, with significant improvement in kidney function and proteinuria control. Proteinuria decreased from nephrotic to sub-nephrotic range, indicating effective disease control.

Discussion

This case of a 14-year-old girl initially diagnosed with PSGN but later identified as having DDD highlights several critical aspects in the diagnostic and therapeutic management of glomerulonephritis. The case underscores the importance of considering alternative diagnoses when clinical presentation deviates from the expected course, emphasizing the need for repeat biopsies and advanced diagnostic techniques.

PSGN and DDD, while both presenting with glomerulonephritis, have distinct pathogenetic mechanisms. PSGN is primarily an immune complex-mediated disease following infection, leading to the deposition of immune complexes and activation of the alternate complement pathway (Fig. 3). This typically results in transient glomerular inflammation and, in most cases, resolves with supportive care.

In contrast, DDD, a form of C3 glomerulopathy, involves dysregulation of the alternative complement pathway. This dysregulation leads to persistent activation of complement and deposition of C3 along the GBM without significant immune complex involvement [6]. The electron-dense deposits (Fig. 2) observed in DDD are a hallmark of this condition and distinguish it from other types of glomerulonephritis. This case highlights the necessity of electron microscopy in identifying these unique deposits, which are not discernible with light microscopy and DIF.

Conclusions

This case underscores the necessity for careful follow-up and comprehensive evaluation in glomerulonephritis patients. Persistent symptoms despite standard treatment should prompt consideration of alternative diagnoses such as C3 glomerulopathy. Accurate diagnosis through repeat biopsies and successful outcome with tailored immunosuppressive therapy emphasizes the importance of comprehensive diagnostic evaluation and individualized treatment approaches. Further research and increased clinical awareness are essential to improve the management and outcomes of patients with DDD.

References

1. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, et al. Atypical post-infectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. Kidney Int. 2013 Feb;83(2):293-9.

2. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. Kidney Int. 2013 Dec;84(6):1079-89.

3. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy — understanding a rare complement-driven renal disease. Nat Rev Nephrol. 2019 Mar;15(3):129-43.

4. Kumar M, et al. Dense deposit disease: An ultra-rare c3 glomerulopathy in children. Available from: https://www.journal-ina.com/article.asp?issn=2394-2916;year=2018;volume=5;issue=1;spage=41;epage=43;aulast=Kumar.

5. Taranta-Janusz K, Wasilewska A, Szynaka B. Childhood-onset dense deposit disease: a rare cause of proteinuria. Ir J Med Sci (1971–). 2014 Sep 1;183(3):455-9.

6. Smith RJH, Alexander J, Barlow PN, Botto M, Cassavant TL, Cook HT, et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. J Am Soc Nephrol JASN. 2007 Sep;18(9):2447-56.

7. Wada Y, Kamata M, Miyasaka R, Abe T, Kawamura S, Takeuchi K, et al. Clinico-Pathogenic Similarities and Differences between Infection-Related Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. Int J Mol Sci. 2023 May 8;24(9):8432.

Received 12.10.2024
Revised 25.11.2024
Accepted 04.12.2024

Information about authors

Dr. Anand Prasad, MD DrNB (Nephrology), Assistant Professor, Post Graduate Department of Medicine (Nephrology Division), Subharti Medical College, Swami Vivekanand Subharti University, Meerut, Uttar Pradesh, India; https://orcid.org/0009-0009-3699-4207

Dr. Dhruv Jain, MBBS, Junior Resident, Post Graduate Department of Medicine, Subharti Medical College, Swami Vivekanand Subharti University, Meerut, Uttar Pradesh, India; https://orcid.org/0009-0007-8892-9728

Dr. Navya Jaiswal, MD, Assistant Professor, Department of Pathology, Subharti Medical College, Swami Vivekanand Subharti University, Meerut, Uttar Pradesh, India; https://orcid.org/0009-0006-7150-9025

Dr. Harsha Shahi, MBBS, Junior Resident, Post Graduate Department of Medicine, Subharti Medical College, Swami Vivekanand Subharti University, Meerut, Uttar Pradesh, India; https://orcid.org/0009-0008-9410-1932

