
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



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 13, № 4, 2024

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

Передплатний індекс 68277



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 На-
ціональної ради України з питань телебачення та радіомов-
лення №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
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 ці-
лому або частково статей, ілюстрацій або інших матері-
алів 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



Počki

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 13, № 4, 2024

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



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

<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 249

Оригінальні статті

Денова Л.Д., Іванов Д.Д.
Оцінка ризику швидкого прогресування
хронічної хвороби нирок 250

Огляд

Ерохович 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 257

Alma Dhiani Paramita, Fiqih Faizara Ustad,
Jennifer Susanto, Moch. Afrizal Ansori,
Eighty Mardiyani Kurniawati, Tri Hastono Setyo Hadi
Ефективність наповнювачів у боротьбі
зі стресовим і змішаним нетриманням сечі:
систематичний огляд та метааналіз 261

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..... 272

Anand Prasad, Dhruv Jain, Navya Jaiswal,
Harsha Shahi
Діагностичні й терапевтичні проблеми
при хворобі щільних депозитів: опис випадку . 276

Contents

Editor’s Page

Appeal of Editor-in-Chief 249

Original Articles

L.D. Denova, D.D. Ivanov
Assessment of the risk of rapid progression
of chronic kidney disease 250

Review

V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko, I.A. Pallienko,
I.V. Dumka, O.A. Rudenko, Iu.I. Komisarenko
Peculiarities of vitamin D metabolism
in diabetic kidney disease 257

Alma Dhiani Paramita, Fiqih Faizara Ustad,
Jennifer Susanto, Moch. Afrizal Ansori,
Eighty Mardiyani Kurniawati, Tri Hastono Setyo Hadi
Effectiveness of bulking agents in managing
stress and mixed urinary incontinence:
a systematic review and meta-analysis 261

Clinical Observation

Hmaidouch Nabil, Yacoubi Qods, Dkhissi Rihab,
Ouzeddoun Naima, Benamar Loubna
Serratia marcescens peritoneal dialysis
peritonitis: a clinical case and therapeutic
approach 272

Anand Prasad, Dhruv Jain, Navya Jaiswal,
Harsha Shahi
Diagnostic and therapeutic challenges
in dense deposit disease: case report 276



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 смиренным 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 ■**



Денова Л.Д.¹ , Іванов Д.Д.² ¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²м. Київ, Україна

Оцінка ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок

For citation: *Роски. 2024;13(4):250-256. doi: 10.22141/2307-1257.13.4.2024.480*

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 стадії 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-

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 каналці. У про-світі каналців Umod утворює високомолекулярні нитки, які входять до складу матриці гіалінових ци-

ліндрів. 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, гліко-зилфосфатидилінозитол, 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 стадії шляхом визначення uAlb/uUmod та порівняння отриманих результатів із рШКФ та ГЧ цих пацієнтів.

Таблиця 1

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012: Прогноз ХХН на підставі рШКФ і альбумінурії				Категорії персистуючої альбумінурії		
				A1	A2	A3
				Нормальна або незначно підвищена	Помірно підвищена	Різно 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	Різно 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 СКД-EPI, 2009 р. (модифікація від 2011 р.)

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

Примітка: SCr — концентрація креатиніну в сироватці крові; $\text{SCr, мг/100 мл} = \text{SCr (мкмоль/л)} \times 0,0113$ [1, 4].

Матеріали та методи

У період з листопада 2021 року по лютий 2023 року у ТОВ «БЕТА-ПЛЮС», ТОВ «Нефрологічна клініка професора Д. Іванова» та КДЦ Броварської багатoproфільної 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 невідомої 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 «БЕТА-ПЛЮС» на автоматизованому біохімічному аналі-

заторі 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 СКД-EPI (табл. 3).

У всіх пацієнтів було визначено індекс коморбідності Чарлсона (ІЧ). ІЧ запропонований для оцінки віддаленого прогнозу коморбідних хворих у 1987 році вченим М.Е. 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 СКД-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°C . 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°C зберігання протягом 6 місяців, при -20°C — 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., KHP) [1, 4].

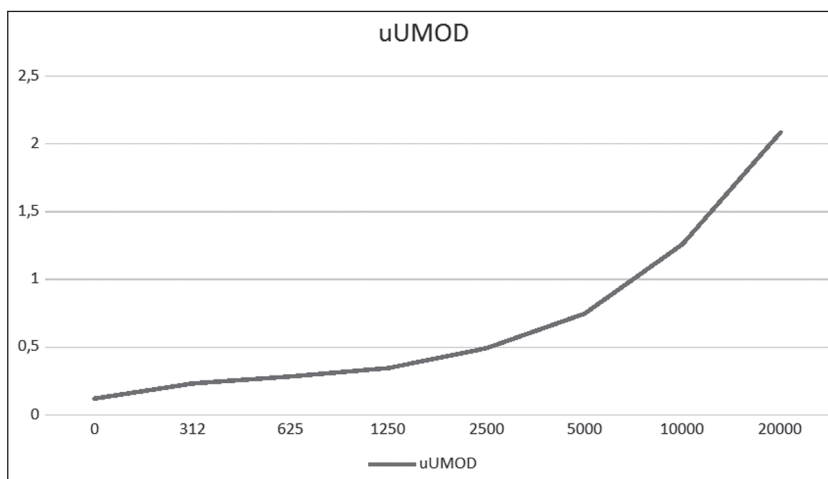


Рисунок 1. Стандартна крива uUmod [1]

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 $\pm$ стандартне відхилення (дані подані як $M \pm SD$), 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). R -значення $< 0,05$ вважалося статистично значущим.

Математичний аналіз і статистична обробка результатів здійснювалися 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). $R^2 = 0,08722$ (означає, що 8,7 % мінливості рШКФ пояснюється uAlb/uUmod).

