

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДЕНОВА ЛІДІЯ ДАНИЛІВНА

УДК: 616.61-002.2-092-076/.078-085.25

ДИСЕРТАЦІЯ

**УРОМОДУЛІНОВИЙ ПРОФІЛЬ: КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА,
ЗНАЧЕННЯ В РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ ТА ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК 1-3 СТАДІЇ**

222 — медицина, 14.01.37 — нефрологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Л.Д. Денова

Науковий керівник

Кушніренко Стела Вікторівна,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри нефрології та
нирково-замісної терапії
НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

2025

АНОТАЦІЯ

Денова Л.Д. Уромодуліновий профіль: клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці та оптимізації лікування хворих на хронічну хворобу нирок 1-3 стадії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.37—нефрологія.—Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2025.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з провідних причин інвалідизації та смертності у світі [1-4]. Її асоціація з метаболічним синдромом [5], оксидативним стресом (ОС) [6, 7], гіперурикемією (HUr) [8] та серцево-судинними (СС) ускладненнями [9-11] підкреслює потребу у ранній діагностиці та стратифікації ризику. Уромодулін (Umod), найбільш представлений білок сечі та компонент сироваткового протеому, розглядається як перспективний маркер функціонального стану дистального тубулярного апарату нирок [12, 13].

Метою дослідження було визначити зв'язок між динамікою показників Umod в крові (sUmod) і в сечі (uUmod) у пацієнтів з ХХН 1-3 стадії та дослідити ефективність впливу глутатіону (GSH) і убіхінону (CoQ₁₀) на Umod профіль цих пацієнтів, підвищення ефективності ранньої діагностики і оптимізації лікування ХХН 1-3 стадії та оцінка ризику швидкого прогресування ХХН 1-3 стадії шляхом визначення uUmod та індексу альбумін (uAlb)/uUmod сечі у цих пацієнтів.

Дослідження було виконано на підставі результатів рандомізованого, відкритого, контрольованого, проспективного, 12-тижневого дослідження ROLUNT (U**R**Omodu**L**in U**b**iquino**N**e Gluta**T**hione) у паралельних групах.

Дослідження двоцентрове, виконано на базах консультативно-діагностичного центру КНП Броварської багатoproфільної клінічної лікарні та ТОВ “БЕТА-ПЛЮС”, які є клінічними базами НУОЗ України імені П. Л. Шупика. У дослідженні взяли участь 91 пацієнт з ХХН 1-3 стадії, що знаходилися на амбулаторному лікуванні в період 2021–2023 рр, віком від 18 до

64 років, європеїдної раси, з тривалістю ХХН не більше 15 років та без ознак важкого перебігу захворювання. Середній вік пацієнтів із ХХН 1–3 стадії ($n = 91$) становив 54 (49, 58) років. До дослідження було залучено 35 чоловіків (38,46%) та 56 жінок (61,54%). Усі пацієнти були стратифіковані на три клінічно зіставні групи, репрезентативні за віковим та статевим складом:

- 1 група ($n = 30$): пацієнти отримували комплексну терапію з GSH по 100 мг двічі на добу під час прийому їжі впродовж 3 місяців;
- 2 група ($n = 30$): пацієнти отримували комплексну терапію з CoQ10 по 100 мг один раз на добу під час прийому їжі впродовж 3 місяців;
- 3 група ($n = 31$): пацієнти отримували лише традиційне лікування без додавання антиоксидантних засобів.

В групу контролю входили 32 пацієнта віком $35,31 \pm 7,98$ років без факторів ризику ХХН і без ознак пошкодження нирок.

Критеріями включення

1. Вік пацієнтів: від 18 до 64 років.
2. Для основних груп: наявність встановленого діагнозу ХХН 1–3 стадії згідно з KDIGO (2012).
1. Для контрольної групи: відсутність ХХН і ознак гострого пошкодження нирок.
- Стабільний клінічний стан щонайменше 4 тижні до включення в дослідження.
1. Наявність інформованої згоди.
1. Здатність до адекватної співпраці з дослідником

Критеріями невключення

- ХХН 4 або 5 стадії.
- Вік <18 або ≥ 65 років.
- Вагітність і лактація.
- Гострі інфекційні, запальні або онкологічні захворювання.
- Наявність сенсibiliзації або непереносимості до GSH або CoQ10.

- Участь в інших клінічних дослідженнях протягом останніх 3 місяців.
- Важкі захворювання печінки та інших органів і систем.

Діагноз ХХН встановлювали згідно рекомендацій Національного нефрологічного фонду (NKF-K/DOQI) США, критеріїв KDIGO 2012 року та з урахуванням положень наказу МОЗ України № 514/41 від 11.07.2012 року, який регламентує облік пацієнтів із ХХН та містить класифікацію стадій захворювання.

Дослідження було сплановано у вигляді триетапного проспективного клініко-лабораторного аналізу, що включав початкову оцінку на момент включення (T0), першу точку контролю через 3 місяці (T1) та фінальну оцінку через 6 місяців (T2). На кожному з етапів здійснювалася комплексна оцінка нефрологічного статусу пацієнтів із включенням 13 показників Umod профілю, які охоплювали як абсолютні, так і похідні індекси тубулярної функції. Окрім того, аналізувалися основні біохімічні та клінічні параметри, зокрема рівень креатиніну, сечової кислоти (sUrAc), альбуміну сечі, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), показники артеріального тиску та масо-ростові характеристики. Для стратифікації соматичного стану додатково враховувався індекс Чарльсона (ІЧ), який дозволяв оцінити загальний рівень коморбідності.

Поряд із цим, для комплексного розуміння взаємозв'язків між функціональним станом нефрону та системною регуляцією було включено аналіз вегетативного статусу за анкетами Вейна та Чернова, оцінка якості життя (ЯЖ) за шкалами SF-36 та рівень прихильності до лікування за опитувальником MMAS-8. Статистична обробка даних здійснювалася із застосуванням програм EZR, IBM SPSS і Minitab. До аналізу були включені критерії Шапіро–Вілکا (для перевірки нормальності розподілу), непараметричні тести (Вілкоксона, Фрідмана), χ^2 -критерій для аналізу категоріальних даних, а також кореляційний, кластерний, логістично-регресійний аналіз, ROC-аналіз і модель Кокса для оцінки ризику погіршення функції нирок у динаміці спостереження.

У дослідженні вперше здійснено багатовимірну оцінку Umod профілю як інструменту для раннього виявлення тубулоінтерстиціального ушкодження нефронів у пацієнтів з ХХН 1–3 стадії. Розглянуто як абсолютні концентрації (sUmod, uUmod, uUmod24), так і низку похідних індексів, що включають FeUmod, FsUmod, uUmod/pШКФ, sUmod/sCrea, uAlb/uUmod, які відображають різні аспекти функціонального стану каналцевого апарату нефрона. Було підтверджено, що абсолютні показники перебувають у тісному внутрішньому кореляційному зв'язку, однак залишаються незалежними від віку, статі, анемії, ІЧ, що свідчить про їх базову стабільність. Натомість похідні індекси виявили високу чутливість до клініко-демографічних характеристик і демонстрували статистично достовірні зв'язки з індексом маси тіла (ІМТ), HUr, ІЧ, вегетативними дисфункціями та шкалами ЯЖ (SF-36).

Під час аналізу терапевтичних підгруп встановлено, що через 3 і 6 місяців лікування у пацієнтів, які отримували GSH та CoQ10, відзначалося покращення більшості показників Umod профілю. Найбільші ефекти фіксувались у групі GSH, що асоціювався зі зростанням sUmod і uUmod24, покращенням індексу FeUmod, а також зниженням uAlb/uUmod. У групі CoQ10 динаміка була менш вираженою, але стабільною до T2 з вищою прихильністю до лікування за шкалою MMAS-8. Паралельно зафіксовано зменшення рівня sUrAc та покращення показників автономного регулювання. Ці дані підтверджують потенціал антиоксидантної терапії в модифікації тубулярної функції та гальмуванні патологічних процесів у нирках на ранніх стадіях.

ROC-аналіз показав, що Δ sUmod/sCrea (AUC = 0,785) був найінформативнішим предиктором ефективності лікування, тоді як Δ sUmod (AUC = 0,524) мав найнижчу прогностичну цінність. Це свідчить про вищу діагностичну здатність відносних індексів у даному контексті. У моделі Кокса статистично значущими незалежними предикторами ефективності лікування стали індекси Δ sUmod/sCrea (HR = inf, p = 0,0011), Δ uUmod/pШКФ (HR < 0,0044, p = 0,0005) та Δ uUmod24 (HR = 1,163, p = 0,0011). Ці показники виявили

достовірний зв'язок з досягненням комбінованої кінцевої події та можуть розглядатися як потенційні маркери клінічного ефекту терапії. Інші змінні, зокрема групова належність (CoQ10 проти GSH), не мали самостійної прогностичної цінності ($p = 0,878$), що вказує на відсутність достовірної різниці в ефективності між CoQ10 і GSH у межах загальної когорти.

