

Денова Л.Д.<sup>1</sup> , Джаббарлі І.<sup>2</sup> <sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Нирки: уромодулін і гіперурикемія

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):32-45. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.495

**Резюме. Актуальність.** Уромодулін (Umod) має значний вплив на розвиток і перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН). Наприклад, вищий рівень Umod асоціюється з більшими розмірами нирки та розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ). Відомо, що екскреція Umod пов'язана з фракційною екскрецією сечової кислоти (UrAc), хлориду та натрію (маркерами об'ємного перевантаження), але ще не до кінця з'ясований зв'язок між Umod і гіперурикемією. **Мета:** дослідити зв'язок між рівнями UrAc крові та Umod у пацієнтів з ХХН I–III стадії. **Матеріали та методи.** Було проведено проспективне рандомізоване когортне дослідження ROLUNT (uROmoduLin, UbiquinoNe, glutaThione), у якому взяли участь 34 пацієнти з рівнем sUrAc більше за 360 мкмоль/л, у 2021–2023 рр. Дослідження ROLUNT проводилося у ТОВ «ВЕТА-ПЛЮС» та КДЦ Броварської багатопрофільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. **Результати.** Результати кореляції Спірмена показали, що в групі (n = 34) існує значний великий позитивний зв'язок: між фракційною екскрецією Umod (FeUmod) та індексом ризику розвитку термінальної стадії ХХН через 2 роки (QxMD2) і через 5 років (QxMD5); між індексом Чарлсона (IC), креатиніном крові (sCrea), азотом сечовини (BUN), сечовиною крові (sUrea), ліпопротеїдами низької щільності (LDL), загальним холестерином (sChol), Umod сечі (uUmod)/рШКФ за формулою CKD-EPI (рШКФ<sub>CKD</sub>), uUmod/креатиніном сечі (uCrea), альбуміном сечі (uAlb)/uCrea; між uAlb/uUmod та uAlb, uAlb/uCrea; між добовим uUmod (uUmod24) та uUmod, uUmod/Umod крові (sUmod), індексом маси тіла (IMT); між uUmod/sUmod та uUmod, uUmod24; між uUmod/uCrea та uAlb/uCrea, uUmod/рШКФ<sub>CKD</sub>, FeUmod, sChol, LDL, ліпопротеїдами дуже низької щільності (VLDL), відсотком жирової тканини (ЖТ), sUrea, BUN, BUN/sCrea, sUrea/sCrea, QxMD2, QxMD5; між uUmod/рШКФ<sub>CKD</sub> та uUmod/uCrea, FeUmod, sUrea, BUN, sCrea, QxMD2, QxMD5. **Висновки.** Широке коло впливу uUmod не тільки на сечовидільну систему робить його важливим біомаркером в клінічній практиці нефрологів, а також лікарів інших спеціальностей.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; ультразвукове дослідження нирок; сечова кислота; уромодулін

### Вступ

При відносному дефіциті уромодуліну (Umod) і/або на пізній стадії хронічної хвороби нирок (ХХН), як показало дослідження Liu et al., проксимальна реабсорбція розчинених речовин компенсаторно збільшується, що супроводжується активацією транспортерів уратів унаслідок зниження в епітеліальних клітинах, які вистилають товстий висхідний відділ каналців нирок (TAL), апікальної транслокації котранспортера іонів

Na<sup>+</sup>, калію (K<sup>+</sup>) і Cl<sup>-</sup> (NKCC2) [1]. Є гіпотеза, що дефіцит Umod сприяє виникненню гіперурикемії (HUr) [2, 3].

### Що таке Umod?

Umod (білок Тамма — Хорсвалла) вперше був відкритий у 1950 році Хорсваллом і Таммом. Вони ідентифікували його як інгібітор вірусної гемоглоїтинації в сечі. У 1985 році Декер і Мучмор повторно відкри-

© 2025. 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: Денова Лідія Данилівна, аспірант, кафедра нефрології та нирковозамісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: marbua18@gmail.com

For correspondence: Lidiia D. Denova, PhD-student, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com

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

ли цей протеїн як глікопротеїн з імуномодулюючими властивостями. Двома роками пізніше Pennica et al. виявили, що первинна структура Umod ідентична білку Тамма — Хорсвалла [1, 3–6].

Umod — нефроспецифічний білок, що утворюється виключно епітеліальними клітинами в нирках, які вистилають TAL-петлі Генле і дистальні каналці [1, 3–9].

### Особливості біосинтезу Umod

Umod є протеїном масою 90 кДа. Білок-попередник, який складається з 640 амінокислот, котрансляційно транслюється в ендоплазматичний ретикулум (ER), після чого сигнальний пептид видаляється, а сам білок глікозується на 7 із 8 потенційних сайтів N-зв'язаного глікозилування з утворенням дисульфідних зв'язків і додаванням попередньо сформованого якоря глікозилфосфатидилінозитол (GPI) на його C-кінці (ймовірно, на S614) [1, 5]. Потім Umod, який пов'язаний з мембраною, транспортується в апарат Гольджі. Там відбувається відсічення гліканів, які мають великий вміст маноз, і додавання складних гліканів. Зрілі глікани з якорем GPI є сортуєчими сигналами, які беруть участь у спрямуванні білка, як правило, до апікальної мембрани епітеліальних клітин TAL [1, 7]. У комплексі Гольджі відбувається модифікація всіх гліканових ланцюгів до складних поліантних вуглеводів, які мають кінцеві сіалові кислоти, за винятком N274, який зберігає високоманозний фрагмент [1].

Гепсин порушує гідрофобну взаємодію між внутрішньою гідрофобною ділянкою (гідрофобний мотив, який розташовується у домені ZP) та зовнішньою гідрофобною ділянкою (інший гідрофобний мотив, який розташовується між доменом ZP і якірним сайтом GPI), створюючи здатний до полімеризації мономер, який згодом збирається в полімерні філаменти

[1]. Велика кількість залишків цистеїну (48,7 % вмісту амінокислот), які беруть участь в утворенні внутрішньомолекулярних дисульфідних містків, впливає на швидкість дозрівання Umod [1].

Окрім класичного апікального націлювання існує ще базолатеральне [1, 7]. Базолатерально відсортований Umod вивільняється в інтерстиції, звідки потрапляє в кровотік [1, 7]. sUmod є переважно мономерним. Невідомо, чому sUmod не полімеризується. Можливо, відповідь криється в його низькій концентрації в сироватці крові порівняно з сечею (20–50 нг/мл проти 20–50 мкг/мл відповідно) [1]. Є ще і інші пояснення, такі як альтернативний сайт розщеплення на C-кінці, який зберігає послідовність зовнішньої гідрофобної ділянки і тим самим перешкоджає агрегації домену ZP [1] (рис. 1).

### Umod сечі (uUmod)

Він є найбільш поширеним білком в сечі здорової людини і найпоширенішою формою Umod [1, 7]. Рівень Umod приблизно в 100–300 разів вищий за рівень sUmod [12].

uUmod секретується у вигляді високомолекулярного полімеру ( $M_r = 1-10 \times 10^6$  Да), у вигляді фібрилярної матриці, що може залежно від іонної сили мати гелеподібну структуру [1, 4]. Виводиться із сечею зі швидкістю 30–60 мг/день при нормальній функції нирок [1].

uUmod має пряму дію у створенні та збереженні водонепроникності TAL за рахунок створення гелеподібного гідрофобного (електронегативного) ущільнення, яке поширюється по люмену каналців, підтримуючи збереження вільної води (протитечійний механізм) та модулюючи концентрацію сечі [3, 5, 12].

Також uUmod запобігає утворенню кристалів фосфату кальцію ( $Ca^{2+}$ ) (зв'язування  $Ca^{2+}$  на його сіалільних залишках, негативно заряджених) та оксалату [5, 12]. Крім того, uUmod захищає уротеліальний бар'єр (електростатична нейтралізація катіонів) та уроепітелій від інфекцій сечовідних шляхів (ІСВШ), регулює ниркову реабсорбцію  $Ca^{2+}$  і магнію ( $Mg^{2+}$ ) у дистальних звивистих і сполучних каналцях [3, 5–7, 12]. uUmod сприяє виведенню  $Mg^{2+}$  (посилюючи апікальну експресію епітеліального  $Mg^{2+}$ -каналу та зменшуючи ендоцитоз) і зниженню рівня  $Ca^{2+}$  в сечі [5, 12].

uUmod може бути біомаркером тубулоінтерстиціального фіброзу нирок [9, 12], а також використовується для оцінки маси нефронів [1, 8, 13]. У пацієнтів із ХХН нижчі рівні uUmod корелюють із вищим ризиком розвитку ниркової недостатності і/або швидкого зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) [12, 14].