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Anand Prasad, Dhruv Jain, Navya Jaiswal, Harsha Shahi
Subharti Medical College, Swami Vivekanand Subharti University, Meerut, Uttar Pradesh, India

Діагностичні й терапевтичні проблеми при хворобі щільних депозитів: опис випадку

Резюме. Авторами наведено складний випадок у 15-річної дівчини, у якої був діагностований постстрептококовий гломерулонефрит (ПСГН), але пізніше виявлено захворювання щільних депозитів, яке спочатку було класифіковано як мембранопроліферативний гломерулонефрит 2-го типу. ПСГН і С3-гломерулопатія мають схожі клінічні й гістологічні ознаки, що ускладнює діагностику та лікування. У цьому випадку початкова клінічна картина та лікування ПСГН переросли в складну діагностику хвороби щільних депозитів, що потребувало індивідуальних терапевтичних втручань.

Ключові слова: постстрептококовий гломерулонефрит; хвороба щільних депозитів; С3-гломерулопатія; мембранопроліферативний гломерулонефрит; базальна мембрана клубочка

Пам'ятка пацієнту

Пам'ятка для пацієнта з хронічною хворобою нирок, у якого є ризик розвитку гіпонатріємії

Шановний пацієнте!

Гіпонатріємія — це стан, при якому рівень натрію в крові знижується менше від норми. Це може призвести до серйозних проблем зі здоров'ям, особливо у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Ця пам'ятка допоможе вам зрозуміти, як запобігти гіпонатріємії та зберегти своє здоров'я.

Причини гіпонатріємії

1. Надмірне споживання води: уникайте вживання надмірної кількості рідини.

2. Деякі лікарські засоби: консультуйтеся з лікарем щодо прийому медикаментів, які можуть впливати на рівень натрію.

3. Недостатнє споживання натрію: пильнуйте за своїм раціоном харчування, не обмежуйте критично сіль у харчуванні, особливо якщо ви приймаєте сечогінні.

Симптоми гіпонатріємії:

1. Слабкість та втома.
2. Головний біль.
3. Нудота та блювання.
4. Сплутаність свідомості.
5. Судоми та м'язові спазми.

Профілактика гіпонатріємії

1. Збалансоване харчування:

— включайте в раціон продукти, багаті на натрій (наприклад, солоні огірки, морепродукти, копченості);

— консультуйтеся з дієтологом або лікарем щодо вашого раціону.

2. Контроль споживання рідини:

— пийте рідину в помірних кількостях, особливо якщо у вас є схильність до затримки рідини в організмі;

— обговоріть з лікарем оптимальний об'єм рідини, який вам слід споживати.

3. Регулярний моніторинг:

— регулярно здавайте аналізи крові для перевірки рівня натрію;

— відвідуйте лікаря для моніторингу стану нирок і загального стану здоров'я.

4. Уважний прийом медикаментів:

— слідкуйте за вказівками лікаря щодо прийому ліків, особливо тих, які можуть впливати на рівень натрію;

— не змінюйте дозування та не припиняйте прийом ліків без консультації з лікарем.

5. Фізична активність:

— підтримуйте помірний рівень фізичної активності, уникаючи надмірних навантажень;

— порадьтеся з фізіотерапевтом щодо безпечних вправ для вас.

Що робити у випадку симптомів гіпонатріємії:

1. Негайно зверніться до лікаря або викликайте швидку допомогу.
2. Не займайтеся самолікуванням.
3. Поясніть медичним працівникам, що у вас хронічна хвороба нирок і є ризик розвитку гіпонатріємії.

Завжди пам'ятайте, що ваше здоров'я — у ваших руках. Дотримуйтесь цих рекомендацій і регулярно консультуйтесь з медичними фахівцями для забезпечення найкращого контролю вашого стану.