Окремий напрямок дослідження присвячено вивченню взаємозв'язків між Umod профілем, ІМТ та шкалами харчової поведінки (DEBQ). Встановлено достовірний зворотний зв'язок між sUmod і шкалою екстернального харчування в підгрупі з ІМТ 25–29,9 кг/м² ($p = -0,284$; $p = 0,041$), а також незалежну асоціацію sUmod з ІМТ і поведінковими параметрами у багатофакторній регресійній моделі. Ці результати доповнюють патофізіологічну модель взаємозв'язку між метаболічним навантаженням і тубулярною секрецією Umod.

У межах підрозділу, присвяченого клінічній стратифікації пацієнтів, детально охарактеризовано відмінності Umod профілю в пацієнтів з ХХН 1, 2 та 3 стадії, а також у контрольній групі без ознак ниркової дисфункції. У пацієнтів із ХХН 1 стадії, попри збережену клубочкову фільтрацію ($\text{pШКФ} \geq 90$ мл/хв) та відсутність альбумінурії ($\text{ACR} < 3$ мг/ммоль), виявлено достовірне зниження індексу FsUmod порівняно з контрольною групою. Це свідчить про раннє тубулярне порушення, що не діагностується класичними маркерами. У пацієнтів із ХХН 2–3 стадії відзначалась варіабельна поведінка індексів, зокрема збільшення FeUmod, що може свідчити про компенсаторну активацію залишкових нефронів або втрату селективності тубулярного транспорту. В контрольній групі профіль Umod залишався стабільним, що підтверджує його нормальні референтні значення.

Застосування терцильної стратифікації виявилось методологічно обґрунтованим рішенням, що дозволило уникнути втрат інформації при аналізі показників, які не підпорядковуються нормальному розподілу. Поділ на терцилі надав змогу виявити нелінійні, порогові зв'язки між індексами Umod профілю та клініко-демографічними чинниками. Зокрема, було виявлено, що рівень

$uU_{mod} < 20$ мг/л достовірно асоціюється з підвищеним $ІЧ \geq 2$, що вказує на його потенційну роль як стратифікатора системного ризику навіть за відсутності зниження рШКФ. Така порогова залежність не фіксувалась у лінійних моделях, що підкреслює перевагу категоріального аналізу в оцінці ризику.

У дослідженні також застосовано низку аналітичних підходів: χ^2 -аналіз для оцінки асоціацій у категоріальних змінних, непараметричні методи (Манна–Уїтні, Крускал–Уолліс), ROC-аналіз для визначення дискримінативної здатності показників, логістичне та Соx-регресійне моделювання для ідентифікації незалежних предикторів ренального результату. Поєднання цих методів дозволило багатоаспектно охарактеризувати зв'язки між індексами U_{mod} профілю та клінічними параметрами, а також забезпечити надійність отриманих висновків.

Отримані дані не лише поглиблюють уявлення про ранні тубулярні порушення при ХХН, але й узгоджуються з сучасними уявленнями про подвійний (гломерулярно-тубулярний) континуум ниркової дисфункції. Виявлені патерни порушення секреції U_{mod} можуть бути пов'язані з початковими етапами фіброзогенезу та зниженням щільності функціонуючих нефронів, що надає цьому показнику значення потенційного маркера ранніх морфофункціональних змін у нирках. Зіставлення результатів з літературними джерелами підтверджує, що абсолютні рівні U_{mod} зазвичай стабільні або знижуються із віком та при коморбідності, однак саме похідні індекси забезпечують чутливість до динамічних змін під впливом терапії чи фонових метаболічних порушень.

Узагальнюючи результати, можна стверджувати, що комплексна оцінка U_{mod} профілю забезпечує нові можливості для стратифікації пацієнтів з ХХН ранніх стадій, дозволяє уточнити функціональний статус нефрона до появи клінічно значущих змін клубочкової фільтрації, а також відкриває перспективи

персоналізованого підходу до терапії, базованого на контролі тубулярної відповіді.

На основі проведеного аналізу рекомендовано включення індексів Umod профілю до клінічної оцінки пацієнтів із ХХН 1–3 стадії в умовах ранньої діагностики. Зокрема, доцільно використовувати індекси FsUmod і FeUmod як ранні індикатори порушення функції дистального нефрону, особливо при нормальних показниках рШКФ і відсутності альбумінурії. Для моніторингу ефективності терапії та динаміки нефропатичного процесу перспективними є uUmod/рШКФ і sUmod/sCrea, які демонструють високу прогностичну значущість у коротко- і середньостроковому горизонті спостереження. Додатково, включення цих індексів у майбутні стратегії стратифікації ризику прогресування ХХН дозволить підвищити інформативність та індивідуалізувати підхід до лікування, особливо в осіб з метаболічним фенотипом, надмірною масою тіла та гіперурикемією.

Дослідження виконано з дотриманням вимог біоетичної експертизи, що ґрунтувались на положеннях Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також Наказу МОЗ України №690. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Методологічна послідовність, стандартизовані протоколи відбору, застосування валідаційних підходів (ROC, регресія, стратифікація) дозволили мінімізувати ризик системної похибки.

Серед обмежень варто зазначити відсутність морфологічної верифікації змін у нирковій тканині (біопсії), відносно невеликий обсяг деяких підгруп та обмежений період спостереження (6 місяців), що не дозволяє повною мірою оцінити віддалений прогноз. Проте, отримані клініко-лабораторні маркери Umod профілю вже на цьому етапі виявляють стійкі патерни змін, що мають практичну значущість.

Подальші дослідження доцільно зосередити на валідації отриманих порогових значень індексів у різних етнічних популяціях, а також на

перспективі створення комбінованого діагностичного алгоритму, що включатиме Umod-профіль, ACR, sUrAc, SF-36 та MMAS-8. У перспективі — інтеграція зазначених підходів у цифрові платформи клінічного прийняття рішень.

Насамкінець, слід підкреслити, що результати дослідження мають не лише теоретичне, але й практичне значення. Застосування індексів Umod профілю в повсякденній практиці може стати новим етапом у діагностиці ХХН. У разі валідації на ширших вибірках, дані показники мають потенціал бути включеними до оновлених алгоритмів скринінгу та моніторингу ХХН, поряд із рШКФ, ACR та новими біомаркерами пошкодження нефронів [14]. Їх доступність, відносна простота визначення та висока клінічна релевантність формують підґрунтя для широкого впровадження результатів цієї роботи в систему нефрологічної допомоги.

Ключові слова: Хронічна хвороба нирок, уромодулін, антиоксидантна терапія, глутатіон, убіхінон, гіперурикемія, ожиріння, функція нирок.

SUMMARY

Denova L.D. Uromodulin Profile: Clinical and Laboratory Evaluation, Significance in Early Diagnosis and Optimization of Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 1–3. – A qualification research paper submitted as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 14.01.37 – Nephrology. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Chronic kidney disease (CKD) is one of the leading causes of disability and mortality worldwide [1-4]. Its association with metabolic syndrome [5], oxidative stress [6, 7], hyperuricemia (HUr) [8], and cardiovascular complications [9-11] underscores the need for early diagnosis and risk stratification. Uromodulin (Umod), being the most abundant urinary protein and a component of the serum proteome, is

considered a promising marker of the functional state of the distal tubular apparatus of the kidneys [12, 13].

The aim of the study was to determine the relationship between the dynamics of Umod levels in serum (sUmod) and urine (uUmod) in patients with CKD stages 1–3, and to evaluate the effectiveness of glutathione (GSH) and coenzyme Q10 (CoQ10) on the Umod profile of these patients in order to improve early diagnosis, optimize treatment of CKD stages 1–3, and assess the risk of rapid CKD progression based on uUmod and the urinary albumin (uAlb)/uUmod index.