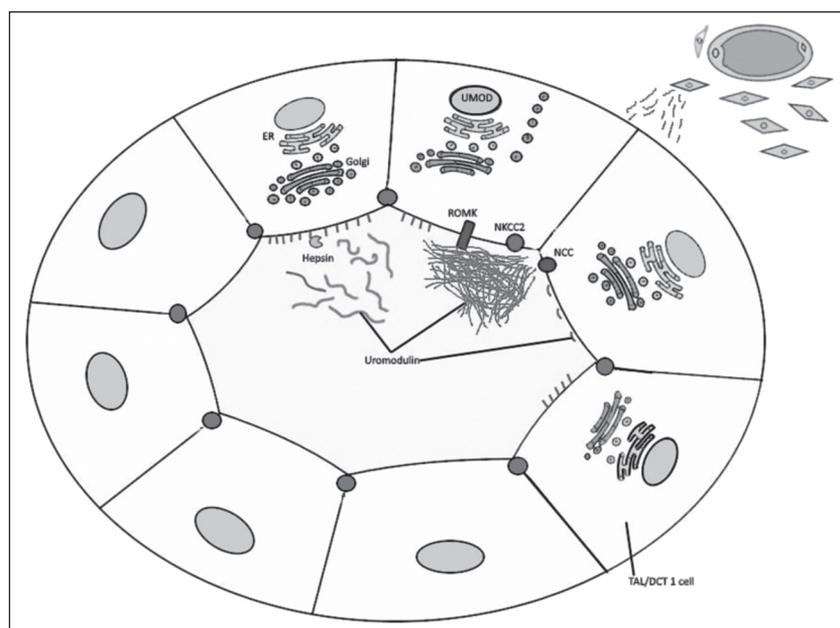


Рисунок 1. Біосинтез Umod [10, 11]

### Інтерстиціальний Umod (iUmod)

Є думка, що Umod може сприяти не лише відновленню нирок, а й пошкодженню, будучи основним імунорегулятором нирок. Вивільнений iUmod після пошкодження уроепітелію TAL може діяти як молекулярний патерн, який пов'язаний з небезпекою. Це залучає вроджений імунітет, що викликає вироблення інтерлейкіну-1 $\beta$  [7, 12] і/або активацію у дендритних клітинах toll-подібного рецептора-4 [12]. Завдяки цьому iUmod успішно поєднує адаптивний та вроджений імунітет (імуностимулююча дія) [12]. Також iUmod може індукувати фагоцитоз і проліферацію мононуклеарних фагоцитів, взаємодіючи з іншими рецепторами макрофагів [12].

### Циркулюючий, або sUmod

Невелика кількість Umod виділяється в кровообіг, діапазон у сироватці становить близько 30–500 нг/мл [1, 4].

Відомо, що рівень sUmod зменшується у пацієнтів із гломерулопатіями на ранніх стадіях [12]. Також між концентрацією sUmod та схильністю до кальцифікації сироватки існує обернена залежність за рахунок зв'язування sUmod із запальними цитокінами [12]. Є дані, що гостре пошкодження нирок знижує концентрацію sUmod, а після одужання спостерігається збільшення рівня sUmod, але не uUmod за рахунок перенаправлення Umod від апікальної до базолатеральної мембрани [12].

**Більша концентрація sUmod асоціюється з нижчим ризиком загальної смертності і серцево-судинних (СС) подій у пацієнтів із ХХН та людей похилого віку [7, 8, 12]. Також sUmod має тісний зв'язок з порушенням метаболізму глюкози (Glu) [12] та розвитком переддіабету та діабету [1]. sUmod може бути біомаркером цілісності каналців, маси та функції нирок [1, 4, 7, 8, 12].**

### Роль Umod у місцевому і загальному гомеостазі

Отже, Umod має плейотропну дію, різні форми Umod модулюють фізіологічні та молекулярні процеси в організмі людини [12]. Umod можна вважати ще одним гормоноподібним пептидом, який виробляється

ся нирками та формує сигнальний запальний баланс і системний імунітет, є регулятором оксидантного стресу [1].

Umod притаманні такі функції: водонепроникність товстої висхідної петлі Генле, активність іонних каналів у TAL та клітинах дистальних каналців, гомеостаз Mg<sup>2+</sup> та Ca<sup>2+</sup>, перехресний потік з проксимальними каналцями в нирках, регуляція системного гранулопоезу, гомеостаз мононуклеарних фагоцитів у нирках, сприйнятливість та відповідь на пошкодження нирок та ІСВШ, захист від ІСВШ за рахунок зв'язування маноз із фімбріями 1-го типу уропатогенної *Escherichia coli* та захист від літогенезу нирок за рахунок зменшення агрегації кристалів оксалату і Ca<sup>2+</sup> [1, 4].

### Що таке HUr?

Концентрація сечової кислоти у крові (sUrAc) у чоловіків вище 7 мг/дл та 6 мг/дл у жінок визначається як HUr. HUr виникає, як правило, внаслідок зниження екскреції і/або надмірного утворення сечової кислоти (UrAc) [15–19].

HUr — це лабораторний феномен стійкого підвищення концентрації sUrAc (> 360 мкмоль/л) [16, 19, 20].

### Етіологія HUr

Такі стани, як атеросклероз, СС-захворювання, гіпертонія, ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет, хронічне захворювання нирок, можуть супроводжуватися гіперурикозурією та HUr [15, 16, 18, 19, 21, 22]. Відповідна інформація відображена у табл. 1 [18].

Жінки мають нижчі показники UrAc через вплив естрогену. HUr не завжди вказує на патологію. У загальній популяції вона має безсимптомний перебіг (у 90–95 % пацієнтів) [18, 23].

### Механізми HUr

UrAc (хімічна формула C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) утворюється внаслідок розпаду пуринів (рис. 2). sUrAc, як правило, є у вигляді іонізованої форми уратів [18]. У печінці відбувається основний метаболізм пуринів завдяки участі ксантиноксидази. Легені або серце теж можуть брати в цьому участь [17, 18, 21, 24].

Таблиця 1. Метаболізм UrAc

Надлишок UrAc	Зниження екскреції UrAc
Порушення пуринового обміну	Порушення функції нирок
Дієта, багата пуринами	Гіпотиреоз
Фруктоза	Гіперпаратиреоз
Високий рівень обміну в клітинах	Ацидоз
Руйнування клітин	Токсини/медичні препарати*
	Гіповолемія
	Синдром Дауна
	Синдром Барттера
	Саркоїдоз

Примітка: \* — петльові і тіазидні діуретики зазвичай спричиняють дозозалежний тип HUr [18].

Через шлунково-кишковий тракт (ШКТ) виводиться приблизно одна третина  $UrAc$  і близько двох третин — через нирки. Але у разі дисфункції шлунково-кишкової і/або ниркової систем зазначені пропорції можуть змінюватися [17, 18, 25–27].

У проксимальному каналці 90 % відфільтрованого урату реабсорбується [18].

Одну третину добової кількості  $sUrAc$  становлять дієтичні пурини (100–200 мг/день), інші дві третини походять з ендогенних джерел, зокрема метаболізму нуклеїнових кислот (500–600 мг/день) [17, 18, 26, 27]. Стани, які підвищують обмін в клітинах (наприклад, рабдоміоліз, лізис пухлини, гемоліз та ін.) і/або знижують екскрецію, супроводжуються  $HUr$  (наприклад, ниркова недостатність, метаболічний синдром, генетичні розлади та ін.) [17, 18, 27, 28]. На ендогенний синтез пурину може впливати дефект гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази та активність фосфорибозилпірофосфатсинтетази [18].

### Транспорт уратів у нирках

У 90 % людей  $HUr$  спричиняє порушення екскреції сечі. До порушень екскреції відносять посилення канальцевої реабсорбції, зниження клубочкової фільтрації та зниження канальцевої секреції.

Транспортер  $UrAc$  1 ( $URAT1$ ), який локалізується в апікальній мембрані клітини, контролює проксимальну канальцеву реабсорбцію  $UrAc$  [16–18]. Зменшення об'єму, ліки та органічні кислоти можуть стимулювати  $URAT1$ . Тому інгібітори (лесинурад, бензбромарон та пробенецид)  $URAT1$  є дуже ефективними в лікуванні  $HUr$  [17, 18]. Потім урат за допомогою транспортера  $Glu$  9 переміщується в нирковий інтерстицій [16–18].

У кислій сечі ( $pH < 5,5$ )  $UrAc$  випадає в кристали жовто-коричневого кольору ромбовидної форми або форми розетки [18].

### Клінічні прояви $HUr$

Як правило, симптомна  $HUr$  супроводжується різними формами ураження нирок (гостра сечокисла нефропатія, кристалічна нефропатія, сечокам'яна хвороба (СКХ) та ін.) і/або подагрою [18, 20].

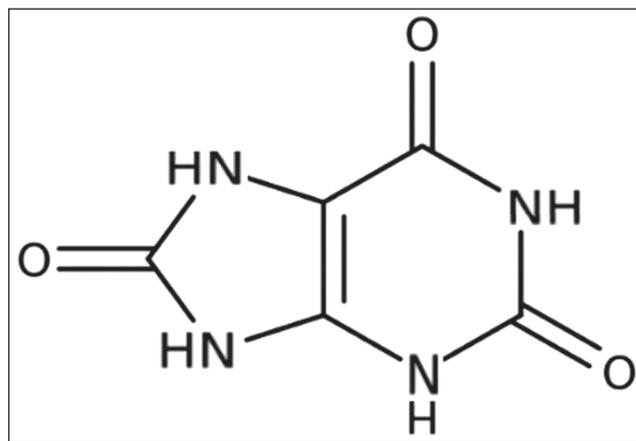


Рисунок 2. Хімічна структура  $UrAc$

Подагра — це запальне захворювання, що характеризується метаболічним розладом з накопиченням  $sUrAc$  і відкладанням кристалів моноурату  $Na^+$  ( $МУН$ ) у тканинах та суглобах [14, 17, 18, 20]. Холод і кислотний стан посилюють відкладання кристалів  $МУН$  у суглобах. У чоловіків подагра спостерігається частіше, ніж у жінок (4 : 1) [18].