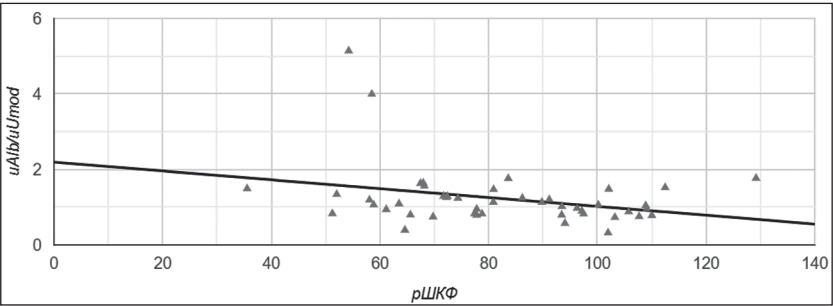


Рисунок 2. Кореляція між uAlb/uUmod і рШКФ (1-ша група)

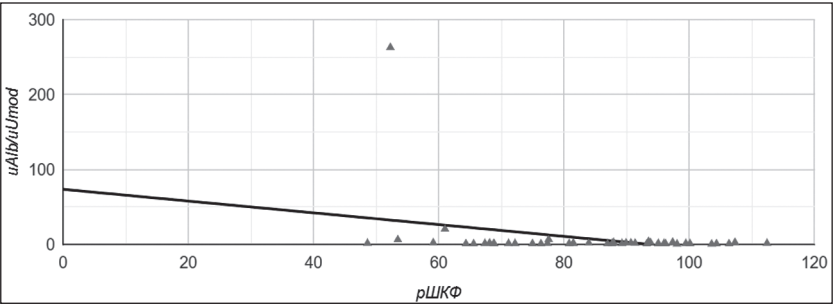


Рисунок 3. Кореляція між uAlb/uUmod і рШКФ (2-га група)

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 $\pm$ 20,23	83,55 $\pm$ 15,92	105,25 $\pm$ 13,29

Примітка: дані наведені як $M \pm SD$ 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). $R^2 = 0,1027$ (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/ $1,73$ м²), 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/ $1,73$ м² [4].

Приклад 2. Хвора С., 62 роки. Діагноз: ХХН 3-ї ст. (рШКФ $51,23$ мл/хв/ $1,73$ м²), 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/ $1,73$ м² [4].

Як ми бачимо, у першому випадку при значенні $uAlb/uUmod > 0,94$ спостерігається швидке прогресування ХХН, зниження рШКФ більше ніж 5 мл/хв/ $1,73$ м² 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

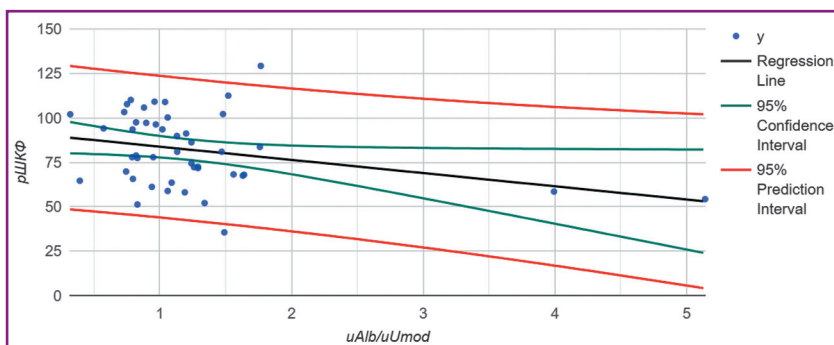


Рисунок 4. Кореляція між $uAlb/uUmod$ і рШКФ (1-ша група)

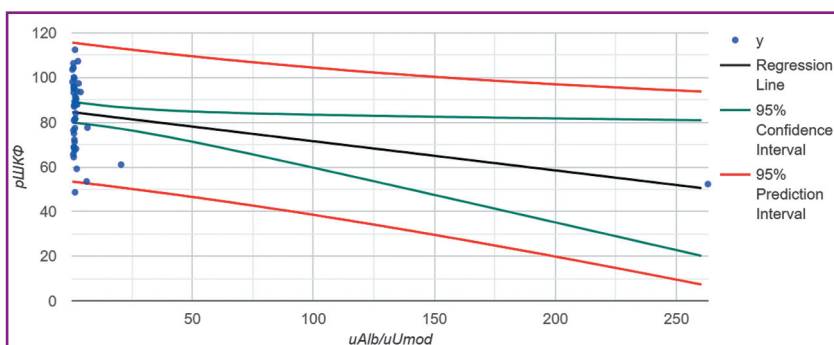


Рисунок 5. Кореляція між $uAlb/uUmod$ і рШКФ

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 м²/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.

References

1. Denova LD, Ivanov DD. Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis chronic kidney disease, taking into account the index of comorbidity. *Počki*. 2023;12(2):84–99. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.403.
2. Denova LD. The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD. *Po ki*. 2022;11(2):68–80. doi: 22141/2307-1257.11.2.2022.363.
3. Denesjuk VI, Denesjuk OV, authors; Kovalenko VM, editor. *Internal medicine: a textbook for students of higher medical education institutions of III–IV level of accreditation and doctors of postgraduate education based on the recommendations of evidence-based medicine*. 3rd ed. Kyiv: Morion; 2019. 960 p. Ukrainian.
4. Denova LD, Ivanov DD. Method for assessing the risk of rapid progression of chronic kidney disease in patients with predialysis chronic kidney disease. Patent № 155375 UA, 2024. Ukrainian.
5. Vasquez-Rios G, Katz R, Levitan EB, 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.
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.
7. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, 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.
8. Kouri TT, Hofmann W, Falbo R, 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.
9. Srivastava A, Amodu A, Liu J, 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.
10. Denova LD. Uromodulin as a potential candidate marker for predicting the course of CKD. *Po ki*. 2021;10(4):237–243. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.24798.
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.
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.
13. Ikeme JC, Scherzer R, Garimella PS, 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.
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.
15. Bullen AL, Vaingankar S, Madero M, et al. Urine Uromodulin, Kidney Tubulointerstitial Fibrosis, and Furosemide Response. *Nephron*. 2024;148(7):443–447. doi: 10.1159/000534578.
16. Melchinger H, Calderon-Gutierrez F, Obeid W, 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.
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.
18. Colhoun H, Looker H, McKeigue P, et al. Predicting rapid decline in renal function in diabetes. Patent № 20170115310A1 US, 2017.
19. Savycka LM. A method of assessing the progression of chronic kidney disease in patients with I–III stage XXN. Patent № 124884 UA, 2018. Ukrainian.
20. Stepanova NM, Snisar LM, Lebid LO, Kolesnyk MO. Method of early diagnosis of rapid progression of chronic kidney disease in patients with primary glomerulonephritis. Patent № 146363 UA, 2021. Ukrainian.