The study was based on the results of a randomized, open-label, controlled, prospective 12-week ROLUNT (UROmoduLin UbiquinoNe GlutaThione) study with parallel groups. It was a dual-center study conducted at the diagnostic departments of Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital and “VETA-PLUS” LLC, clinical bases of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. The study enrolled 91 outpatients with CKD stages 1–3 aged 18–64 years, of European descent, with disease duration no more than 15 years and no signs of severe course. The median age of patients with CKD stages 1–3 ($n = 91$) was 54 (49, 58) years. The study included 35 men (38.46%) and 56 women (61.54%), who were allocated into three groups that were representative in terms of age and gender distribution:

- Group 1 ($n = 30$): patients with CKD who received standard treatment in combination with GSH, 100 mg twice daily, taken with meals for 3 months;
- Group 2 ($n = 30$): patients with CKD who received standard treatment in combination with CoQ10, 100 mg once daily, taken with meals for 3 months;
- Group 3 ($n = 31$): patients with CKD who received standard treatment only, without any antioxidant supplementation.

The control group consisted of 32 individuals (mean age 35.31 ± 7.98 years) without CKD risk factors or signs of renal damage.

Inclusion Criteria:

- Age of participants: 18 to 64 years.

- For the main groups: presence of a confirmed diagnosis of CKD stages 1–3 according to KDIGO (2012) guidelines.
- For the control group: absence of CKD and signs of acute kidney injury.
- Clinically stable condition for at least 4 weeks prior to inclusion in the study.
- Provision of informed consent.
- Ability to adequately cooperate with the investigator.

Exclusion Criteria:

- CKD stage 4 or 5.
- Age <18 or ≥ 65 years.
- Pregnancy or lactation.
- Acute infectious, inflammatory, or oncological diseases.
- Known sensitization or intolerance to glutathione or ubiquinone.
- Participation in other clinical studies within the last 3 months.
- Severe liver disease or other serious systemic disorders.

The diagnosis of CKD was established according to the recommendations of the National Kidney Foundation (NKF-K/DOQI, USA), KDIGO 2012 guidelines, and the provisions of the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 514/41 dated July 11, 2012, which regulates the registration of patients with CKD and includes a classification of disease stages.

The study was designed as a three-stage prospective clinical and laboratory analysis, including the baseline assessment at the time of enrollment (T0), the first control point after 3 months (T1), and the final assessment after 6 months (T2). At each stage, a comprehensive nephrological evaluation was conducted, incorporating 13 parameters of the Umod profile, which included both absolute concentrations and derived indices of tubular function. In addition, the analysis included major biochemical and clinical parameters, such as serum creatinine, uric acid (sUrAc), uAlb, estimated glomerular filtration rate (eGFR), blood pressure, and anthropometric measurements. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was

additionally considered for stratification of somatic health status and overall comorbidity.

To enable an integrated understanding of the relationship between nephron function and systemic regulation, the study also included assessment of autonomic status using the Wayne and Chernov questionnaires, health-related quality of life (HRQoL) by the SF-36 scale, and medication adherence using the MMAS-8 questionnaire. Statistical analysis was conducted using EZR, IBM SPSS, and Minitab software. The Shapiro–Wilk test was used to assess normality of distribution; nonparametric tests (Wilcoxon, Friedman), the chi-square test (χ^2) for categorical data, as well as correlation, cluster, logistic regression, ROC analysis, and Cox regression models were employed to evaluate the risk of renal function decline over time.

This study is the first to conduct a multidimensional assessment of the Umod profile as a tool for early detection of tubulointerstitial injury of nephrons in patients with CKD stages 1–3. Both absolute concentrations (sUmod, uUmod, uUmod24) and derived indices such as FeUmod, FsUmod, uUmod/eGFR, sUmod/sCrea, and uAlb/uUmod were analyzed, reflecting different aspects of the functional state of the tubular apparatus. It was confirmed that the absolute parameters demonstrated strong internal correlation yet remained independent of age, sex, anemia, and CCI, indicating their baseline stability. In contrast, the derived indices exhibited high sensitivity to clinical and demographic characteristics and showed statistically significant associations with body mass index (BMI), HUr, CCI, autonomic dysfunction, and HRQoL scales (SF-36).

In the analysis of therapeutic subgroups, it was found that after 3 and 6 months of treatment, patients receiving GSH and CoQ10 showed improvements in most Umod profile parameters. The greatest effects were observed in the GSH group, which was associated with increases in sUmod and uUmod24, improvement in the FeUmod index, and a statistically significant reduction in uAlb/uUmod. In the CoQ10 group, changes were less pronounced but remained stable up to T2, with better medication adherence according to the MMAS-8 scale. Concurrently, a decrease in

sUrAc and improvement in parameters of autonomic regulation were recorded. These findings support the potential of antioxidant therapy to modulate tubular function and delay the progression of pathological processes in the kidneys at early stages.

ROC analysis showed that Δ sUmod/sCrea (AUC = 0.785) was the most informative predictor of treatment efficacy, whereas Δ sUmod (AUC = 0.524) had the lowest prognostic value. This confirms the greater diagnostic utility of relative indices in this context. In the Cox regression model, Δ sUmod/sCrea (HR = inf, $p = 0.0011$), Δ uUmod/eGFR (HR < 0.0044, $p = 0.0005$), and Δ uUmod24 (HR = 1.163, $p = 0.0011$) were statistically significant independent predictors of achieving the composite endpoint and can be considered potential clinical markers of treatment response. Other variables, including group assignment (CoQ10 versus GSH), did not show independent prognostic value ($p = 0.878$), indicating no statistically significant difference in treatment effectiveness between CoQ10 and GSH in the overall cohort.

An independent focus of the study was dedicated to examining the relationships between the Umod profile, BMI, and eating behavior scales (DEBQ). A statistically significant inverse correlation was identified between sUmod levels and the external eating scale in the subgroup with overweight status (BMI 25–29.9 kg/m²) ($\rho = -0.284$; $p = 0.041$). In addition, a multivariate regression model confirmed an independent association between sUmod and both BMI and behavioral indicators. These findings complement the pathophysiological concept of the link between metabolic burden and tubular Umod secretion.

As part of the subsection dedicated to clinical stratification, detailed characterization of the Umod profile was performed across patients with CKD stages 1, 2, and 3, as well as in a control group without evidence of renal dysfunction. In patients with stage 1 CKD—despite preserved glomerular filtration rate (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²) and absence of albuminuria (ACR < 3 mg/mmol)—a statistically significant reduction in the FsUmod index was observed compared to the control group. This finding suggests the presence of early tubular dysfunction that is not detected by conventional markers. Among patients with CKD stages 2–3, the indices

showed variable dynamics, including an increase in FeUmod, which may indicate compensatory activation of residual nephrons or impaired selectivity of tubular transport. In the control group, the Umod profile remained stable, supporting the validity of its reference values.

A separate analytical direction of the study was dedicated to the application of tertile stratification, which proved to be a methodologically sound approach that helped avoid information loss when analyzing variables not normally distributed. Stratifying the data into tertiles enabled the identification of nonlinear and threshold associations between Umod profile indices and clinical-demographic variables. Notably, a urinary Umod concentration below 20 mg/L was significantly associated with an elevated CCI ≥ 2 , suggesting its potential utility as a marker for systemic risk stratification even in the absence of a reduced eGFR. This threshold-type pattern was not captured in linear models, underscoring the advantages of categorical analysis in clinical risk assessment.

The study employed a comprehensive set of analytical techniques, including the chi-square (χ^2) test for categorical associations, nonparametric methods (Mann–Whitney, Kruskal–Wallis), ROC analysis for assessing the discriminative power of indices, and both logistic and Cox regression models to identify independent predictors of renal outcomes. This combination of statistical methods enabled a multifaceted evaluation of the associations between Umod profile indices and clinical variables, ensuring the robustness and credibility of the conclusions.

The findings contribute to a more nuanced understanding of early tubular dysfunction in CKD and support the current paradigm of a dual glomerular-tubular continuum in renal pathology. The detected Umod secretion patterns may reflect early fibrogenic processes and a reduction in the density of functioning nephrons, reinforcing the biomarker's potential to signal early morphofunctional changes in the kidneys. Comparisons with published data confirm that while absolute Umod levels are generally stable or decrease with age and comorbid conditions, derived indices

provide greater sensitivity to therapeutic responses and underlying metabolic disturbances.

Future research should focus on validating the identified threshold values of Umod profile indices across different ethnic populations and exploring the development of an integrated diagnostic algorithm that combines the Umod profile with ACR, sUrAc, SF-36, and MMAS-8. In the long term, these approaches may be integrated into digital clinical decision support platforms. Finally, it is important to emphasize that the findings of this study hold both theoretical and practical value. The use of Umod profile indices in routine practice could mark a new phase in CKD diagnostics. Upon validation in larger cohorts, these indices have the potential to be incorporated into updated screening and monitoring algorithms for CKD alongside eGFR, ACR, and novel nephron injury biomarkers [14]. Their accessibility, relative simplicity of measurement, and high clinical relevance provide a strong basis for the broad implementation of the study results into the nephrology care system.