З повагою,
ваш медичний консультант проф. Д. Іванов

TEACHING COURSE PROGRAM "WKD in Ukraine: Early diagnosis, personalized treatment and preservation of kidney health for children"

Format: Hybrid (live and synchronous online access)
Event Type: Teaching Course and Social Event
Location: Ukraine, Kyiv
Dates: March 13–14, 2025
Organized by: UAN, UAPN
https://www.worldkidneyday.org/events/world-kidney-day-in-ukraine-early-diagnosis-personalized-treatment-and-preservation-of-kidney-health/
https://accemedin.com/conference/1159

March 13, 2025. IPNA and International Speakers Board (with simultaneous translation)

Location: Nephrology Clinic (Kyiv, V. Vasilkivska, 29b)
08:45–09:00. Opening Ceremony — IPNA initiatives
09:00–11:00. Session 1: From CKD to Prevention: How is it Possible?
09:00–09:30. **Modern Approaches to Diagnostics and Staging of CKD in Children — Is It So Simple?** Sergey Bayko, MD, PhD, Prof., 1st Department of Children's Diseases, Belarusian State Medical University, Belarus
09:30–10:00. **Kidney Functional Reserve and Hydration. Genetic Screening in Children.** Dmytro Ivanov, MD, PhD, Prof., Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
10:00–10:45. **Combination Therapy to Stop CKD Progression.** Hans-Joachim Anders, MD, PhD, Prof., Division of Nephrology, LMU Munich, Germany
10:45–11:00. Panel Discussion on Practical Skills — Sergey Bayko, MD, Prof.

Break

11:15–13:15. Session 2: From AKI to Prevention: How is it Possible?
11:15–12:00. **AKI in Children.** Augustina Jankauskiene, MD, PhD, Prof., Medical Faculty, Vilnius University, Pediatric Center, Vilnius, Lithuania

12:00–12:45. **Acute Kidney Injury — A Full Range of Therapies in Children.** Mignon McCulloch, MD, PhD, Prof., Red Cross War Memorial Children's Hospital, Professor and Head of Clinical Unit Paediatric Nephrology and Solid Organ Transplant, City of Cape Town, Western Cape, South Africa

12:45–13:15. Panel Discussion on Practical Skills — Dmytro Ivanov, MD, Prof.

Break

13:45–15:45. Session 3: From KRT to Prevention: How is it Possible?

13:45–14:30. **What Adult Nephrologists Need to Know About Paediatric Dialysis.** Rukshana Shroff, MD, PhD, Prof of Paediatric Nephrology, Great Ormond Street Hospital NHS Foundation Trust and UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK

14:30–15:15. **Modern approaches in KRT.** Velibor Tasic, MD, PhD, Prof., University Children's Hospital, Skopje

15:15–15:45. Panel Discussion on Practical Skills

Break

16:00–18:00. Session 4: Scientific and Practical Peculiarities

16:00–16:45. **Amazing Nephron and New Modalities for FSGS Diagnostic.** Nicole Endlich, Prof. Dr. rer. nat., Director, Institute of Anatomy and Cell Biology, University Medicine Greifswald, Germany

16:45–17:30. **Managing Dietary Potassium for Patients with CKD: What is the New Evidence?** Carla Avesani, MD, Associate Professor in Nutrition, Department of Clinical Science, Intervention, and Technology, Karolinska Institute, Sweden

17:30–18:00. Panel Discussion on Practical Skills

18:00–19:00. Conclusion — Take Home Message, CME Tests, Discussion, Final Comments

March 14, 2025. Early diagnosis, personalized treatment and preservation of kidney health

Local Experts Club (online)

9:00–12:00. Блок 1. Діагностичні засоби для раннього виявлення та подальшого моніторингу

09:00–09:30. **Сучасні клінічні та амбулаторні інструменти для скринінгу захворювань нирок у дітей. Настанови IPNA з лікування IgAN.** Єлізавета Лагодич

09:30–10:00. **Тромботичні ускладнення при нефротичному синдромі, виклики сьогодення.** Олена Карпенко, Ігор Палієнко, Андрій Малик

10:00–10:30. **Методологічні аспекти та дискусійні питання фізичної реабілітації в контексті хронічної хвороби нирок.** Володимир Безрук

10:30–11:00. **Захворювання нирок та кишковий мікробом.** Ірина Красюк

11:00–11:30. **Тубулоінтерстиціальний нефрит: на що орієнтуватись у діагностиці та лікуванні?** Людмила Вакуленко