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. Denova¹, D.D. Ivanov²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kyiv, 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 m²/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

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

For citation: *Роски. 2024;13(4):257-260. doi: 10.22141/2307-1257.13.4.2024.481*

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 гідроксильовання й утворення активного метаболіту ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), що призводить до прогресування ниркових уражень, розвитку протеїнурії та фіброзу. Аналізувалися механізми взаємодії глюкози і вітаміну D на рівні проксимальних каналців 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 коотранспортера 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].

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ є активною формою вітаміну D, що відповідає за його біологічну роль шляхом зв'язування з VDR, запускаючи широкий спектр геномних і не-

геномних 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 гідроксильовується 25-гідроксилазою (CYP2R1) або стерол-27-гідроксилазою (CYP27A1) з утворенням $25(\text{OH})\text{D}_3$, який є основним клінічним показником дефіциту вітаміну D. Потім $25(\text{OH})\text{D}_3$ гідроксильовується 1α -гідроксилазою або в нирках, або в периферичних тканинах, експресуючи CYP27B1, з утворенням активної форми — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [12, 13]. Отже, не тільки через наявність VDR у ниркових каналцях, подоцитах, юктагломерулярному 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-

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

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) ₂ D		24,25(OH) ₂ D ₃ , 1,24,25(OH) ₃ D ₃
CYP27B1	Мітохондріальна мембрана	Холекальциферол	25(OH)D		1,25(OH) ₂ D 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)D₃ 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)D₃, 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)₂D₃ через вплив на VDR може знижувати експресію FOXO1 при ЦД, пригнічуючи залізодефіцитну анемію (1,25(OH)₂D₃) 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)₂D₃), але й можлива гіперфільтрація в клубочках. Гіперфільтрація та зміна каналцевої реабсорбції призводять до протеїнурії й втрати 25(OH)D₃ разом із ВДЗБ. Відповідно дослідження підтверджують позитивну кореляцію співвідношення альбуміну і креатиніну в сечі зі зниженням основної форми вітаміну D (25(OH)D₃) [25]. Різна здатність нирок щодо процесів гідроксилізації та утворення достатньої кількості кальцитріолу може під-

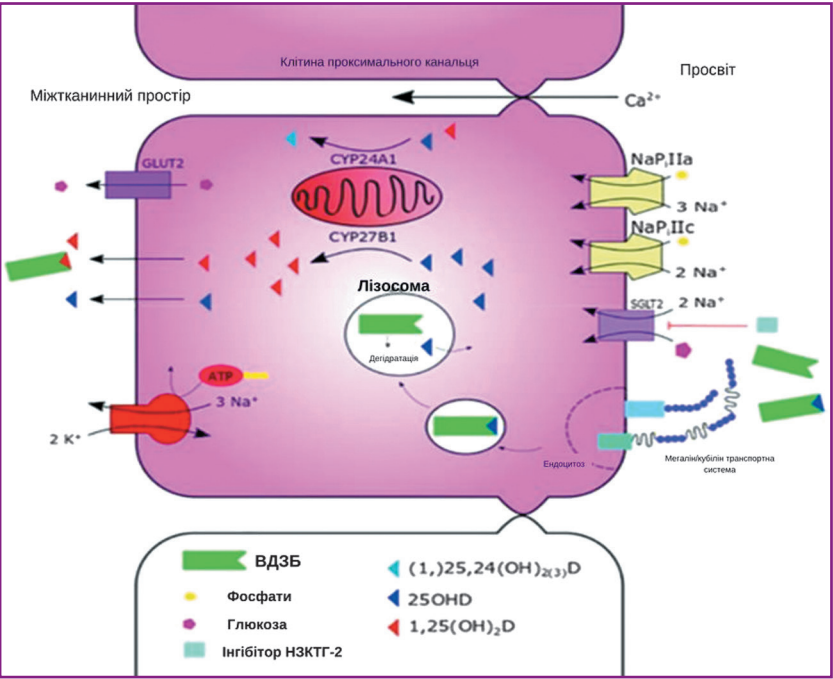


Рисунок 1. Механізми транспортування вітаміну D і глюкози клітинами епітелію проксимальних каналців нефрона
Примітки: NaPi-IIa/c — котранспортер фосфату натрію IIa/c; GLUT2 — транспортер глюкози 2.

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 каналців, 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 каналців нефрона зображені на рис. 1.

Деякі автори припускають можливість порушення кісткового метаболізму в разі використання гліфлозидів — інгібіторів НЗКТГ-2 [29]. Інгібування спільного транспорту Na^+ і глюкози може збільшити електрохімічний градієнт для натрію в проксимальному каналці. Надлишок натрію підвищує реабсорбцію фосфату через котранспортери SLC34A1 (NaPi-IIa) і SLC34A3 (NaPi-IIc), а підвищення рівня фосфату індукуює експресію FGF23. Як згадувалося вище, FGF23 пригнічує експресію CYP27B1 та індукуює експресію CYP24A1. Тому рівень циркулюючого $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ може зменшитися. Нижчі рівні $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 ($25(\text{OH})\text{D}_3$) 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Отже, втрата із сечею ВДЗВ, металіну й кубіліну, необхідних для гомеостазу вітаміну D, призводить до зниження рівнів як $25(\text{OH})\text{D}_3$, так і $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 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 опрацю-

вання 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.

References

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.
2. Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol*. 2020 Mar;173:113595. doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.024.
3. Carlberg C. Vitamin D in the Context of Evolution. *Nutrients*. 2022 Jul 22;14(15):3018. doi: 10.3390/nu14153018.
4. Silva ICJ, Lazaretti-Castro M. Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):748–755. doi: 10.20945/2359-3997000000565.
5. Janubová M, Žitňanová I. The effects of vitamin D on different types of cells. *Steroids*. 2024 Feb;202:109350. doi: 10.1016/j.steroids.2023.109350.
6. Nardin M, Verdoia M, Nardin S, et al. Vitamin D and Cardiovascular Diseases: From Physiology to Pathophysiology and Outcomes. *Biomedicines*. 2024 Mar 30;12(4):768. doi: 10.3390/biomedicines12040768.
7. Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol*. 2022 Feb;196:114735. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114735.
8. Sirbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 29;23(17):9784. doi: 10.3390/ijms23179784.
9. Roy NM, Al-Harathi L, Sampat N, et al. Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021 Jan 1;26(3):566–611. doi: 10.2741/4908.
10. Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. *Nutrients*. 2022 Mar 24;14(7):1354. doi: 10.3390/nu14071354.
11. Yang S, Li A, Wang J, et al. Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. *Curr Med Chem*. 2018;25(27):3256–3271. doi: 10.2174/0929867325666180214122352.
12. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 28;24(5):4642. doi: 10.3390/ijms24054642.
13. Kotsa K, Grammatiki M. The Role of Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus. In: Watson RR, Preedy VR, editors. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*. 2nd ed. Cambridge, MA: Academic press; 2019. 157–174 pp. doi: 10.1016/B978-0-12-813822-9.00010-2.
14. Nakhoul N, Thawko T, Farber E, et al. The Therapeutic Effect of Active Vitamin D Supplementation in Preventing the Progression of Diabetic Nephropathy in a Diabetic Mouse Model. *J Diabetes Res*. 2020 Nov 26;2020:7907605. doi: 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 Res Int*. 2020 Jul 11;2020:4137268. doi: 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. *Endocr Rev*. 2020 Apr 1;41(2):202–231. doi: 10.1210/edrv/bnz010.