Keywords: Chronic kidney disease, uromodulin, antioxidant therapy, glutathione, coenzyme Q10, hyperuricemia, obesity, kidney function.

Список публікацій здобувача

1. Денова Л.Д. Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок. Нирки. 2021; 4(10):71-77. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898>.
2. Denova LD, The role of uromodulin in the early diagnosis of chronic kidney disease. Scientific and practical conference with international participation: "Current issues of nephrology, dialysis and transplantation – Kidney Day in Ukraine 2022" Plenum of the Ukrainian Association of Nephrology (April 1–2, 2022, Kyiv, Ukraine). Certificate № 4166001-2022.
3. Denova LD. Principles of bioethics in treatment and rehabilitation of patients with chronic kidney disease. Scientific and practical conference with international participation: "Young science 4.0" (May 30, 2022, Kyiv, Ukraine). Certificate № 4313040-2022. Zenodo, doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6815211>. URL: <https://zenodo.org/records/6815211>.
4. 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 chronic kidney disease. Kidneys. 2022; 2(11):7-20. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363>.
5. Денова Л.Д. Принципи біоетики в лікуванні та реабілітації пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Нирки. 2022; 4(11):14-25. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.4.2022.382>.
6. Denova LD, Quality of life of patients with chronic predialysis kidney disease, its connection with oxidant stress and excretion of uromodulin. Theses of the scientific and practical conference with international participation "Actual issues nephrology, dialysis and transplantation — Kidney Day in Ukraine 2023" (March 24–25, 2023, Kyiv, Ukraine). Ukr.J.Kidneys. 2023; 1(12):85-86. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.397> [In Ukrainian]. URL: <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/397>
7. Денова Л.Д. Розвиток фіброзу нирок у пацієнтів з хронічною хворобою

нирок: механізми, біомаркери та клінічні наслідки. Ukr.J. of Nephrology and Dialysis. 2023; 3(79):54-67. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(79\).2023.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08).

8. Денова Л.Д. Вплив антиоксидантної терапії на перебіг додіалізної ХХН у пацієнта з коморбідністю. Нирки. 2023; 3(12):45-51. doi: <http://doi.org/10.22141/2307-1257.12.3.2023.420>.

9. Денова Л.Д., Красюк І.В. Клінічний випадок первинного мембранозного гломерулонефриту з нефротичним синдромом і резистентністю до стандартного лікування. Нирки. 2023; 4(12):54-63. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.4.2023.431>.

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

11. Denova LD, Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis CKD, taking into account the index of comorbidity. Theses of the scientific and practical conference with international participation "Actual issues nephrology, dialysis and transplantation — World Kidney Day in Ukraine 2024: expanding equitable access to nephrology care and optimal treatment practices" (March 14–15, 2024, Kyiv, Ukraine). Kidneys. 2024; 1(13):96. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.446> [In Ukrainian]. URL: <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/446>.

12. Kushnirenko S.V., Denova LD, Correction of azotemia and uremia during martial law. Scientific and practical conference (a master class): "Military medicine in today`s conditions" (July 4–5, 2024, Kyiv, Ukraine). Certificate № 2024-1043-3707841-101875.

13. Denova LD, The effect of ubiquinone and glutathione on the uromodulin profile in patients with CKD stages 1-3. Theses of the scientific and practical

conference with international participation "Course program stick to top tips in order to maintain kidney health CME hybrid (live and synchronous online access) course" (September 19–20, 2024, Kyiv, Ukraine). *Kidneys*. 2024; 3(13):77-78. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.3.2024.472>. URL:

<https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/472>.

14. Kushnirenko S.V., Denova LD, Acute kidney injury and chronic kidney disease: epidemiology, diagnostic criteria and treatment. A master class: "Kidney and urinary tract diseases" (October 29, 2024, Kyiv, Ukraine).

15. Денова Л.Д., Кушніренко С.В. Дослідження зв'язку рівнів уромодуліну з нормальними значеннями сечової кислоти. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2025; 1(111): 83-94. doi: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2025.324244>.

16. Денова, Л., та Джаббарлі, І. (2025). Нирки: уромодулін та гіперурикемія. *KIDNEYS*, 14 (1), 32–45. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.1.2025.495>.

17. Денова, Л.Д., Кушніренко, С.В. та Руденко, О.О. (2025). Системна дія уромодуліну: екстрауренальні ефекти та клінічне значення. *Лікарська справа*, (1), 41–49. <https://doi.org/10.31640/LS-2025-1-05>.

18. Денова Л.Д., Кушніренко С.В., (2025). Гіперурикемія: сучасні уявлення про патогенез, зв'язок із хронічною хворобою нирок, оксидативний стрес та перспективи антиоксидантної терапії. *Лікарська справа*, (2), 5–12. <https://doi.org/10.31640/LS-2025-2-01>

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1 Хронічна хвороба нирок: патогенетичні аспекти, уромодулін як біомаркер і обґрунтування антиоксидантної терапії.....	33
1.1. ХХН, як актуальна глобальна медична проблема.....	33
1.1.1. Сучасна уява про ХХН.....	36
1.1.2. Невирішені проблеми.....	38
1.2. Біосинтез уромодуліну.....	41
1.2.1. Фізіологічна роль уромодуліну.....	44
1.2.2. Уромодулін як біомаркер хронічної хвороби нирок.....	48
1.3. Вплив оксидантного стресу на перебіг ХХН.....	52
1.4. Антиоксидантна терапія при ХХН: обґрунтування та сучасна концепція....	56
1.4.1. Глутатіон як інструмент нефропротекції.....	59
1.4.2. Нефропротекція з фокусом на убіхінон.....	60
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	63
2.1. Дизайн і етапи дослідження.....	63
2.2. Загальна характеристика обстежених пацієнтів.....	65
2.2.1. Загальна характеристика груп обстежених пацієнтів.....	69
2.2.2. Клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів.....	70
2.3. Лабораторне обстеження пацієнтів.....	72
2.3.1. Вимірювання загально-клінічних показників крові пацієнтів.....	72
2.3.2. Вимірювання біохімічних показників крові пацієнтів.....	73
2.3.3. Вимірювання біохімічних показників сечі пацієнтів.....	76
2.3.4. Вимірювання концентрації уромодуліну методом ELISA.....	77
2.4. Інструментальне обстеження пацієнтів.....	84
2.5. Анкетування пацієнтів.....	87
2.6. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	90
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ УРОМОДУЛІНОВОГО ПРОФІЛЮ	

З РІЗНИМИ ЧИННИКАМИ/СТАНАМИ, ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ФУНКЦІЄЮ НИРОК.....92

3.1. Оцінка зв'язку уромодулінового профілю з віком, статтю, нозологією ХХН, коморбідністю, ВСД та анемією.....92

3.2. Зв'язок уромодулінового профілю з функціональними показниками та ультразвуковими даними нирок.....100

3.2.1. Кореляція уромодулінового профілю з лабораторними показниками функції нирок.....101

3.2.2. Зв'язок уромодулінового профілю з даними ультразвукового дослідження нирок.....103

3.2.3. Діагностична інформативність індексу FsU_{mod} на ранніх стадіях ХХН.....106

3.3. Висновки до розділу.....110

РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ОЦІНКА ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ НА УРОМОДУЛІНОВИЙ ПРОФІЛЬ, ОЦІНКА ВПЛИВУ ГІПЕРУРИКЕМІЇ НА УРОМОДУЛІНОВИЙ ПРОФІЛЬ.....113

4.1. Дослідження показників ліпідного обміну.....113

4.2. Дослідження зв'язку уромодулінового профілю та надмірної ваги/ожиріння.....115

4.3. Особливості уромодулінового профілю у пацієнтів із нормоурикемією ($sUrAc < 360$ мкмоль/л).....118

4.4. Оцінка урикемії та дослідження впливу рівнів сечової кислоти сироватки < 360 мкмоль/л на уромодуліновий профіль.....125

4.5. Аналіз харчової поведінки у пацієнтів із різним рівнем уромодуліну в сечі.....132

4.6. Висновки до розділу.....137

РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ НА УРОМОДУЛІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ПАЦІЄНТІВ З ХНН 1-3 СТАДІЇ.139