При виникненні сечокислоного нефролітазу вирішальну роль відіграють гіповолемія, низький  $pH$  сечі і гіперурикозурія. Гіперурикозурія — це стан, при якому концентрація  $UrAc$  в сечі  $\geq 750$  мг/добу у жінок і  $\geq 800$  мг/добу у чоловіків [18]. Близько 5–10 % від усіх сечових каменів становлять камені  $UrAc$  [18].

**Мета дослідження:** дослідити зв'язок між рівнями  $sUrAc$  та  $Umod$  у пацієнтів з  $XXH$  I–III стадії.

**Дизайн дослідження.** У період з листопада 2021 року до лютого 2023 року у ТОВ «ВЕТА-ПЛЮС» та КДЦ Броварської багатопрофільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, було проведено проспективне рандомізоване (методом випадкових чисел) когортне дослідження  $ROLUNT$  ( $uROmoduLin$ ,  $UbiquinoNe$ ,  $glutaThione$ ), у якому взяли участь 34 пацієнти з рівнем  $sUrAc$  понад 360 мкмоль/л.

### Матеріали та методи дослідження

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

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

Усі пацієнти підписали інформовані згоди на участь у дослідженні, всі дані дослідження були знеособлені.

Група пацієнтів у дослідженні ( $n = 34$ ) мала рівні  $sUrAc$  більше за 360 мкмоль/л.

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

Забір крові для дослідження проводився натще о 09:00 годині, забір сечі і доставлення її в лабораторію здійснювалося пацієнтами самостійно згідно з загальноприйнятими вимогами.

У пацієнтів досліджувались такі показники: стать, вік, окружність талії,  $uUmod$ ,  $uUmod24$ ,  $uAlb$ , креатинін сечі ( $uCrea$ ),  $sUmod$ , креатинін крові ( $sCrea$ ),  $sUrAc$ , глікований гемоглобін ( $HbA1c$ ),  $Glu$ ,  $sUrea$ , азот сечовини ( $BUN$ ),  $sChol$ , ліпопротеїди високої щільності ( $HDL$ ),  $LDL$ ,  $VLDL$ , тригліцериди ( $sTrig$ ), систолічний артеріальний тиск ( $CAT$ ), діастолічний артеріальний тиск ( $DAT$ ), довжина, товщина, ширина нирок, товщи-

на паренхіми (ТП), довжина, товщина, ширина ниркового синуса, індекс резистентності (IR) *a. renalis*.

Також розраховувалися похідні показники, як-от: IMT, uAlb/uUmod, uAlb/uCrea, uUmod/uCrea, uUmod/sUmod, uUmod/pШКФ<sub>СКД</sub>, фракційна екскреція Umod (FeUmod), BUN/sCrea, sUrea/sCrea, pШКФ<sub>СКД</sub>, pШКФ<sub>MDRD</sub>, pШКФ<sub>C-G</sub>, індекс атерогенності плазми (AIP), індекс вісцерального ожиріння (ІВО), відсоток жирової тканини (ЖТ), загальний об'єм, об'єм синуса і об'єм паренхіми нирок, маса нирки, структурний індекс (СІ) нирки, індекс Чарлсона (ІЧ), QxMD2 і QxMD5.

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  $-20^{\circ}\text{C}$ . uUmod вимірювали за допомогою комерційно доступного набору для імуноферментного аналізу (ELISA) (OriGene Technologies GmbH, Герфорд, Німеччина). Надані виробником характеристики ІФА: назва — високочутливий набір ELISA для кількісного визначення Umod людини (Human Uromodulin/Umod ELISA Kit); 96 лунок зі стріпами; чутливість  $< 10$  пг/мл; діапазон виявлення 312–20 000 пг/мл; при  $4^{\circ}\text{C}$  — зберігання протягом 6 місяців, при  $-20^{\circ}\text{C}$  — протягом 12 місяців. Рівень uUmod вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм і еталонній довжині хвилі 620 нм. Дослідження проводилося на імуноферментному аналізаторі RT-6100 (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китайська Народна Республіка).

Калібрована крива відповідає діапазону і нормам виробника даного реактиву та наведеному ним прикладу стандартної кривої, яка входила до реактиву (Human Uromodulin/umod ELISA Kit (EA102492)). Приклад стандартної кривої подано на рис. 3.

Найвищий О.Д. значення може бути вищим або нижчим, ніж у прикладі. Результат експерименту є статистично значущим, якщо найвищий О.Д. значення становить не менше за 1,0. Концентрація 0/312/625/1250/2500/5000/10000/20000 (пг/мл), О.Д. 0,124/0,166/0,196/0,291/0,436/0,676/1,158/2,017. На підставі цих даних можна стверджувати, що реактив робочий і якість дослідження висока.

Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок проводилося у ТОВ «БЕТА-ПЛЮС», яке є клінічною базою НУОЗУ імені П.Л. Шупика, на стаціонарному УЗ-апараті Toshiba (Canon) Aplio 300 (Японія) з конвексним датчиком Toshiba PVT-375BT (3,75 МГц).

УЗД нирок проводилося одним лікарем для всіх пацієнтів згідно зі стандартним протоколом. На сонограмах (з максимальною довжиною осі) вимірювалися в горизонтальному положенні пацієнта (лежачи на спині) такі показники: ширина, довжина, товщина кожної

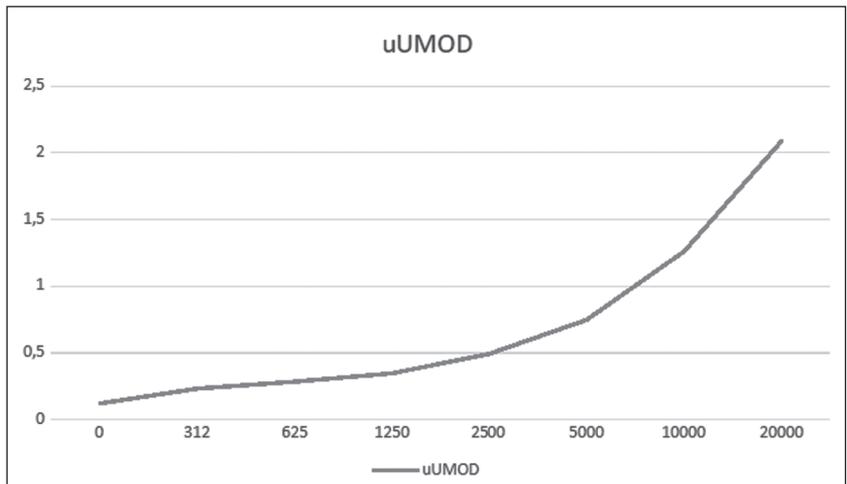


Рисунок 3. Стандартна крива uUmod

нирки. IR *a. renalis* вимірювався в горизонтальному положенні пацієнта в межах центрального ехокомплексу.

У пацієнтів досліджувалися такі показники: довжина правої нирки (ПН), товщина ПН, ширина ПН, загальний об'єм ПН, довжина синуса ПН, товщина синуса ПН, ширина синуса ПН, об'єм синуса ПН, об'єм паренхіми ПН, IR *a. renalis* ПН, довжина лівої нирки (ЛН), товщина ЛН, ширина ЛН, об'єм загальний ЛН, довжина синуса ЛН, товщина синуса ЛН, ширина синуса ЛН, об'єм синуса ЛН, об'єм паренхіми ЛН, IR *a. renalis* ЛН.

Для оцінки розподілу даних для вибірки ( $n > 50$ ) у дослідженнях використовувався критерій Колмогорова — Смирнова. Для вибірки ( $n < 50$ ) використовувався критерій Шапіро — Уїлка. Дані з нормальним розподілом були подані як середнє  $\pm$  стандартне відхилення (дані подані як  $M \pm SD$ ); дані, розподіл яких відрізнявся від ненормального, — як медіана (нижній кuartиль, верхній кuartиль) (дані подані як  $Me (Q2) (Q1, Q3)$ ). Лінійну регресію проводили з залежною змінною та незалежними змінними. Кореляційний аналіз і аналіз множинної регресії проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона, якщо дані були з нормальним розподілом. Якщо розподіл даних відрізнявся від нормального — за коефіцієнтом кореляції Спірмена ( $r$ ). Значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим.

Математичний аналіз і статистична обробка результатів здійснювалися за допомогою програм Minitab Statistical Software, Jamovi 2.6.13.0 та Statistic Kingdom.