17. Yerokhovych V, Karpenko O, Paliienko I, et al. Early diagnosis of mineral and bone disorders in patients with diabetic kidney disease on the background of type 2 diabetes. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2024;20(4):238-243. doi: 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. *Curr Diab Rep*. 2019 Sep 10;19(10):101. doi: 10.1007/s11892-019-1201-y.
19. Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocr Connect*. 2021 Apr 29;10(5):R151-R159. doi: 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. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 29;24(1):570. doi: 10.3390/ijms24010570.
21. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. The Role of Vitamin D in Diabetic Nephropathy: A Translational Approach. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):807. doi: 10.3390/ijms23020807.
22. Galuška D, Pácal L, Kaňková K. Pathophysiological Implication of Vitamin D in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2021;46(2):152-161. doi: 10.1159/000514286.
23. Shi L, Xiao C, Zhang Y, et al. Vitamin D/vitamin D receptor/Atg16L1 axis maintains podocyte autophagy and survival in diabetic kidney disease. *Ren Fail*. 2022 Dec;44(1):694-705. doi: 10.1080/0886022X.2022.2063744.
24. Ding Y, Wu Q. 1,25D/VDR inhibits pancreatic cell ferroptosis by downregulating FOXO1 expression in diabetes mellitus. *Cell Signal*. 2023 May;105:110564. doi: 10.1016/j.cellsig.2022.110564.
25. Gao J, Song X, Ou H, et al. The association between vitamin D and the progression of diabetic nephropathy: insights into potential mechanisms. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Jun 24;11:1388074. doi: 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. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Nov;75(11):1481-1490. doi: 10.1007/s00228-019-02732-y.

27. De Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, et al. Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jan 7;14(1):66-73. doi: 10.2215/CJN.04530418.

28. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.

29. Blau JE, Bauman V, Conway EM, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight*. 2018 Apr 19;3(8):e99123. doi: 10.1172/jci.insight.99123.

30. Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics. *Am J Kidney Dis*. 2021 Oct;78(4):582-589. doi: 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)₂D₃), 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

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

Alma Dhiani Paramita¹ , Fiqih Faizara Ustad¹ , Jennifer Susanto¹ , Moch. Afrizal Ansori¹ ,
Eighty Mardiyani Kurniawati² , Tri Hastono Setyo Hadi² 

¹Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia

²RSUD Dr. Soetomo, Indonesia

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

For citation: Počki. 2024;13(4):261-271. doi: 10.22141/2307-1257.13.4.2024.482

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

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

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:

- “bulking agent” or “bulking agents”; and
- “periurethral injection” or “transurethral injection”; and
- “stress urinary incontinence” or “due to persistent stress urinary incontinence” or “incontinence urinary mixed with predominant stress”; and
- “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 research 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,