5.1. Оцінка впливу антиоксидантної терапії на уромодуліновий профіль у пацієнтів з ХНН 1-3 стадії.....	139
5.1.1. Оцінка впливу глутатіону на уромодуліновий профіль у пацієнтів з ХНН 1-3 стадії.....	141
5.1.2. Оцінка впливу убіхінону на уромодуліновий профіль у пацієнтів з ХНН 1-3 стадії.....	145
5.1.3. Порівняння результатів між клінічними групами.....	150
5.1.4. Порівняння ефективності втручань з урахуванням групи стандартної терапії.....	156
5.2. Оцінка прихильності пацієнтів з ХНН 1-3 стадії.....	157
5.3. Висновки до розділу.....	162
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА РИЗИКУ ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ХНН У ПАЦІЄНТІВ З ХНН 1-3 СТАДІЇ.....	167
6.1. Дослідження показників якості життя.....	167
6.2. Дослідження зв'язку уромодулінового профілю і вегетативного статусу.....	170
6.3. Оцінка ризику швидкого прогресування ХНН у пацієнтів з ХНН 1-3 стадії.....	176
6.4. Висновки до розділу.....	184
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	187
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	195
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	197
Додаток А.....	214
Додаток Б.....	288

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AI	— Індекс атерогенності
Alb	— Альбумін
Ang	— Ангіотензин
CKD-EPI	— Співробітництво епідеміології ХХН
CKD-MBD	— Мінеральні та кісткові розлади при ХХН
CoQ10	— Убіхінон
Crea	— Креатинін
DEBQ	— Голландський опитувальник харчової поведінки
DEBQ Екс	— Екстернальний тип харчової поведінки DEBQ
DEBQ Емо	— Емоціогенний тип харчової поведінки DEBQ
DEBQ Обм	— Обмежувальний тип харчової поведінки DEBQ
FeUmod	— Фракційна екскреція уромодуліну
FsUmod	— Фракційна секреція уромодуліну
GSH	— Глутатіон
EDTA	— Європейська асоціація діалізу і трансплантації
ERA	— Європейська асоціація нирок
IR	— Індекс резистентності
HUr	— Гіперурикемія
KDIGO	— Захворювання нирок: покращення світових результатів
KDOQI	— Ініціатива по покращенню результатів захворювання нирок
MDRD	— Модифікація дієти при захворюванні нирок
MMAS-8	— 8-пунктова шкала прихильності до прийому ліків
MOS SF-36	— Опитувальник для оцінки якості життя
NKF-K/DOQI	— Національний нефрологічний фонд США
sChol	— Загальний холестерин
sCrea	— Сировотковий креатинін
sTrig	— Сироваткові тригліцериди
sUmod	— Сироватковий уромодулін

sUrAc	— Сечова кислота крові
TAL	— Товстий висхідний відділ петлі Генле
uAlb	— Альбумін сечі
uCrea	— Креатинін сечі
UMOD	— Ген, який кодує білок уромодуліну
Umod	— Уромодулін
URAT₁	— Транспортер UrAc ₁
UrAc	— Сечова кислота
uUmod	— Уромодулін сечі
VLDL	— Ліпопротеїди дуже низької щільності
V_{max}	— Систолічна швидкість кровотоку в а. renalis
V_{mid}	— Середня швидкість кровотоку в нирковій а. renalis
V_{min}	— Діастолічна швидкість кровотоку в а. renalis
%ЖТ	— Відсоток жирової тканини
ДН	— Діабетична нефропатія
ІВО	— Індекс вісцерального ожиріння
ІМТ	— Індекс маси тіла
ІСВШ	— Інфекції сечовивідних шляхів
ІЧ	— Індекс Чарлсона
ОС	— Оксидативний стрес
РААС	— Ренін-ангіотензин-альдостеронова система
рШКФ	— Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
рШКФ_{СКД}	— рШКФ розрахована за формулою СКД-EPI
рШКФ_{c-g}	— рШКФ розрахована за формулою Кокрофта-Голта
рШКФ_{MDRD}	— рШКФ розрахована за формулою MDRD
ХХН	— Хронічна хвороба нирок

ВСТУП

Актуальність теми.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з провідних причин інвалідності та смертності у світі, з тенденцією до зростання її поширеності та ускладнень [1, 3, 4]. За даними ВООЗ та міжнародних реєстрів, близько 850 млн осіб у світі страждають на захворювання нирок, а ХХН входить до переліку найшвидше зростаючих причин смерті [1, 3, 4]. В Україні, за оцінками експертів, близько пів мільйона осіб мають ХХН, і до 10% із них потребують замісної ниркової терапії, що створює значне навантаження на систему охорони здоров'я [12].

Одним з основних завдань сучасної нефрології є пошук біомаркерів, здатних на ранніх етапах виявити ризик погіршення функції нирок і своєчасно вжити терапевтичних заходів [15]. Особливу увагу в цьому контексті привертає уромодулін (Umod) — глікопротеїн, що синтезується клітинами дистального нефрону і є найбільш представленим білком сечі здорової людини, а також компонентом сироваткового протеому [16, 17]. Сучасні дослідження демонструють, що зниження рівнів Umod крові (sUmod) і сечі (uUmod) асоціюється з гіршим прогнозом у пацієнтів з ХХН [15, 16, 18, 19], тоді як його патологічні модифікації (окиснені або пов'язані з мутаціями UMOD) мають нефротоксичну дію [13, 17, 20].

Umod вивчається як потенційний маркер ренальної дисфункції, зокрема у пацієнтів із метаболічним синдромом [21], оксидативним стресом (ОС) [6], гіперурикемією (HUr) [8] і серцево-судинними (СС) захворюваннями [9, 22]. У ряді досліджень показано, що модальність Umod — тобто форма, локалізація та функціональний стан білка — має клінічне значення і може варіювати під впливом терапії або патологічних процесів [17, 23].

Особливу увагу привертає потенційна можливість модуляції Umod профілю за допомогою антиоксидантів, зокрема глутатіону (GSH) і убіхінону (CoQ10). Ці речовини демонструють здатність запобігати оксидативним

модифікаціям Umod і відновлювати його фізіологічну функцію [6, 8, 12], що відкриває нові перспективи для ренопротекції у пацієнтів із ХХН 1–3 стадії.

Враховуючи суперечливі дані щодо ролі різних форм Umod у патогенезі ХХН, потреба в подальших дослідженнях, спрямованих на оцінку ефективності GSH і CoQ10 у модифікації Umod профілю, є актуальною як з наукової, так і з практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.

Дослідження за темою “Екскреція уромодуліну і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції і оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу” зроблено 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.).

Мета дослідження.

Визначити зв'язок між динамікою показників Umod в крові і в сечі у пацієнтів з ХХН 1-3 стадії та дослідити ефективність впливу GSH і CoQ10 на Umod профіль цих пацієнтів.

Завдання дослідження:

2. Обґрунтувати доцільність включення показників Umod профілю (sUmod, uUmod, похідних індексів) до рутинної нефрологічної практики з метою ранньої діагностики тубулярної дисфункції.
3. Проаналізувати абсолютні та похідні показники uUmod та sUmod в зіставленні з клініко-інструментальними характеристиками пацієнтів з ХХН 1–3 стадії, включаючи розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), рівень сечової кислоти (sUrAc), індекс маси тіла (ІМТ), індекс Чарльсона (ІЧ), вегетативний статус і якість життя (ЯЖ).

4. Оцінити вплив CoQ10 на динаміку показників Umod профілю (sUmod, uUmod, фракційна екскреція Umod (FeUmod), uUmod/pШКФ, sUmod/креатинін крові (sCrea) тощо) протягом 3- та 6-місячної терапії.
5. Оцінити вплив GSH на зміну абсолютних та похідних показників Umod профілю в пацієнтів з ХХН 1–3 стадії.
6. Обґрунтувати доцільність корекції Umod-профілю залежно від рівня рШКФ і показників метаболічного гомеостазу, з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів.
7. Оцінити прогностичну цінність індексів Umod (зокрема uUmod/sUmod, sUmod/sCrea, фракційна секреція Umod (FsUmod), uUmod/Crea сечі (uCrea)) для прогнозування прогресування ХХН за умов терапії GSH або CoQ10, з використанням ROC- і регресійного аналізу.

Об'єкт дослідження:

ХХН 1–3 стадії.

Предмет дослідження:

Динаміка показників uUmod та sUmod пацієнтів із ХХН 1–3 стадії на тлі терапії GSH і CoQ10.