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

При проведенні дослідження ROLUNT дотримувалися правил безпеки для збереження життя, здоров'я і дотримання 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 pp.)), основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Етичного кодексу вченого України (2009 р.) і Наказу МОЗ України від 23.09.2009 р.

№ 690 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. № 523).

### Результати дослідження

Середній вік пацієнтів групи (n = 34) становив 49–50 р., чоловіків було 13 (38,24 %), жінок — 21 (61,76 %).

У структурі ХХН більшість належала тубулоінтерстиціальному нефриту нествановленої етіології — 9 пацієнтів (26,47 %), гіпертензивній нефропатії — 6 пацієнтів (17,65 %). Діабетична нефропатія була у 3 пацієнтів (8,82 %), 5 пацієнтів мали СКХ (14,71 %). Хронічні ІСВШ мали 3 пацієнти (8,82 %). 3 подагричною нефропатією і хронічним гломерулонефритом було по 1 пацієнту (2,94 %). 6 пацієнтів (17,65 %) не мали ознак ХХН. На рис. 4 подано кількість пацієнтів залежно від діагнозу ХХН (відсоткові значення округлено).

При УЗД нирок значну частку займав сечосольовий діатез — у 14 пацієнтів (44,72 %), нефролітіаз — у 5 (9,76 %), кісти нирок були у 8 пацієнтів (30,89 %), ангіоліпоми — у 3 (14,63 %), дрібні гіперехогенні вclusions (кальцифікати, склероз паренхіми), інше — у 4 (18,7 %) (рис. 5).

Середні значення uUmod, uUmod24, sUmod та sUrAc групи (n = 34) становили 21,89, 59,52, 49,76, 438,73 відповідно (рис. 6–9).

Результати кореляції Спірмена показали, що в групі (n = 34) існує значний великий позитивний зв'язок: між FeUmod та QxMD2, QxMD5, ІЧ, sCrea, BUN,