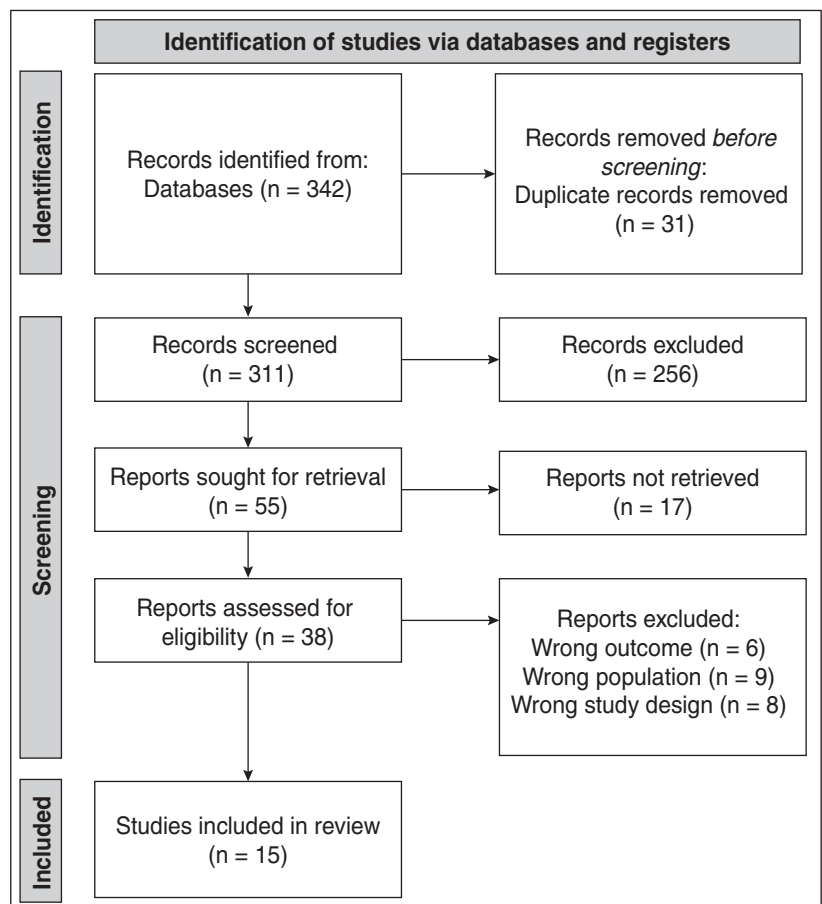


Figure 1. Identification of studies via databases and registers

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/m². 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	Meno-pause (%)	Parity (range) ± SD	Mean BMI (range) ± SD
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gaddi et al.	2014	67	Retro-spective	Mono-center	USA	Macro-plastique Contigen Coaptite	SUI	62.30 ± 13.85	23.9 (16)	–	28.10 ± 5.73
Pai and Al-Singary	2015	256	Retro-spective	Mono-center	UK	Bulkamid	SUI/ MUI	59.8 (31–93)	–	2 (0–4)	27.6 (19.5–47)
Futyma et al.	2015	105	Retro-spective	Multi-center	Poland	Urolastic	SUI/ RSUI	63.62 ± 10.11	–	3 (0–6)	30.27 ± 3.27
Rosenfeld et al.	2015	59	Prospec-tive	Mono-center	USA	Macro-plastique	SUI	65.80 ± 9.74	–	2.25 ± 1.19	27.29 ± 10.09
De Vries et al.	2017	34	Retro-spective	Multi-center	Nether-lands	Urolastic	SUI	64.5 (23.3–89.9)	–	–	–
Zivano-vic et al.	2017	55	Prospec-tive	Mono-center	Swit-zerland	Bulkamid	SUI/ MUI	71.7 ± 10.7	–	–	28.8 ± 3.9
Clark and Welk	2017	17	Retro-spective	Mono-center	Canada	Bulkamid	SUI/ MUI	70 (59–78)	–	–	–
Dray et al.	2018	73	Retro-spective	Mono-center	USA	Macro-plastique (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	Mono-center	USA	Macro-plastique	SUI	62.7 ± 10.7	92.8 (65)	2.4 ± 1.2	27.2 ± 5.9
Daly et al.	2020	114	Retro-spective	Mono-center	Scotland	Macro-plastique 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 Complica- tions	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 compli- cations
Ghoniem et al.	2021	–	70 (49/70) (S)	–	12.8 (8/70)	36	I-QOL PGI-S Stamey	–	Transient disuria Hematuria Pain at in- jection 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	Nega- tive stress test	Clavien-Din- do complica- tions I–II
Serati et al.	2023	80.9 (17/21) (S) 76 (16/21) (O)	–	–	14.2 (3/21)	6	PGI-I Clavien- Dindo complica- tions FSFI	Nega- tive stress test	Clavien-Din- do complica- tions 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 I² 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,