Методи дослідження:

- **Клініко-лабораторні методи:** для верифікації діагнозу ХХН 1–3 стадії згідно з критеріями KDIGO, включно з оцінкою рШКФ (СКД-EPI), рівнів Crea, sUrAc, альбуміну сечі (uAlb), показників загального та біохімічного аналізів крові й сечі.
- **Оцінка Umod профілю:** визначення абсолютних показників (sUmod, uUmod, добового Umod (uUmod24)) та похідних індексів (uUmod/uCrea, uUmod/sUmod, uUmod/pШКФ, sUmod/sCrea, sUmod/сечовина крові (sUrea), sUmod/sUrAc, sUmod/азот сечовини (BUN), uAlb/uUmod, FeUmod, FsUmod) у динаміці.

- **Методи оцінки вегетативного статусу та ЯЖ:** шкали О.М. Вейна (вейн), Ю.М. Чернова (черн), індекс Кердо (ІК); опитувальники SF-36 та MMAS-8.
- **Статистичні методи:** тест Шапіро–Вілка для оцінки нормальності розподілу; критерії Вілкоксона і Фрідмана для порівняння пов'язаних вибірок; t-тест; χ^2 -аналіз; кореляційний аналіз (Спірмена, Пірсона); побудова ROC-кривих; логістична та множинна регресія; оцінка мультиколінеарності (VIF); модель Кокса для прогнозування ренального результату.

Наукова новизна:

1. Вперше в рамках проспективного клінічного дослідження пацієнтів із ХХН 1–3 стадії здійснено комплексну оцінку Umod-профілю, яка включає як абсолютні показники (sUmod, uUmod, uUmod24), так і похідні індекси (FeUmod, FsUmod, uUmod/uCrea, uUmod/sUmod, sUmod/sCrea, sUmod/BUN), у взаємозв'язку з клініко-біохімічними, функціональними та поведінковими характеристиками.
2. Вперше підтверджено специфічний нефропротекторний вплив GSH та CoQ10 на Umod-профіль. GSH сприяв зниженню патологічного співвідношення uAlb/uUmod, тоді як CoQ10 забезпечив стійке підвищення sUmod, FsUmod та покращення FeUmod і sUmod/sCrea.
3. Вперше обґрунтовано використання індексу uUmod/sUmod як чутливого функціонального предиктора стану нефрону, з високою діагностичною точністю ($AUC > 0,98$) щодо прогнозування ренального результату.
4. Вперше встановлено незалежний прогностичний потенціал індексів sUmod/sCrea, FeUmod та FsUmod у багатофакторних моделях (регресія, Сох-аналіз), що дозволяє використовувати їх у персоналізованих алгоритмах ведення пацієнтів із ХХН.

Практичне значення.

У Броварській багатoproфільній клінічній лікарні, яка є клінічною базою кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, **впроваджено метод оцінки ризику прогресування ХХН**, заснований на розрахунку похідних індексів Umod-профілю. Методика захищена патентом України на корисну модель № 155375 від 21.02.2024 (бюл. № 8/2024).

Факт впровадження підтверджено чотирма офіційними актами:

- в Броварській багатoproфільній клінічній лікарні;
- у навчальному процесі кафедри нефрології та НЗТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика;
- в Черкаській обласній лікарні Черкаської обласної ради;
- в Національному військово-медичному клінічному центрі “ГВКГ”.

Ці акти наведені у додатку Б.

Крім того, **вперше створено клінічний цифровий інструмент "Uromodulin Pro"**, що дозволяє лікареві оперативно розраховувати індекси Umod-профілю (FeUmod, FsUmod, uUmod/sUmod тощо), інтерпретувати їх динаміку, генерувати PDF-звіти, зберігати історію спостережень та прогнозувати ризики погіршення функції нирок. Програма адаптована для амбулаторної нефрологічної практики та може бути інтегрована до локальної електронної медичної системи.

Отримані результати також **використовуються в освітньому процесі** підготовки лікарів-інтернів, клінічних ординаторів і аспірантів за спеціальністю "Нефрологія" в НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Основні положення, які виносяться на захист.

1. Вперше доведено, що зниження рівнів sUmod, uUmod та uUmod24 є характерною рисою пацієнтів з ХХН 1–3 стадії, і відображає тубулярну дисфункцію навіть у клінічно компенсованих осіб. Ці зміни є незалежними від віку, статі та супутніх станів, що дозволяє

розглядати Umod як незалежний ранній біомаркер нефронового ушкодження.

2. Встановлено тісний зв'язок абсолютних рівнів sUmod і uUmod із функціональним станом нирок, зокрема позитивну кореляцію з розрахунковою ШКФ і негативну — з рівнем сироваткового креатиніну, що підтверджує клінічну доцільність використання Umod у моніторингу тубулоінтерстиціальної функції.
3. Вперше продемонстровано, що застосування антиоксидантної терапії (GSH і CoQ10) сприяє достовірному покращенню Umod-профілю. Зміни охоплюють ключові індекси: FeUmod, FsUmod, sUmod/sCrea, uUmod/pШКФ, uAlb/uUmod — вже через 3 місяці лікування, з тенденцією до стабілізації або посилення до 6 місяців.
4. Підтверджено, що CoQ10 чинить більш швидкий ефект, з підвищенням uUmod вже на етапі T1, тоді як GSH характеризується поступовим наростанням терапевтичного впливу з максимумом на T2.
5. Вперше обґрунтовано діагностичну та прогностичну цінність індексу uUmod/sUmod, який виявився найбільш чутливим індикатором функціонального стану нефрона, з діагностичною точністю AUC > 0,98.
6. Індекси sUmod/sCrea, FeUmod та FsUmod підтверджено як незалежні предиктори зниження рШКФ у регресійній і Cox-моделях, незалежно від типу призначеної терапії. Це дозволяє використовувати їх для ранньої ідентифікації пацієнтів високого ризику.
7. Umod-профіль встановлено як клінічно значущу систему нефронових маркерів, пов'язану не лише з функціональними показниками, але й з вегетативним гомеостазом, індексами якості життя (SF-36) та психоемоційними характеристиками пацієнтів.
8. Практичне впровадження розробленої методики реалізовано у вигляді патентованого підходу та програмного інструменту "Uromodulin Pro",

що автоматизує розрахунок індексів, формує звіти та дозволяє інтегрувати Umod-моніторинг у щоденну нефрологічну практику. Ефективність підтверджена актами впровадження (див. додаток Б).

Особистий внесок здобувача в проведене дослідження.

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Здобувачка опрацювала фахову літературу та разом з керівником визначила тему роботи, здійснила патентний пошук. Особисто відбирала пацієнтів, робила обстеження та здійснила статистичну обробку отриманих результатів, написала усі розділи роботи. Разом з керівником зроблено відповідні висновки та практичні рекомендації. Здобувачем забезпечено впровадження результатів у практику лікувальних закладів та висвітлено основні результати досліджень на конференціях відповідного профілю.

Впровадження результатів дослідження.

У результаті дослідження розроблено метод ранньої діагностики ризику прогресування ХХН, що базується на розрахунку похідних індексів Umod-профілю (FsUmod, FeUmod, sUmod/sCrea, uUmod/sUmod, uUmod/pШКФ). Ця методика впроваджена в практику на клінічній базі кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика — в КНП «Броварській багатопрофільній клінічній лікарні», на кафедрі нефрології та нирковозамісної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, в Черкаській обласній лікарні та НВМКЦ “”. Факти впровадження підтверджено офіційними актами (див. додаток Б).

Також оптимізовано підходи до лікування пацієнтів з ХХН 1–3 стадії: на підставі результатів оцінки клінічної ефективності GSH і CoQ10 сформовано практичні схеми нефропротективної терапії, адаптовані до клінічного статусу, рівня прихильності до лікування та типу ушкодження нефрону. Схеми включено до клінічних маршрутів пацієнтів та локальних протоколів лікування на клінічних базах кафедри.

Крім того, у клінічну практику лікаря-нефролога впроваджено програмний інструмент "Uromodulin Pro", який забезпечує автоматизований розрахунок індексів Umod-профілю, оцінку динаміки показників та формування клінічного висновку. Інструмент може бути застосований як частина алгоритму персоналізованого моніторингу перебігу ХХН.

Результати дослідження включено до освітнього процесу кафедри нефрології та НЗТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика та використовуються у підготовці лікарів-інтернів, клінічних ординаторів і здобувачів наукового ступеня PhD за спеціальністю «Нефрологія».

Апробація результатів дисертації.

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2022" (квітень 1–2, 2022, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Young science 4.0" (травень 30, 2022, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2023" (березень 24–25, 2023, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2024" (березень 14–15, 2024, Київ, Україна); науково-практичній конференції: "Військова медицина в умовах сьогодення" (липень 4–5, 2024, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Курсова програма “Дотримуйтесь найкращих порад для підтримки здоров’я нирок”. Безперервна гібридна медична освіта” (вересень 19–20, 2024, Київ, Україна); майстер-класі “Хвороби нирок і сечовивідних шляхів” (Жовтень 29, 2024, Київ, Україна).