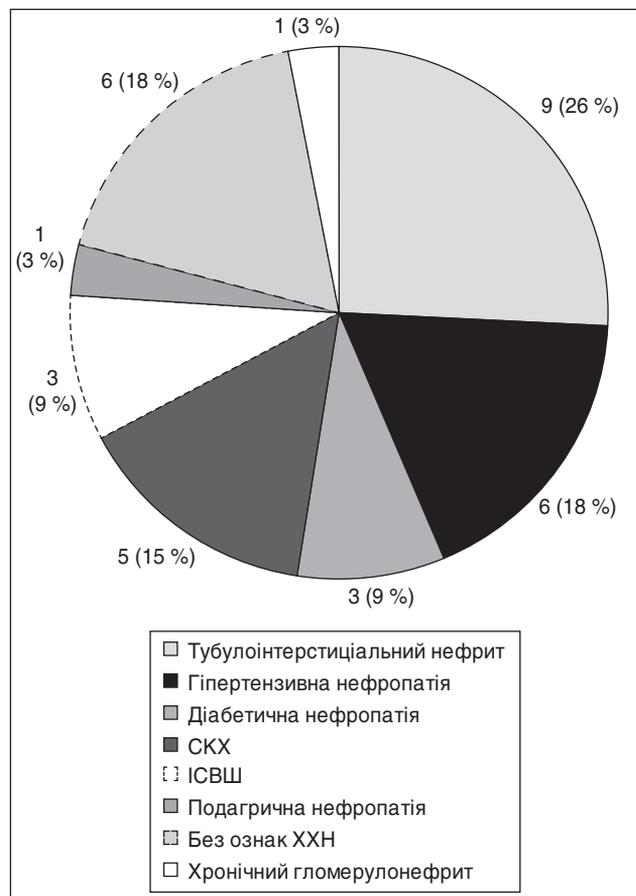


Рисунок 4. Кількість пацієнтів залежно від діагнозу ХХН

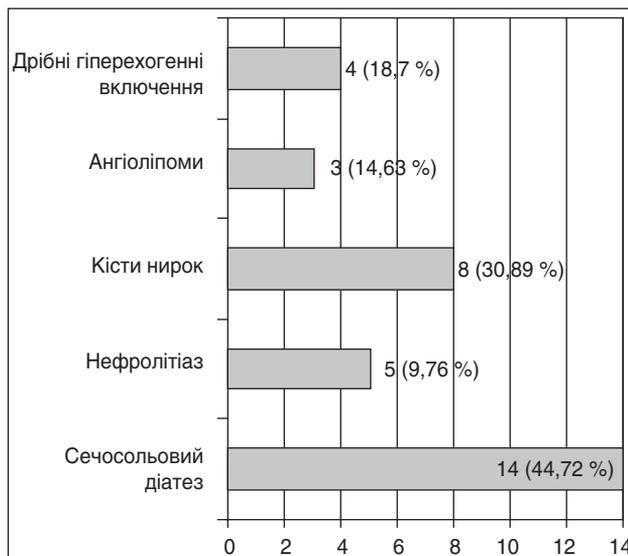


Рисунок 5. Розподіл УЗД-знахідок у пацієнтів

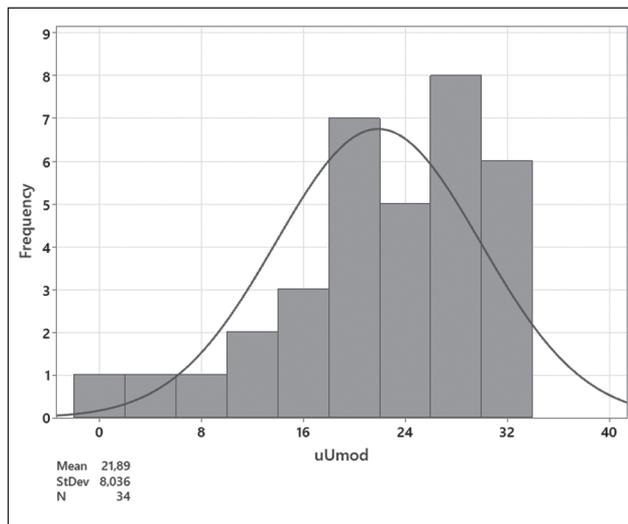


Рисунок 6. Частота значень uUmod у пацієнтів групи

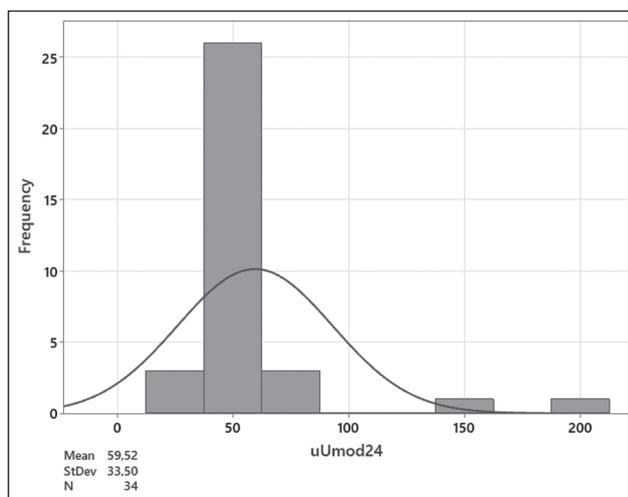


Рисунок 7. Частота значень uUmod24 у пацієнтів групи

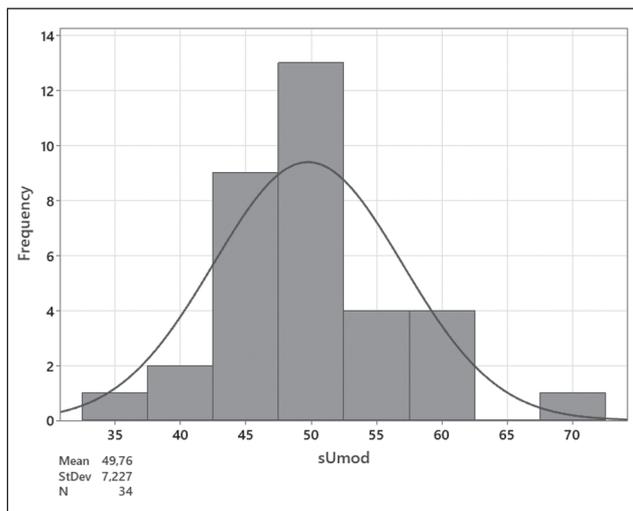


Рисунок 8. Частота значень sUmod у пацієнтів групи

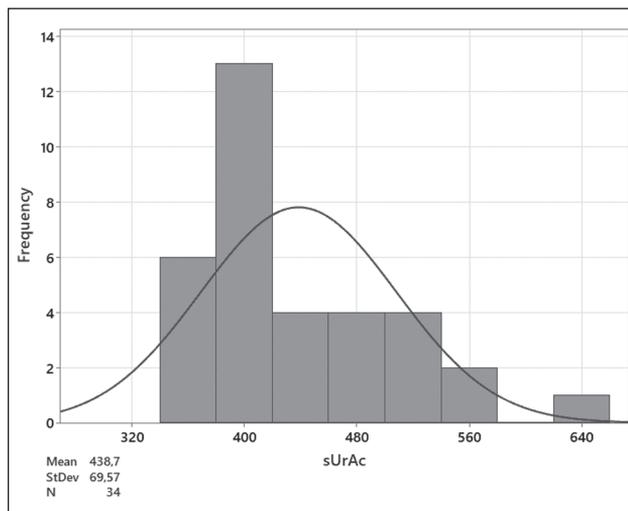


Рисунок 9. Частота значень sUrAc у пацієнтів групи

Таблиця 2. Кореляція FeUmod з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r <sup>2</sup>	T
Bik	0,4443	0,008481	[0,0938, 0,6968]	0,1974	2,8053
uUmod	-0,3583	0,03743	[-0,6366, 0,002422]	0,1284	-2,1713
uCrea	-0,9701	2,99e-21	[-0,9876, -0,929]	0,9411	-22,6197
uAlb/uCrea	0,8859	3,296e-12	[0,7491, 0,9503]	0,7849	10,8053
uUmod/uCrea	0,6572	0,00002414	[0,3666, 0,831]	0,432	4,933
uUmod/pШКФ <sub>CKD</sub>	0,5082	0,00215	[0,1699, 0,7394]	0,2583	3,3381
sChol	0,587	0,0002631	[0,2701, 0,7892]	0,3446	4,1015
LDL	0,5754	0,0003709	[0,2548, 0,782]	0,3311	3,9796
AIP	0,4396	0,009279	[0,08844, 0,6936]	0,1933	2,7689
IBO	0,3789	0,0271	[0,02007, 0,6513]	0,1436	2,3164
Glu	-0,4069	0,01693	[-0,671, -0,05114]	0,1656	-2,5197
sUrea	0,8844	4,032e-12	[0,7461, 0,9495]	0,7822	10,7195
BUN	0,8844	4,032e-12	[0,7461, 0,9495]	0,7822	10,7195
sCrea	0,6459	0,00003694	[0,3506, 0,8244]	0,4172	4,7864
BUN/sCrea	0,341	0,04839	[-0,02105, 0,6241]	0,1163	2,0523
sUrea/sCrea	0,341	0,04839	[-0,02105, 0,6241]	0,1163	2,0523
pШКФ <sub>CKD</sub>	-0,8878	2,578e-12	[-0,9511, -0,7528]	0,7881	-10,9104
pШКФ <sub>MDRD</sub>	-0,8896	2,008e-12	[-0,952, -0,7564]	0,7914	-11,0181
pШКФ <sub>C-G</sub>	-0,8244	2,07e-9	[-0,9207, -0,6332]	0,6796	-8,2379
ТП ПН	-0,464	0,005713	[-0,7101, -0,1168]	0,2152	-2,9627
ТП ЛН	-0,4499	0,007588	[-0,7006, -0,1004]	0,2024	-2,85
ІЧ	0,5698	0,0004352	[0,2476, 0,7786]	0,3247	3,9225
QxMD2	0,8105	6,259e-9	[0,6087, 0,9138]	0,6569	7,8282
QxMD5	0,8263	1,751e-9	[0,6368, 0,9217]	0,6829	8,3006

Примітки: тут і в табл. 3, 4, 6–10: r Спірмен — коефіцієнт кореляції рангу Спірмена; p — статистична вірогідність; 95% ДІ [r] — 95% довірчий інтервал коефіцієнта кореляції рангу Спірмена; r<sup>2</sup> — коефіцієнт детермінації; T — показник T-тесту.

Таблиця 3. Кореляція sUrAc з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r <sup>2</sup>	T
Стать	-0,3486	0,04336	[-0,6295, 0,013]	0,1215	-2,1036

Таблиця 4. Кореляція uAlb/uUmod з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r <sup>2</sup>	T
uUmod	-0,5906	0,0002357	[-0,7914, -0,2749]	0,3488	-4,1403
uUmod24	-0,5456	0,0008461	[-0,7634, -0,2165]	0,2977	-3,6828
uAlb	0,6573	0,00002404	[0,3668, 0,8311]	0,4321	4,9344
uAlb/uCrea	0,5973	0,0001919	[0,2838, 0,7954]	0,3568	4,2129
uUmod/sUmod	-0,5677	0,0004629	[-0,7772, -0,2448]	0,3222	-3,9005
Glu	-0,4157	0,01448	[-0,6771, -0,06111]	0,1728	-2,5857
pШКФ <sub>C-G</sub>	-0,3844	0,02478	[-0,6552, -0,02614]	0,1478	-2,3558
IMT	-0,4316	0,01081	[-0,6881, -0,07919]	0,1863	-2,7065
QxMD2	0,3641	0,03425	[0,00387, 0,6407]	0,1326	2,2117
QxMD5	0,3747	0,02902	[0,01539, 0,6483]	0,1404	2,286

Таблиця 5. Кореляція sUmod з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Пірсон	p	95% ДІ [r]	r <sup>2</sup>	T
uAlb/uCrea	-0,3452	0,04553	[-0,612, -0,007998]	0,1192	-2,0809
Glu	0,4149	0,0147	[0,08924, 0,6604]	0,1721	2,5794

Примітки: r Пірсон — коефіцієнт кореляції рангу Пірсона; p — статистична вірогідність; 95% ДІ [r] — 95% довірчий інтервал коефіцієнта кореляції рангу Пірсона; r<sup>2</sup> — коефіцієнт детермінації; T — показник T-тесту.

Таблиця 6. Кореляція uUmod з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r <sup>2</sup>	T
uUmod24	0,8886	2,292e-12	[0,7545, 0,9515]	0,7897	10,9609
uCrea	0,3803	0,02651	[0,02157, 0,6523]	0,1446	2,3261
uAlb/uUmod	-0,5906	0,0002357	[-0,7914, -0,2749]	0,3488	-4,1403
uUmod/pШКФ <sub>CKD</sub>	0,3542	0,03986	[-0,006906, 0,6336]	0,1255	2,1426
FeUmod	-0,3583	0,03743	[-0,6366, 0,002422]	0,1284	-2,1713
IMT	0,4378	0,009614	[0,08631, 0,6924]	0,1917	2,7545

Таблиця 7. Кореляція uUmod24 з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r <sup>2</sup>	T
uUmod	0,8886	2,292e-12	[0,7545, 0,9515]	0,7897	10,9609
uCrea	0,3477	0,04394	[-0,01396, 0,6288]	0,1209	2,0975
uAlb/uUmod	-0,5456	0,0008461	[-0,7634, -0,2165]	0,2977	-3,6828
uUmod/sUmod	0,8149	4,458e-9	[0,6164, 0,916]	0,664	7,953
uUmod/pШКФ <sub>CKD</sub>	0,4472	0,008003	[0,09723, 0,6988]	0,2	2,8286
Довжина ЛН	0,3589	0,0371	[-0,001787, 0,637]	0,1288	2,1754
Ширина ЛН	0,361	0,03594	[0,0004671, 0,6385]	0,1303	2,1898
Об'єм загальний ЛН	0,356	0,03878	[-0,004951, 0,6349]	0,1267	2,1551
Маса ЛН	0,356	0,03878	[0,004951, 0,6349]	0,1267	2,1551
Довжина синуса ЛН	0,3537	0,04015	[-0,007427, 0,6332]	0,1251	2,1392
Об'єм паренхіми ЛН	0,3805	0,02644	[0,02175, 0,6524]	0,1448	2,3273
IMT	0,5426	0,0009151	[0,2127, 0,7615]	0,2944	3,6542

sUrea, LDL, sChol, uUmod/pШКФ<sub>CKD</sub>, uUmod/uCrea, uAlb/uCrea; між uAlb/uUmod та uAlb, uAlb/uCrea; між uUmod24 та uUmod, uUmod/sUmod, IMT; між uUmod/sUmod та uUmod, uUmod24; між uUmod/uCrea та uAlb/uCrea, uUmod/pШКФ<sub>CKD</sub>, FeUmod, sChol, LDL, VLDL, відсоток ЖТ, sUrea, BUN, BUN/sCrea, sUrea/sCrea, QxMD2, QxMD5; між uUmod/pШКФ<sub>CKD</sub> та uUmod/uCrea, FeUmod, sUrea, BUN, sCrea, QxMD2, QxMD5.

Значний середній позитивний зв'язок: між FeUmod та sUrea/sCrea, BUN/sCrea, IBO, AIP, віком; між uAlb/uUmod та QxMD2, QxMD5; між sUmod та

Glu; між uUmod та uCrea, uUmod/pШКФ<sub>CKD</sub>, IMT; між uUmod24 та uCrea, uUmod/pШКФ<sub>CKD</sub>, довжиною ЛН, шириною ЛН, об'ємом загальним ЛН, масою ЛН, довжиною синуса ЛН, об'ємом паренхіми ЛН; між uUmod/sUmod та uCrea, IMT; між uUmod/uCrea та віком, AIP, IBO, CAT, ІЧ; між uUmod/pШКФ<sub>CKD</sub> та uUmod, uUmod24, uAlb/uCrea, sChol, LDL, VLDL, sTrig, відсоток ЖТ, ДАТ, CAT, ІЧ.