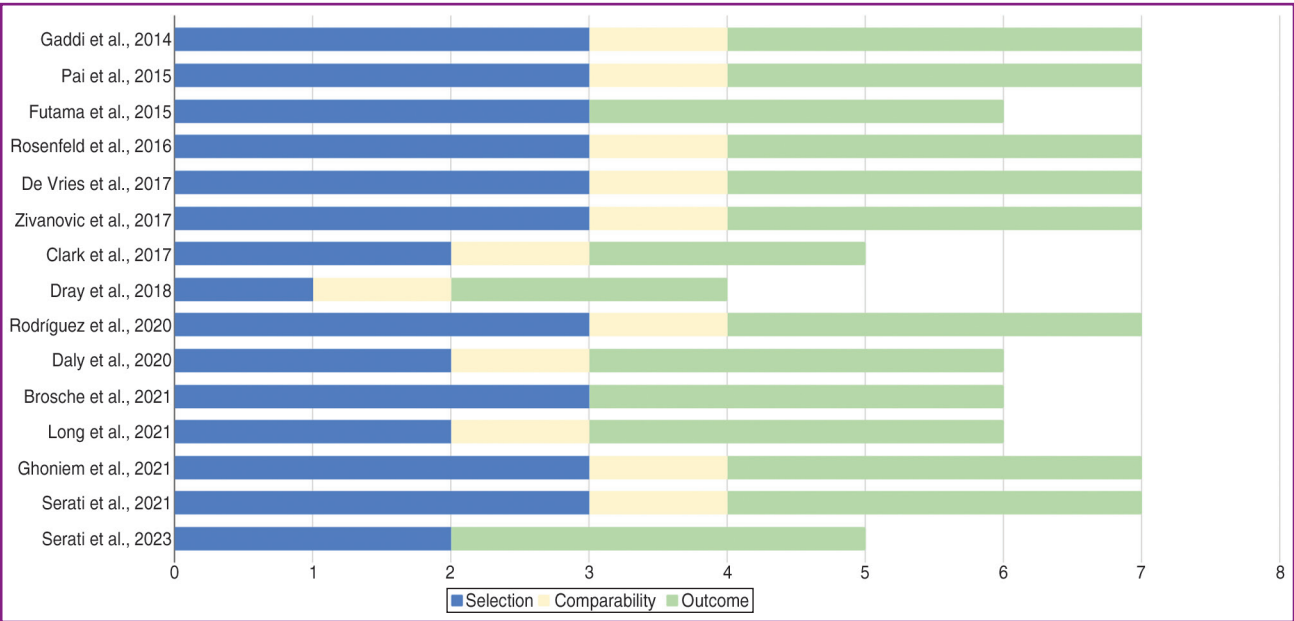


Figure 2. A comprehensive Newcastle-Ottawa scale of each included cohort study

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

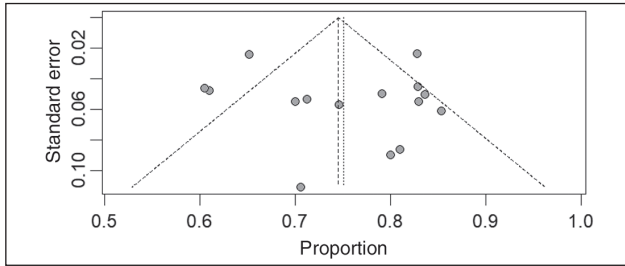


Figure 3

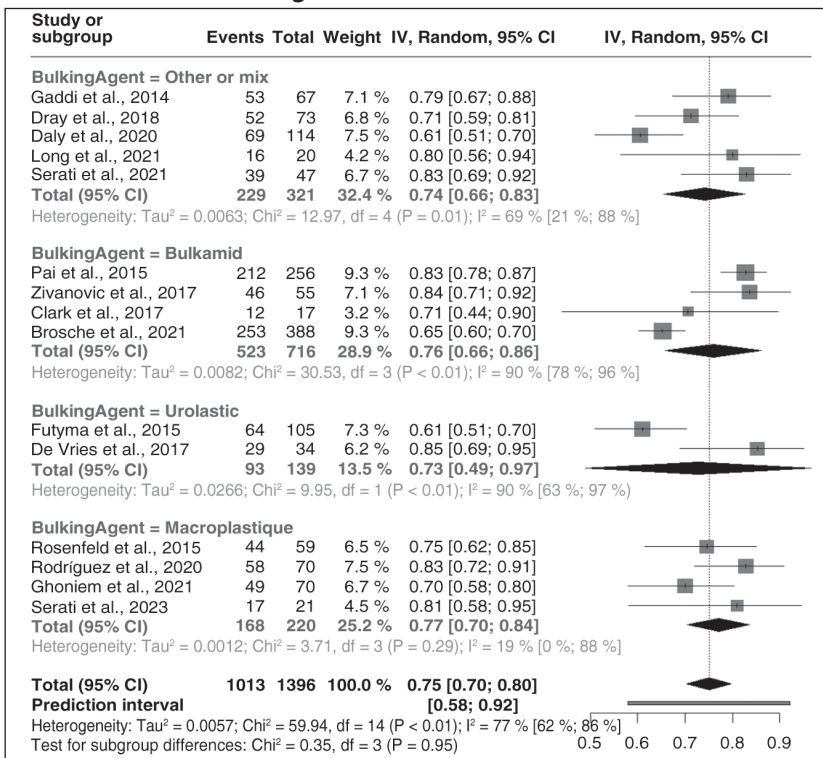


Figure 4

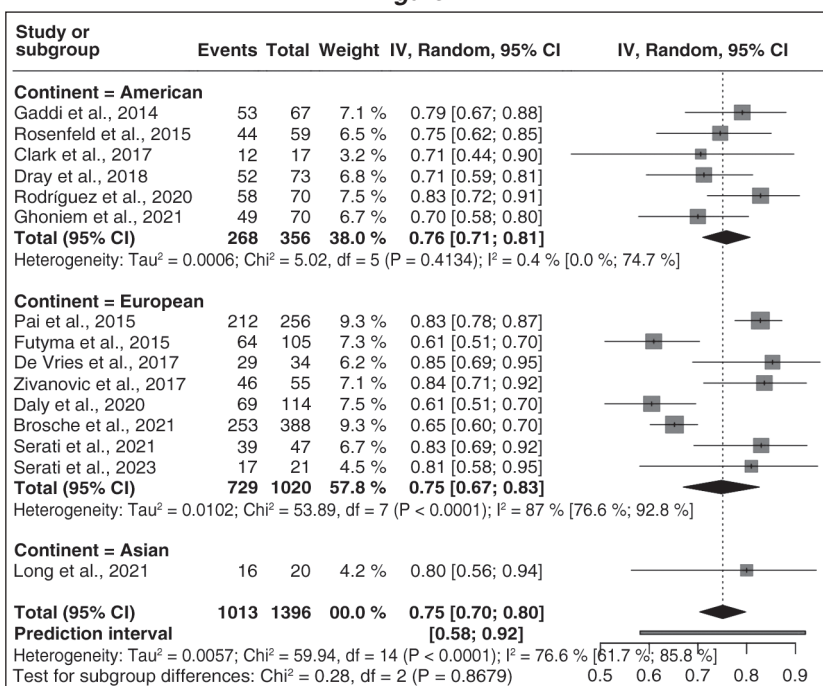


Figure 5

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 effective-

ness 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):865-868. doi: 10.1055/s-0042-107079.
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 (Basel).* 2020 Nov 20;5(4):96. doi: 10.3390/geriatrics5040096.
4. American Urogynecologic Society (AUGS). Coding for Urethral Bulking. Silver Spring, MD: AUGS; 2018. 3 p.
5. Sikora M, Gamper M, Zivanovic I, et al. Current Treatment of Stress Urinary Incontinence by Bulking Agents and Laser Therapy-An Update. *J Clin Med.* 2024 Feb 28;13(5):1377. doi: 10.3390/jcm13051377.
6. Lemperle G, Lemperle SM. Injectable Bulking Agents for the Treatment of Stress Urinary Incontinence. *SM Gerontol Geriatr Res.* 2017;1(1):1-9. doi: 10.36876/smgr.1005.
7. Serati M, Mancini V, Balzarro M. Urethral bulking agents for the treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2020 Aug;31(8):1493-1494. doi: 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):2835-2840. doi: 10.1007/s00192-021-04827-6.
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 pel-

vic floor repair in women with pelvic organ prolapse and urodynamic stress incontinence. *A pilot study. Continence.* 2024 Jun;10:101221. doi: 10.1016/j.cont.2024.101221.

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):1349–1388. doi: 10.1002/nau.24696.

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;40(1):502–508. 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 Feb;12:1414323. doi: 10.3389/fbioe.2024.1414323.

13. Fleischmann N, Chughtai B, Plair A, et al. Urethral Bulking. *Urogynecology (Phila).* 2024 Aug 1;30(8):667–682. doi: 10.1097/SPV.0000000000001548.

14. Sebesta EM, Dmochowski RR. Mixed Urinary Incontinence: Diagnosis and Management. *OBM Geriatrics.* 2023 Oct 5;07(04):1–22. doi: 10.21926/obm.geriatr.2304251.

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;43(2):342–353. 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;38(2):257–276. doi: 10.1002/ncp.10965.

17. Braga A, Caccia G, Papadia A, 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. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.05.007.

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. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0406.

19. Gaddi A, Guaderrama N, Bassiouni N, Bechuk J, Whitcomb EL. Repeat midurethral sling compared with urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2014 Jun;123(6):1207–1212. doi: 10.1097/AOG.0000000000000282.

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 European J Urol.* 2015;68(4):428–433. doi: 10.5173/cej.2015.647.

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):258–262. doi: 10.1016/j.urols.2015.02.001.

22. De Vries AM, van Breda HMK, Fernandes JG, Venema PL, Heesakkers JPFA. Para-Urethral Injections with Uro-lastic® for Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: Subjective Improvement and Safety. *Urol Int.* 2017;99(1):91–97. doi: 10.1159/000452450.

23. Zivanovic I, Rautenberg O, Lobodasch K, von Büna G, Walser C, Viereck V. Urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence after midurethral sling failure. *Neurourol Urodyn.* 2017 Mar;36(3):722–726. doi: 10.1002/nau.23007.

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. doi: 10.1002/nau.24321.

25. Serati M, Giammò A, Carone R, et al.; Italian Society of Urodynamics. Bulking agents for the treatment of recurrent stress urinary incontinence: a suitable option? *Minerva Urol Nephrol.* 2022 Dec;74(6):747–754. doi: 10.23736/S2724-6051.21.04269-5.

26. Futyma K, Miotła P, Gacezyński K, 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;2015:851823. doi: 10.1155/2015/851823.