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед них 11 статей в наукових фахових виданнях: (5 статей – одноосібні), (3 – в журналах,

які входять до науковометричної бази Scopus), 1 патент і 6 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій.

Обсяг та структура дисертації.

Текст дисертації набраний на комп'ютері, обсягом в 291 сторінки з додатками (основний обсяг - 213 сторінок). Дві анотації: українською та англійською мовами, вступ, 7 розділів, висновки, практичні рекомендації, бібліографічний список, який містить 105 джерел (5 вітчизняної і 100 зарубіжної літератури). Дисертаційна робота ілюстрована 52 таблицями і 93 рисунками.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. ХХН, як актуальна глобальна медична проблема

ХХН є однією з найгостріших глобальних медико-соціальних проблем. Згідно з оцінками, її поширеність становить понад 850 мільйонів людей у світі, що перевищує захворюваність на цукровий діабет (ЦД), рак і ВІЛ разом узяті [1, 3, 4]. За даними Global Burden of Disease (GBD) 2019, ХХН увійшла до десятки провідних причин смерті, посівши 10-те місце серед глобальних причин летальності [1, 4]. Згідно з прогнозами GBD, до 2040 року хронічна хвороба нирок може увійти до п'ятірки провідних причин смертності у світі, із суттєвим зростанням її внеску в загальний тягар хвороб за показником DALY [1, 3, 4]. Див. рис. 1.1.1.

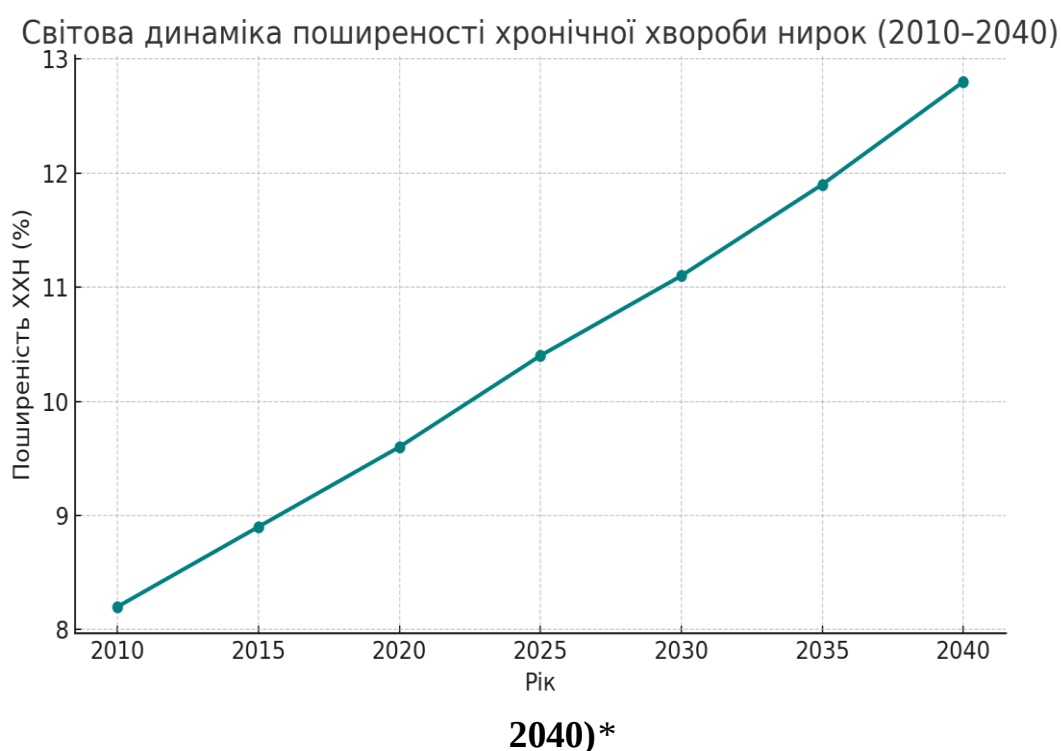


Рис
1.1.1.
Світова
динамі
ка
пошире
ності
ХХН за
даними
GBD
(2010–

Примітка. * Джерело: Global Burden of Disease Forecasting Model. (Доступно за посиланням: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-foresight>).

На ранніх стадіях ХХН перебігає безсимптомно, і понад 80% пацієнтів не мають встановленого діагнозу [9, 24]. Відсутність скринінгу, недостатній рівень обізнаності медичних працівників і пацієнтів, а також обмежений доступ до

сучасних маркерів діагностики значно ускладнюють раннє виявлення патології [25, 26].

ХХН має тісний патофізіологічний зв'язок із СС захворюваннями, особливо з артеріальною гіпертензією, атеросклерозом і серцевою недостатністю [2, 4, 9, 27]. Кардіоренальний синдром розглядається як двобічна патологія з негативним прогнозом, у якій ниркове ушкодження поглиблює серцеву дисфункцію і навпаки [2, 3, 28].

Однією з провідних причин ХХН залишаються ЦД 2 типу та артеріальна гіпертензія [29-31]. Див. табл. 1.1.1., рис. 1.1.2. Значну роль відіграє коморбідність із ожирінням, метаболічним синдромом, подагрою та хронічними запальними захворюваннями, що зумовлює ранню прогресію ниркової недостатності [32-34]. У пацієнтів із ХХН 3 стадії ризик СС смерті у 5 разів перевищує показники загальної популяції [9, 35, 36].

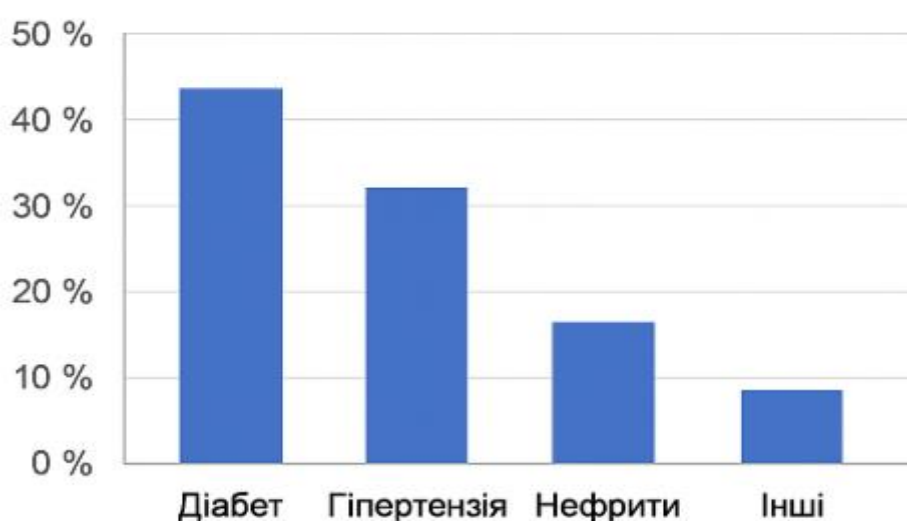


Рис. 1.1.2. Структура етіологічних чинників ХХН

Таблиця 1.1.1.

Класифікація етіологічних чинників ХХН та їх орієнтовна частота у загальній популяції пацієнтів з ХХН

№	Етіологічна група	Патологічні стани	Частота серед усіх ХХН
1	2	3	4

1	Метаболічна	ЦД, метаболічний синдром	~40%
2	Гіпертензивна	Артеріальна гіпертензія	~25%
3	Імунозапальна	Гломерулонефрит, вовчак, IgA-нефропатія	~15%
4	Токсична / лікарська	Анальгетична нефропатія, токсини	~10%
5	Інфекційна / урологічна	СКХ, інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ)	~5%
6	Генетична / інше	Полікістоз, аномалії розвитку	~5%

Примітка. Використані джерела: [1, 2, 29, 37-43].

Особливої уваги набуває проблема ОС як провідного патогенетичного механізму прогресії ХХН [44-46]. ОС сприяє активації фіброзоутворення, дисфункції ендотелію, апоптозу клітин ниркового епітелію та порушення енергетичного обміну в нефроні [8, 47-49]. На фоні підвищеного ОС порушується синтез ендогенних антиоксидантів (GSH, CoQ10), що сприяє посиленню клітинного ушкодження [50, 51].