11:30–12:00. **Трансплантація нирки в дитини: який ключ до успіху?** Дмитро Шевчук

12:00-15:30. Блок 2. Персоналізація лікування

12:00–12:30. **Ритуксимаб у практиці нефролога.** Ірина Завальна

12:30–13:00. **Потрійна терапія з iPAAC, iH3KTГ2 у дітей і дорослих: коли це можливо?** Дмитро Іванов

13:00–13:30. **Нефропротекторне лікування у хворих на ХХН.** Ірина Дудар

13:30–14:00. **IgAN: сучасні підходи до лікування.** Олена Чуб

14:00–14:30. **Європейські вимоги до оптимальної практики гемодіалізу. Особливості проведення процедури для українських біженців (Берлін).** Олег Нежурин

14:30–15:00. **Ритуксимаб у лікуванні нефротичного синдрому.** Наталія Біляк

15.00–15.30. **Стратегія ведення хворого з полікістозом нирок.** Анна Петрова

15:30–16:00. Тести CME. Обговорення, підсумкові коментарі

Для нотаток

«Аксімед» завжди попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

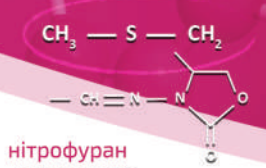
ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

AKSIMED.UA • 044 390 00 55



нітрофуран останнього покоління[1]

МАКМІРОР

ніфуратель, таб. 200 мг

ЗНАЙДІТЬ ВИХІД З ЛАБІРИНТУ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ[1-4]

- Широкий спектр дії (трихомонада, мікоплазма, бактеріальна флора)[2-4]
- Мінімальний рівень резистентності патогенів[2-4]
- Добре проникає в тканину передміхурової залози[3-4]

Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР, таблетки, вкриті оболонкою. Р/С № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфурателю 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання:** вульвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибками, дріжджами, хламідіями, грибками роду Candida). Захворювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до дікочої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** *Вульвовагінальні інфекції. Дорослі:* 1 таблетка 3 рази на добу після їжі для лікування жінки і її партнера при можливості. Для місцевого лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. *Діти від 10 років і старше:* рекомендована доза становить 10 мг на 1 кг на добу, розділена на 2 прийоми. Приймати препарат після їди. Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. *Інфекції сечовивідних шляхів. Дорослі:* рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг) на прийом 3 рази на день після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. *Діти від 6 років і старше:* рекомендована доза становить 10-20 мг на 1 кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийоми. Приймати після їжі. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекцій сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: *рідко (<1/10 000, <1/1 000):* нудота, гіркота в роті, діарея; *дуже рідко (<1/10 000):* блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: *дуже рідко (<1/10 000):* висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичні нейропатії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.** Клінічно значуща взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не встановлена. **Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Діючою речовиною Макмірор є похідне нітрофурану — ніфуратель. Дослідження *in vivo / in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойна і протигрибкова активність. Ніфуратель є протибактеріальним засобом для грамнегативних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на Lactobacillus spp. Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. *Фармакокінетика.* Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,8 години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незміненому вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявлений у внутрішньопечінковій циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F. Antimicrobial activity of Nifuratel. Gionale Italiano of Chemioterapia, 1985.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор. Затверджено наказом МОЗ України, РП № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017.
3. Книгавко А.В. Оптимизация лечения хронического простатита и вторичной преждевременной эякуляции. Журнал «Урология», № 4, 2019.
4. Книгавко А.В. Современные методы лечения эректильной дисфункции у молодых мужчин. Журнал «Репродуктивное здоров`я и жінки», № 4, 2020.

Схема лікування хронічного простатиту[3, 4]

Лікування	1-7-й день лікування	Наступні 10 днів лікування
Левофлоксацин	0,5 г 1 раз в день	
Орнідазол	0,5 г 3 рази в день	
Ніфуратель (Макмірор)		2 табл. 3 рази в день

Квітень 2021

poli

Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

Виробник лікарського засобу:
Доппель Фармацеутіці С.р.л. Віа Волтурно, 48 — Квінто Де Стампі — 20089 Роццано (MI) — Італія.

DileO FARMA
04119, м. Київ,
вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27