Значний великий негативний зв'язок: між FeUmod та рШКФ<sub>C-G</sub>, рШКФ<sub>MDRD</sub>, рШКФ<sub>CKD</sub>, uCrea; між uAlb/uUmod та uUmod, uUmod24, uUmod/sUmod;

**Таблиця 8. Кореляція uUmod/sUmod з іншими показниками в групі (n = 34)**

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r <sup>2</sup>	T
uUmod	0,8917	1,492e-12	[0,7607, 0,9529]	0,7952	11,1468
uUmod24	0,8149	4,458e-9	[0,6164, 0,916]	0,664	7,953
uCrea	0,3458	0,04515	[-0,01594, 0,6275]	0,1196	2,0848
uAlb/uUmod	-0,5677	0,0004629	[-0,7772, -0,2448]	0,3222	-3,9005
Об'єм синуса ПН	-0,02032	0,01332	[-0,3681, 0,3324]	0,0004129	0,02032
IMT	0,3741	0,0293	[0,01471, 0,6478]	0,1399	2,2817

**Таблиця 9. Кореляція uUmod/uCrea з іншими показниками в групі (n = 34)**

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r <sup>2</sup>	T
Стать	-0,4596	0,006243	[-0,7072, -0,1117]	0,2113	-2,9276
Вік	0,3774	0,02777	[0,0184, 0,6502]	0,1424	2,3055
uCrea	-0,6608	0,00002103	[-0,8331, -0,3717]	0,4367	-4,9804
uAlb/uCrea	0,555	0,0006581	[0,2284, 0,7693]	0,308	3,7739
uUmod/pШКФ <sub>CKD</sub>	0,7614	1,701e-7	[0,5257, 0,8886]	0,5798	6,6449
FeUmod	0,6572	0,00002414	[0,3666, 0,831]	0,432	4,933
sChol	0,5793	0,000331	[0,2599, 0,7844]	0,3356	4,0201
LDL	0,5025	0,002458	[0,1629, 0,7356]	0,2525	3,2877
VLDL	0,5583	0,0006014	[0,2327, 0,7713]	0,3117	3,8064
AIP	0,3648	0,03392	[0,00455, 0,6412]	0,1331	2,2161
IBO	0,4103	0,01595	[0,05495, 0,6734]	0,1683	2,5449
Відсоток ЖТ	0,5714	0,0004164	[0,2496, 0,7795]	0,3265	3,9383
sUrea	0,6601	0,00002162	[0,3707, 0,8327]	0,4357	4,9709
BUN	0,6601	0,00002162	[0,3707, 0,8327]	0,4357	4,9709
BUN/sCrea	0,5233	0,001493	[0,1886, 0,7492]	0,2739	3,4742
sUrea/sCrea	0,5233	0,001493	[0,1886, 0,7492]	0,2739	3,4742
рШКФ <sub>CKD</sub>	-0,6159	0,0001054	[-0,8067, -0,309]	0,3794	-4,4228
рШКФ <sub>MDRD</sub>	-0,6207	0,00008994	[-0,8095, -0,3154]	0,3852	-4,478
рШКФ <sub>C-G</sub>	-0,5061	0,002261	[-0,738, -0,1673]	0,2561	-3,3192
ДАТ	0,3563	0,03862	[-0,004651, 0,6351]	0,1269	2,157
CAT	0,3811	0,02618	[0,02243, 0,6528]	0,1452	2,3317
ТП ПН	-0,3551	0,03933	[-0,6342, 0,005959]	0,1261	-2,1486
ІЧ	0,3995	0,01924	[0,04289, 0,6658]	0,1596	2,4654
QxMD2	0,5	0,002601	[0,1599, 0,734]	0,25	3,2663
QxMD5	0,5069	0,002218	[0,1683, 0,7385]	0,2569	3,3265

між uUmod/uCrea та uCrea, рШКФ<sub>CKD</sub>, рШКФ<sub>MDRD</sub>, рШКФ<sub>C-G</sub>; між uUmod/рШКФ<sub>CKD</sub> та рШКФ<sub>CKD</sub>, рШКФ<sub>MDRD</sub>, рШКФ<sub>C-G</sub>.

Значний середній негативний зв'язок: між FeUmod та ТП ЛН, ТП ПН, Glu, uUmod; між sUra та статтю;

між uAlb/uUmod та Glu, рШКФ<sub>C-G</sub>, ІМТ; між sUmod та uAlb/uCrea; між uUmod/uCrea та статтю, ТП ПН; між uUmod/рШКФ<sub>CKD</sub> та uCrea.

Значний малий негативний зв'язок: між uUmod/sUmod та об'ємом синуса ПН (табл. 2–10).

**Таблиця 10. Кореляція uUmod/рШКФ<sub>CKD</sub> з іншими показниками в групі (n = 34)**

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r <sup>2</sup>	T
uUmod	0,3542	0,03986	[-0,006906, 0,6336]	0,1255	2,1426
uUmod24	0,4472	0,008003	[0,09723, 0,6988]	0,2	2,8286
uCrea	-0,4204	0,0133	[-0,6804, -0,06644]	0,1768	-2,6212
uAlb/uCrea	0,4899	0,003271	[0,1477, 0,7274]	0,24	3,179
uUmod/uCrea	0,7614	1,701e-7	[0,5257, 0,8886]	0,5798	6,6449
FeUmod	0,5082	0,00215	[0,1699, 0,7394]	0,2583	3,3381
sChol	0,4934	0,003024	[0,1519, 0,7297]	0,2435	3,2091
LDL	0,3914	0,02208	[0,03382, 0,6601]	0,1532	2,4059
VLDL	0,4741	0,004616	[0,1288, 0,7169]	0,2248	3,0462
sTrig	0,4816	0,003932	[0,1377, 0,7218]	0,2319	3,1083
Відсоток ЖТ	0,4005	0,01891	[0,04401, 0,6665]	0,1604	2,4727
sUrea	0,6414	0,00004359	[0,3442, 0,8218]	0,4114	4,7292
BUN	0,6414	0,00004359	[0,3442, 0,8218]	0,4114	4,7292
sCrea	0,5111	0,002007	[0,1735, 0,7413]	0,2613	3,364
рШКФ <sub>CKD</sub>	-0,6895	0,000006465	[-0,8494, -0,4137]	0,4755	-5,3858
рШКФ <sub>MDRD</sub>	-0,6938	0,000005361	[-0,8518, -0,4201]	0,4814	-5,4501
рШКФ <sub>C-G</sub>	-0,5359	0,001088	[-0,7572, -0,2043]	0,2872	-3,5908
ДАТ	0,396	0,02042	[0,039, 0,6634]	0,1568	2,4398
САТ	0,3579	0,03769	[-0,002911, 0,6362]	0,1281	2,1682
ІЧ	0,3824	0,02563	[0,02386, 0,6538]	0,1462	2,341
QxMD2	0,6166	0,0001032	[0,3098, 0,8071]	0,3801	4,43
QxMD5	0,6331	0,00005863	[0,3326, 0,8169]	0,4008	4,6266

**Таблиця 11. Регресія між uUmod і іншими показниками в групі (n = 34)**

Показник (x)	p Шапіро — Уїлка	r	r <sup>2</sup>	F (1,32)	S <sub>res</sub>	β(p), [CI]	α(p), [CI]
uUmod24	0,03416*	0,4818	0,2321	9,6744	7,1513	0,1156 (0,003911), [0,03989, 0,1913]	15,0089 (< 0,001), [9,8575, 20,1604]
uAlb/uCrea	0,01777*	-0,3621	0,1311	4,8289	7,6072	-0,3954 (0,03534), [-0,762, -0,02889]	25,0378 (< 0,001), [21,09, 28,9856]
uAlb/uUmod	0,02545*	-0,4949	0,2449	10,3774	7,0918	-0,08872 (0,002928), [-0,1448, -0,03262]	22,7272 (< 0,001), [20,1937, 25,2608]
uUmod/sUmod	0,02019**	0,9405	0,8845	245,1232	2,7732	0,04771 (1,11e-16), [0,04151, 0,05392]	0,827 (0,566), [-2,0793, 3,7334]
uUmod/рШКФ <sub>CKD</sub>	0,08751***	0,3651	0,1333	4,9221	7,5976	6,4468 (0,03373), [0,5278, 12,3658]	16,818 (< 0,001), [11,4594, 22,1766]
FeUmod	0,002674*	-0,433	0,1875	7,3854	7,3562	-1,3558 (0,03374), [-2,372, -0,3396]	25,1178 (< 0,001), [21,5875, 28,6481]
Glu	0,0559***	0,3404	0,1159	4,1943	7,6736	4,4674 (0,04884), [0,02414, 8,9106]	-3,9701 (0,757), [-29,828, 21,8878]
ІМТ	0,3789***	0,4602	0,2118	8,599	7,2454	1,0074 (0,006168), [0,3076, 1,7073]	-11,4317 (0,325), [-34,7146, 11,8512]

Примітки: \* — розподіл даних відрізняється від нормального, дані не містять викидів; \*\* — розподіл даних відрізняється від нормального, дані містять викид: 9,6751 (якщо розподіл залишків нормальний, то ймовірність виявлення 1 дійсного викиду або більше становитиме 0,9122); \*\*\* — розподіл даних нормальний, дані не містять викидів.