27. Clark R, Welk B. The use of polyacrylamide hydrogel in the setting of failed female stress incontinence surgery. *Can Urol Assoc J.* 2018 Apr;12(4):95–97. doi: 10.5489/cuaj.4838.

28. Dray EV, Hall M, Covalschi D, Cameron AP. Can urethral bulking agents salvage failed slings? *Urology.* 2019 Feb;124:78–82. doi: 10.1016/j.urology.2018.09.019.

29. Daly CME, Mathew J, Aloystious 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):2107–2112. doi: 10.1007/s00345-020-03413-7.

30. Long CY, Lin KL, Shen CR, 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 15;11(1):1584. doi: 10.1038/s41598-020-80598-2.

31. Serati M, Braga A, Scancarello C, et al. Does the polydimethylsiloxane urethral injection (Macroplastique®) improve sexual function in women, in fertile age, affected by stress urinary incontinence? *Medicina (Kaunas).* 2023 Mar 15;59(3):580. doi: 10.3390/medicina59030580.

32. Imrey PB. Limitations of meta-analyses of studies with high heterogeneity. *JAMA Netw Open.* 2020 Jan 3;3(1):e1919325. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19325.

33. Gandhi AP, Shamim MA, Padhi BK. Steps in undertaking meta-analysis and addressing heterogeneity in meta-analysis. *Evidence.* 2023;1(1):78–92. doi: 10.61505/evidence.2023.1.1.7.

34. Campanella L, Gabrielli G, Chiodo E, et al. Minimally Invasive Treatment of Stress Urinary Incontinence in Women: A Prospective Comparative Analysis between Bulking Agent and Single-Incision Sling. *Healthcare (Basel).* 2024 Mar 29;12(7):751. doi: 10.3390/healthcare12070751.

Received 04.10.2024
Revised 02.11.2024
Accepted 15.11.2024 ■

Information about authors

Alma Dhiyani Paramita, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia; <http://orcid.org/0009-0000-5325-0108>
Fiqih Faizara Ustadji, 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 Mardiyani 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 Paramita¹, Fiqih Faizara Ustadi¹, Jennifer Susanto¹, Moch. Afrizal Ansori¹, Eighty Mardiyani Kurniawati², Tri Hastono Setyo Hadi²

¹Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Indonesia

²RSUD 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

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}¹Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Rabat, Morocco²Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco

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

For citation: Počki. 2024;13(4):272-275. doi: 10.22141/2307-1257.13.4.2024.483

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, intra-peritoneal, 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/mm³, 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/mm³, predominantly neutrophilic. The evolution was remarkably favorable, with good clinical improvement and a clearing of the effluent after five days of antibiotic therapy.

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

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/mm³, 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	<i>Serratia marcescens</i>	–
Aerobic and anaerobic cytocultures		
<i>Serratia marcescens</i>		

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 Jul;32(7):1145-1156. doi: 10.1007/s00467-016-3482-6.

2. Khanna A, Khanna M, Aggarwal A. *Serratia marcescens* - a rare opportunistic nosocomial pathogen and measures to limit its spread in hospitalized patients. *J Clin Diagn Res.* 2013 Feb;7(2):243-246. doi: 10.7860/JCDR/2013/5010.2737.

3. Sasi S, Faraj H, Barazi R, et al. 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 Feb 24;11(2):e6997. doi: 10.1002/ccr3.6997.
4. Kilic I, Gungor K, Kurultak I, Ustundag S. Relapsing *Serratia* peritonitis resulting in peritoneal catheter loss. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018 Nov-Dec;29(6):1494-1497. 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 beta-lactamases encoded on a single plasmid. *Microbiol Res.* 2007;162(1):46-52. doi: 10.1016/j.micres.2006.06.005.
6. McCracken AW, Lipscomb FE. *Serratia marcescens* infection complicating peritoneal dialysis. *Br Med J.* 1965 Jun 12;1(5449):1536-1537. doi: 10.1136/bmj.1.5449.1536.
7. Hortling L, Sipila R. Multiresistant *Serratia marcescens* peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) successfully treated with Azithromycin (S26, 776) a new monobactam antibiotic. *Clin Nephrol.* 1984 Jun;21(6):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 Feb;147(2):64-67.
9. Tavares-Carreón F, De Anda-Mora K, Rojas-Barrera IC, Andrade A. *Serratia marcescens* antibiotic resistance mechanisms of an opportunistic pathogen: a literature review. *PeerJ.* 2023 Jan 5;11:e14399. doi: 10.7717/peerj.14399.
10. Vong O; French Society of Microbiology. The new CA-SFM recommendations have arrived. Available from: <https://www.sfm-microbiologie.org/2023/06/02/le-nouveau-communique-du-ca-sfm-juin2023/>.
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;14:1373036. doi: 10.3389/fcimb.2024.1373036.
12. Yang N, Li L. Successful treatment of *Serratia Marcescens* peritonitis in a patient receiving peritoneal dialysis. *Clin Case Rep.* 2020 Dec 11;9(2):796-799. doi: 10.1002/ccr3.3649.
13. Carranza AT. Dialysis-Associated Peritonitis due to *Serratia marcescens*: A Case Report. *J Am Soc Nephrol.* 2023 Nov;34(11S):1089. doi: 10.1681/ASN.20233411S11089b.
14. Connacher AA, Old DC, Phillips G, Stewart WK, Grimont F, Grimont PA. Recurrent peritonitis caused by *Serratia marcescens* in a diabetic patient receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Hosp Infect.* 1988 Feb;11(2):155-160. doi: 10.1016/0195-6701(88)90058-8.
15. Grabe DW, Bailie GR, Eisele G, Venezia R. Limited Systemic Absorption of Intraperitoneal Ceftriaxone in a Patient with *Serratia marcescens* Peritonitis. *Peritoneal Dialysis International.* 1997;17(4):395-397. doi: 10.1177/089686089701700416.
16. Krishnan M, Thodis E, Ikonopoulou D, et al. Predictors of outcome following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2002 Sep-Oct;22(5):573-581.
17. Kang JH, Kim MJ, Kang YU, et al. *Serratia marcescens* Peritonitis in a Diabetic Patient Receiving Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Infect Chemother.* 2013 Mar;45(1):105-107. doi: 10.3947/ic.2013.45.1.105.
18. Bhav P, Tregaskis P, Walker R, Wilson S. Intraperitoneal meropenem for peritoneal dialysis peritonitis with *Serratia marcescens* immediately on commencing dialysis. *New Microbes New Infect.* 2016 Jan 27;10:84-86. 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. *Nefrologia.* 2017 May-Jun;37(3):350-351. 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
 Oueddoun 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: Oueddounnaima@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: Loubna.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}, Oueddoun Naima^{1,2}, Benamar Loubna^{1,2}

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

²Mohammed 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*

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

For citation: *Počki. 2024;13(4):276-278. doi: 10.22141/2307-1257.13.4.2024.484*

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].