Регресійний аналіз у групі (n = 34) показав, що:

- існує дуже сильний прямий зв'язок між uUmod/sUmod і uUmod (табл. 11, рис. 10);
- існує помірний прямий зв'язок між uUmod24 і uUmod (табл. 11, рис. 11);
- існує слабкий прямий зв'язок між uUmod/рШКФ<sub>СКД</sub> і uUmod (табл. 11, рис. 12);
- існує помірна зворотна залежність між uAlb/uUmod і uUmod, між FeUmod та uUmod (табл. 11, рис. 13, 14);
- існує слабка зворотна залежність між uAlb/uCrea та uUmod (табл. 11).

### Обговорення

Це дослідження показало, що тубулярний біомаркер Umod надає додаткову інформацію для поточної оцінки перебігу ХХН з супутньою НУг або без неї.

Середні значення uUmod у групі (n = 34) перебувають на нижній межі норми. Як ми бачимо, є дуже

сильний прямий зв'язок між uUmod/sUmod і uUmod, помірний прямий зв'язок між uUmod24 і uUmod, помірна зворотна залежність між uAlb/uUmod і uUmod, між FeUmod та uUmod. Що стосується sUгAc, то кореляційний аналіз показав, що в групі є лише вірогідний середній негативний зв'язок зі статтю. Можливо, це пов'язано з малою вибіркою групи (n = 34).

Великі проспективні дослідження показали, що вищі рівні uUmod пов'язані з кращою функцією нирок. Цікавим є обсерваційне дослідження, в якому більш високі рівні uUmod пов'язані з менш важкими гістологічними результатами інтерстиціального фіброзу і тубулярної атрофії незалежно від наявних маркерів функції та пошкодження нирок [29, 30].

У дослідженні є деякі обмеження: 1) дослідження двоцентрове; 2) вибірка пацієнтів недостатньо велика; 3) неоднорідність вибірки: різні етіології розвитку ХХН, а також наявність пацієнтів без ознак ХХН; 4) подані дані поперечного дослідження.

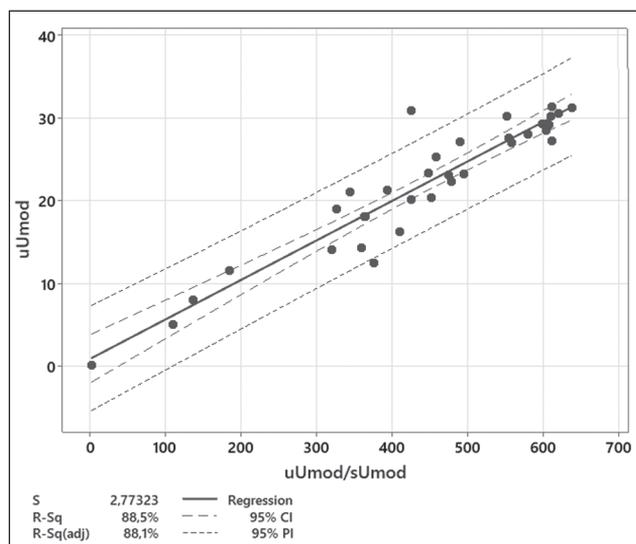


Рисунок 10. Графік регресії між uUmod і uUmod/sUmod

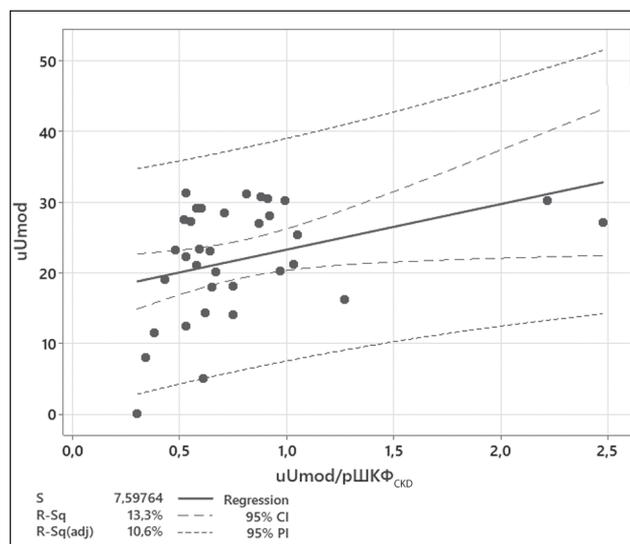


Рисунок 12. Графік регресії між uUmod і uUmod/рШКФ<sub>СКД</sub>

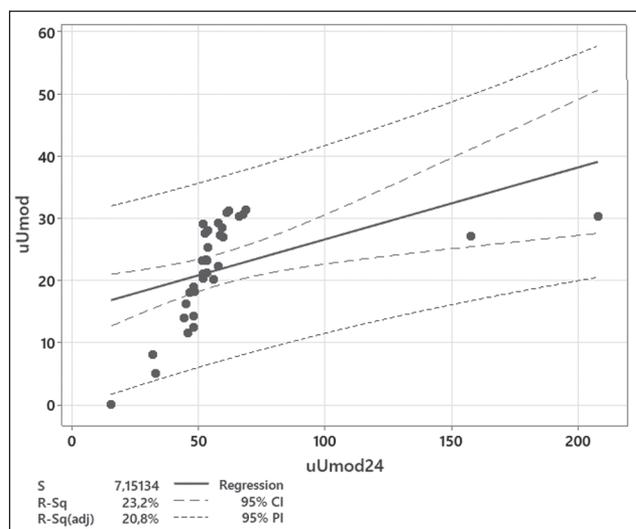


Рисунок 11. Графік регресії між uUmod і uUmod24

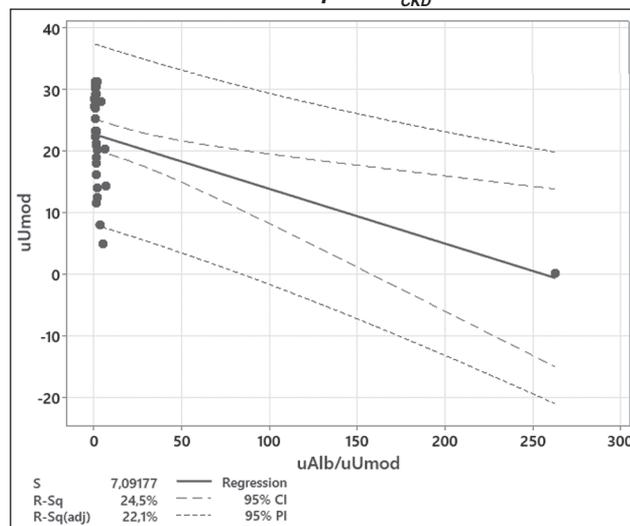


Рисунок 13. Графік регресії між uUmod і uAlb/uUmod

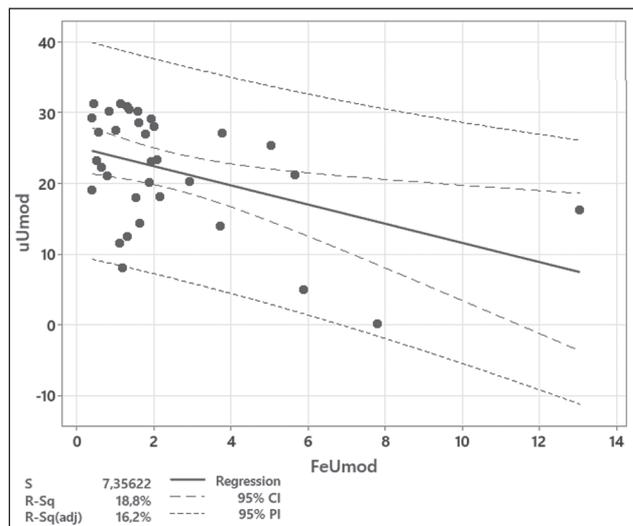


Рисунок 14. Графік регресії між uUmod і FeUmod

## Висновки

Наше поперечне дослідження підтверджує гіпотезу, що дефіцит уромодуліну сечі супроводжується гіперурикемією. У пацієнтів з субнормальним рівнем уромодуліну сечі спостерігається підвищений рівень сечової кислоти. Це може свідчити про наявність неврахованих у нашому дослідженні факторів, які можуть впливати на рівні уромодуліну і сечової кислоти. Суперечливість висновків та наявні відмінності існуючих досліджень потребують подальшого вивчення для відкриття нових можливостей уромодуліну у прогнозуванні перебігу хронічної хвороби нирок. Перспективним напрямком досліджень є вивчення механізмів впливу уромодуліну на метаболізм сечової кислоти.

Широке коло впливу уромодуліну не тільки на сечовидільну систему робить його важливим біомаркером у клінічній практиці не тільки нефрологів, а й лікарів інших спеціальностей. Отримані результати мають важливе значення для створення нових інструментів діагностики та лікування хронічної хвороби нирок.

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

**Інформація про фінансування.** Публікація є фрагментом науково-дослідної роботи аспіранта кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на тему «Екскреція уромодуліну і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції і оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу» в рамках НДР кафедри, що фінансується за рахунок коштів державного бюджету «Організація та надання нефрологічної допомоги в умовах обмежених ресурсів та військового стану» (державний реєстраційний номер 0123U101260, 2023–2024 рр.), та ініціативно-пошукової НДР «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у

пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (державний реєстраційний номер 0119U101718, 2019–2025 рр.).