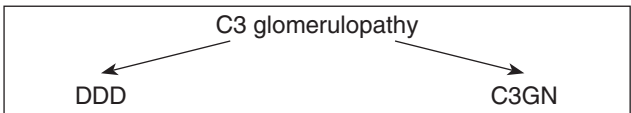


Figure 1. Interaction between C3 glomerulopathy, C3GN and DDD

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.

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

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

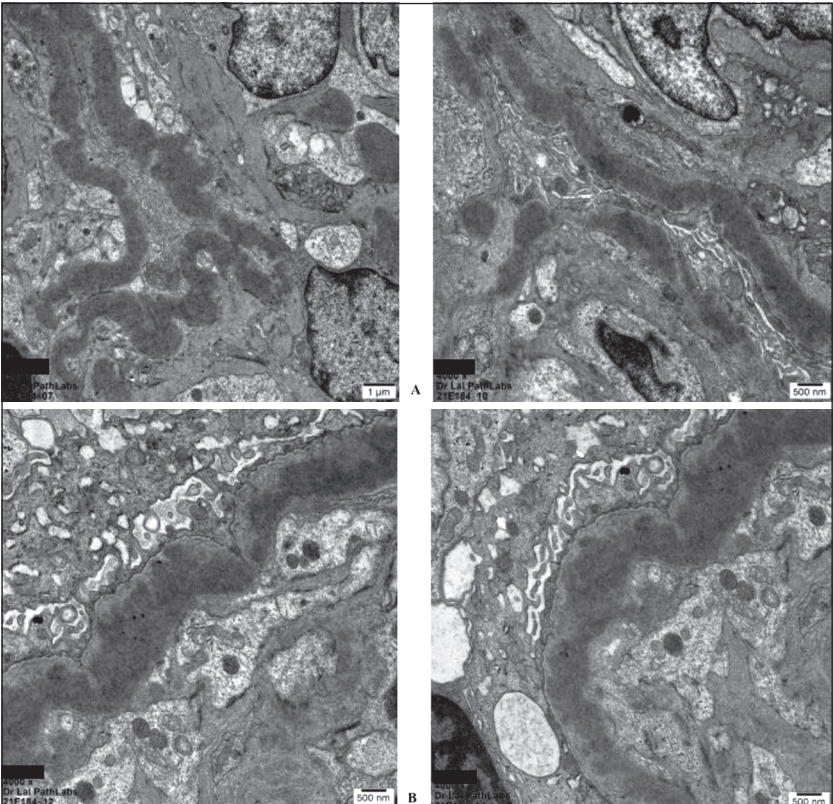


Figure 2. Kidney biopsy on electron microscopy: A) extremely electron dense/hyperosmiophilic deposits in a linear/continuous fashion along glomerular capillaries and focally in mesangial areas, B) widespread effacement of visceral epithelial cell foot processes with mesangial interposition & GBM neo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

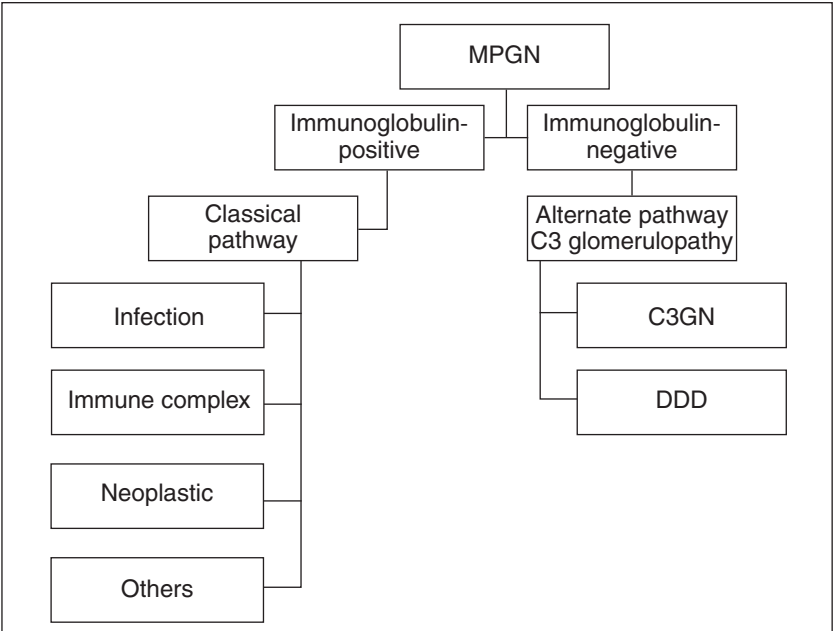


Figure 3. A simple classification of MPGN based on the findings of IF staining and the difference in the state of complement activation. The MPGN pattern detected by light microscopy is divided into immunoglobulin-positive or immunoglobulin-negative on IF staining. It is suspected that immunoglobulin-positive 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, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int.* 2013 Feb;83(2):293-299. doi: 10.1038/ki.2012.384.
2. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013 Dec;84(6):1079-1089. doi: 10.1038/ki.2013.377.
3. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Mar;15(3):129-143. doi: 10.1038/s41581-018-0107-2.
4. Kumar M. Dense deposit disease: An ultra-rare C3 glomerulopathy in children. *Journal of Integrative Nephrology and Andrology.* 2018;5(1):41-43.
5. Taranta-Janusz K, Wasilewska A, Szyńska B. Childhood-onset dense deposit disease: a rare cause of proteinuria. *Ir J Med Sci.* 2014 Sep;183(3):455-459. doi: 10.1007/s11845-013-1041-8.
6. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, et al.; Dense Deposit Disease Focus Group. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Sep;18(9):2447-2456. doi: 10.1681/ASN.2007030356.
7. Wada Y, Kamata M, Miyasaka R, et al. Clinico-Pathogenic Similarities and Differences between Infection-Related Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. *Int J Mol Sci.* 2023 May 8;24(9):8432. doi: 10.3390/ijms24098432.

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 цьо-

му 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