## References

1. Denova LD, Ivanov DD. Assessment of the risk of rapid progression of chronic kidney disease. *Počki*. 2024;13(4):250–256. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.13.4.2024.480.
2. Liu Y, Goldfarb DS, El-Achkar TM, Lieske JC, Wu XR. Tamm-Horsfall protein/uromodulin deficiency elicits tubular compensatory responses leading to hypertension and hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018 Jun 1;314(6):F1062–F1076. doi: 10.1152/ajprenal.00233.2017.
3. Barr SI, Abd El-Azeem EM, Bessa SS, Mohamed TM. Association of serum uromodulin with diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2024 Nov 24;25(1):421. doi: 10.1186/s12882-024-03854-x.
4. 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.
5. 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.
6. Liyanarachi KV, Flatby H, Hallan S, Åsvold BO, Damås JK, Rogne T. Uromodulin and Risk of Upper Urinary Tract Infections: A Mendelian Randomization Study. *Am J Kidney Dis*. 2025 Jan 11:S0272-6386(25)00009-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.11.007.
7. Chen TK, Estrella MM, Appel LJ, et al. Associations of Baseline and Longitudinal Serum Uromodulin With Kidney Failure and Mortality: Results From the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2024 Jan;83(1):71–78. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.05.017.
8. 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 Dec;84(6):799–802. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.05.012.
9. Xiong L, Wu C, Chen S, et al. Proteomics analysis reveals age-related proteins in the urine of chronic kidney disease patients. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jan 6;11:1506134. doi: 10.3389/fmed.2024.1506134.
10. 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):7–20. doi: 10.22141/2307-1257.11.2.2022.363.
11. Denova LD. Development of renal fibrosis in patients with chronic kidney disease: Mechanisms, biomarkers, and clinical implications. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis*. 2023;(79):54–67. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08.
12. 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.
13. 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.
14. Wu CH, Yang CC, Chang HW, et al. Urinary Uromodulin/Creatinine Ratio as a Potential Clinical Biomarker for Chronic

*Kidney Disease Patients with Gout: A Pilot Study. Med Princ Pract.* 2019;28(3):273-279. doi: 10.1159/000496844.

15. Gou R, Dou D, Tian M, et al. Association between triglyceride glucose index and hyperuricemia: a new evidence from China and the United States. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jul 1;15:1403858. doi: 10.3389/fendo.2024.1403858.

16. Du L, Zong Y, Li H, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Aug 28;9(1):212. doi: 10.1038/s41392-024-01916-y.

17. Kim GH, Jun JB. Altered Serum Uric Acid Levels in Kidney Disorders. *Life (Basel).* 2022 Nov 15;12(11):1891. doi: 10.3390/life12111891.

18. George C, Leslie SW, Minter DA. *Hyperuricemia. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024 Jan.*

19. Ahn EY, So MW. The pathogenesis of gout. *J Rheum Dis.* 2025 Jan 1;32(1):8-16. doi: 10.4078/jrd.2024.0054.

20. Ivanov D, Ivanova M, Bevzenko T. Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2-3: 6 years treatment and follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(Suppl 1):i626. doi: 10.1093/ndt/gfy104.SuO025.

21. Li Y, Zeng L. Comparison of seven anthropometric indexes to predict hypertension plus hyperuricemia among US adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Mar 8;15:1301543. doi: 10.3389/fendo.2024.1301543.

22. Li C, Li J, Diao Z, et al. Associations of dietary choline intake and kidney function with hyperuricemia in Chinese children and adolescents: a cross-sectional study. *EClinicalMedicine.* 2024 Dec 17;79:103012. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103012.

23. Zhang Y, Liu X, Luo D, et al. Association of LDL-C/HDL-C Ratio with Hyperuricemia: A National Cohort Study. *Clin Transl Sci.* 2025 Jan;18(1):e70122. doi: 10.1111/cts.70122.

24. Liang Y, Qiao T, Ni X, Yang L, Yao T, Liu Y. Association between hyperuricemia and dietary retinol intake in Southwest China: a cross-sectional study based on CHNS database. *Front Nutr.* 2025 Jan 22;12:1508774. doi: 10.3389/fnut.2025.1508774.

25. Yang H, Ying J, Zu T, Meng XM, Jin J. Insights into renal damage in hyperuricemia: Focus on renal protection (Review). *Mol Med Rep.* 2025 Mar;31(3):59. doi: 10.3892/mmr.2024.13424.

26. Zhang WZ, Peng Q, Cai XS, et al. A study on the correlation between hyperuricemia and lifestyle and dietary habits. *Medicine (Baltimore).* 2025 Jan 31;104(5):e41399. doi: 10.1097/MD.00000000000041399.

27. Peng H, Han Y, Huang J, et al. Inverse relationship of oxidative balance score with hyperuricemia among Chinese adults: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2025 Jan 20;25(1):234. doi: 10.1186/s12889-025-21419-x.

28. Barnini C, Russo E, Leoncini G, et al. Asymptomatic Hyperuricemia and the Kidney: Lessons from the URRAH Study. *Metabolites.* 2025 Jan 2;15(1):11. doi: 10.3390/metabo15010011.

29. 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.

30. Kong L, Li Y, Zhu R, et al. Association between serum uric acid, hyperuricemia and low muscle mass in middle-aged and elderly adults: A national health and nutrition examination study. *PLoS One.* 2025 Jan 7;20(1):e0312235. doi: 10.1371/journal.pone.0312235.

Отримано/Received 07.02.2025

Рецензовано/Revised 16.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.02.2025 ■

#### Information about authors

Lidiia D. Denova, PhD-student, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5678-5885>

Jabbarli Isa Sh. Oglu, PhD-student, Department of Nephrology and Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Dc.jabbarli@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-2713-579X>

**Authors' contribution.** L.D. Denova — collection and analysis of information, writing the article, searching and processing of professional literature on the topic, writing the text; I. Jabbarli — preparation of the manuscript for publication.

**Conflicts of interests.** Author declares 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 publication is a fragment of the research work of a postgraduate student of the Department of Nephrology and NRT of the PL Shupyk National University of Health Care of Ukraine on the topic "Excretion of uromodulin and its clinical and laboratory assessment, significance in early diagnosis, renoprotection and optimization of CKD treatment against the background of molecular stress" within the framework of the department's research project, funded by the state budget "Organization and provision of nephrological care in conditions of limited resources and martial law" (state registration number 0123U101260, 2023–2024) and the initiative-search research project "Study of the impact of hypouricemic therapy in patients with CKD and justification of optimal therapy" (state registration number 0119U101718, 2019–2025).

L.D. Denova<sup>1</sup>, I. Jabbarli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Kidneys: uromodulin and hyperuricemia

**Abstract. Background.** Uromodulin (Umod) has a significant impact on the development and course of chronic kidney disease (CKD). For example, a higher Umod level is associated with larger kidney size and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Umod excretion is known to be associated with fractional excretions of uric acid, chloride, and sodium (markers of volume overload), but the relationship between Umod and hyperuricemia is not yet fully understood. The purpose of the study: to investigate the relationship between blood uric acid levels and Umod in patients with CKD stage I–III. **Materials and methods.** A prospective randomized cohort ROLUNT (uROModuLin, Ubiqui-

noNe, glutaThione) study in which 34 patients with blood uric acid levels greater than 360 μmol/L participated was conducted in 2021–2023. The ROLUNT study was carried out at VETA-PLUS LLC and the Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, which are the clinical bases of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. **Results.** The results of Spearman's correlation showed that there is a significant large positive relationship: between the fractional excretion of Umod (FeUmod) and the risk index for the development of the terminal stage of CKD after 2 (QxMD2) and 5 years (QxMD5); the Charlson Co-

morbidity Index, blood creatinine (sCrea), blood urea nitrogen (BUN), blood urea (sUrea), low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol (sChol), urine Umod (uUmod)/eGFR according to the CKD-EPI formula ( $eGFR_{CKD}$ ), uUmod/urine creatinine (uCrea), urinary albumin (uAlb)/uCrea; between uAlb/uUmod and uAlb, uAlb/uCrea; between daily uUmod (uUmod24) and uUmod, uUmod/Umod of blood (sUmod), body mass index; between uUmod/sUmod and uUmod, uUmod24; between uUmod/uCrea and uAlb/uCrea,  $uUmod/eGFR_{CKD}$ , FeUmod, sChol,

LDL, very low density lipoprotein, percentage of adipose tissue, sUrea, BUN, BUN/sCrea, sUrea/sCrea, QxMD2, QxMD5; between  $uUmod/eGFR_{CKD}$  and uUmod/uCrea, FeUmod, sUrea, BUN, sCrea, QxMD2, QxMD5. **Conclusions.** The wide range of effects of uUmod not only on the urinary system makes it an important biomarker in the clinical practice of nephrologists and doctors of other specialties.

**Keywords:** chronic kidney disease; kidney ultrasound; uric acid; uromodulin

---