Значну роль у ранньому виявленні ХХН відіграють сучасні біомаркери. Особливе місце посідає Umod — канальцевий глікопротеїн, рівень якого корелює з функціональним станом нефрону і має прогностичне значення щодо швидкості прогресування ХХН [39, 52, 53]. Зниження рівня sUmod асоціюється з вищою смертністю, вищим рівнем альбумінурії, а також поганою відповіддю на нефропротективну терапію [12, 24, 54].

Оцінка Umod в динаміці дозволяє контролювати ефективність лікування, оцінювати індивідуальний ризик прогресування ХХН та враховувати чутливість до антиоксидантної терапії [13, 15, 16, 23, 26].

Таким чином, ХХН є однією з провідних патологій ХХІ століття, що потребує раннього виявлення, стратифікації ризику та персоналізованого лікування [55]. Поглиблене вивчення патогенетичних механізмів, зокрема ОС, і застосування сучасних біомаркерів, як-от Umod, відкривають нові можливості для підвищення ефективності діагностики та терапії [15, 56-59].

1.1.1. Сучасна уява про ХХН

На сьогодні ХХН визначається як патологічний стан, що супроводжується порушенням морфофункціонального стану нирок протягом трьох і більше місяців, незалежно від етіології [1, 29]. Критеріями діагностики ХХН залишаються зниження рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та/або наявність маркерів ураження нирок, зокрема альбумінурії, патологічних змін в осаді сечі, структурних змін за даними візуалізації або біопсії [2].

Згідно з сучасними уявленнями, ХХН має поступовий, незворотний і прогресивний характер. Її перебіг поділяється на п'ять стадій залежно від рівня рШКФ, при цьому ранні стадії залишаються недіагностованими в більшості випадків [9, 24, 60]. Прогресування ХХН пов'язане з активізацією фіброзу, апоптозу тубулярного епітелію, ендотеліальної дисфункції, хронічного запалення та ОС [3, 37, 38, 49].

Патофізіологія ХХН охоплює складну взаємодію гломерулярних, тубулярних, судинних і інтерстиціальних механізмів. На ранніх етапах ураження нефронів активується система ренін-ангіотензин-альдостерону (РААС), що спричиняє гіперфільтрацію в збережених клубочках, вазоконстрикцію та прогресивне ушкодження [27, 35]. Зростає рівень прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини (TNF- α), інтерлейкін (IL)-6, монцито-хемотаксичний білок-1 (MCP-1)), що активують міофібробласти та стимулюють інтерстиціальний фіброз [28, 30, 49, 61]. До факторів, що можуть спричиняти хронічне ураження нефронів, також належать парапротейнемії.

Ключовим фактором у патогенезі ХХН є ОС, що викликає ушкодження мітохондрій, порушення енергетичного метаболізму клітин нефрону, окисне модифікування білків і ДНК [31, 33, 62]. Зниження активності ендогенних антиоксидантів, зокрема глутатіону (GSH) і коензиму Q10 (CoQ10), призводить до надмірної продукції активних форм кисню (ROS), порушення редокс-гомеостазу та активації сигнального каскаду внутрішнього шляху каспаза-залежного апоптозу [6, 63-65].

Сучасна концепція ХХН визнає не лише гломерулярну, а й тубулоінтерстиціальну складову захворювання. Оцінка канальцевої функції, зокрема за допомогою *Umod*, дає змогу ранньо виявляти прогресивне ушкодження нефронів [44-46]. *Umod*, як біомаркер стану TAL-сегмента нефрону, знижений у пацієнтів зі швидким погіршенням функції нирок, що підтверджено клініко-лабораторними дослідженнями [32, 48].

Іншою важливою складовою є коморбідність. ХХН часто поєднується з артеріальною гіпертензією, ЦД 2 типу, СС захворюваннями, ожирінням, метаболічним синдромом і подагрою [8, 9, 66, 67]. Наявність множинних уражень підвищує швидкість прогресування ХХН, знижує ефективність лікування та ускладнює прогноз [2, 12, 39].

У клінічній практиці використовують стратифікацію ризику за шкалою KDIGO, що враховує рівень ШКФ і альбумінурію [2, 15, 25]. Останні дослідження акцентують увагу на оцінці індексу резистентності, маркерів оксидативного стресу, коморбідного фону та індивідуальних біомаркерів, включаючи *sUmod* [24, 68]. Крім того, вивчається потенційна роль антиоксидантів, таких як GSH та CoQ10, у патогенезі та прогресуванні ХХН [63, 64, 69].

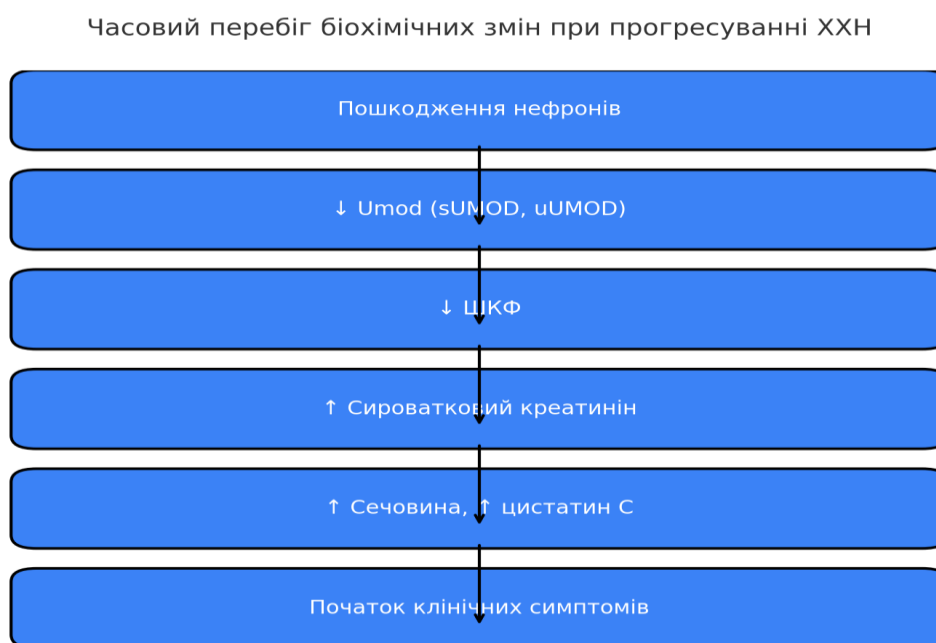
Із розвитком прецизійної медицини зростає значення персоналізованого підходу до діагностики та терапії ХХН [55]. У пацієнтів з різними фенотипами (за віком, статтю, типом ураження нефрону, рівнем *Umod*) спостерігаються відмінності в перебігу захворювання та відповіді на лікування [13, 23, 24]. Це підтверджує доцільність стратифікації пацієнтів не лише за стадією ХХН, а й за патогенетичними характеристиками.

Таким чином, сучасна уява про ХХН виходить за межі класичного поділу за рШКФ. У фокусі — пошук ранніх біомаркерів, роль тубулоінтерстиціального ураження, ОС, коморбідності та індивідуалізованого лікування [15, 19, 56, 70-72].

1.1.2. Невирішені проблеми

Незважаючи на досягнення сучасної нефрології, низка ключових аспектів ведення пацієнтів із ХХН залишається недостатньо розробленою. Однією з основних проблем є несвоєчасна діагностика, зумовлена відсутністю специфічної симптоматики на ранніх стадіях, недоступністю лабораторних біомаркерів у рутинній практиці та недостатнім рівнем настороженості серед лікарів загальної ланки [1, 2, 24]. У понад 80% випадків діагноз ХХН встановлюється лише на III стадії або пізніше, коли вже наявні морфологічні зміни та зниження рШКФ [15, 29].

Існуючі критерії оцінки прогресування ХХН, зокрема рШКФ та альбумінурія, не завжди відображають ступінь ураження нефрону, особливо тубулоінтерстиціальних структур [25, 73]. Це знижує точність прогнозування перебігу захворювання і ускладнює стратифікацію ризику [2, 15, 37, 60]. Патофізіологічну послідовність змін біомаркерів при прогресуванні ХХН



наведено на рисунку 1.1.2.1.

Рис. 1.1.2.1. Часовий перебіг біохімічних змін при прогресуванні ХХН.

Примітка. Зниження рівня Umod (sUmod, uUmod) відбувається раніше, ніж зміни рШКФ, sCrea, sUrea чи цистатину С, що обґрунтовує необхідність раннього визначення тубулярних біомаркерів [24]. Авторська ілюстрація.

Наявність ОС визнається ключовим патогенетичним фактором прогресії ХХН, проте його рутинна оцінка досі не інтегрована в клінічну CoQ10 практику [50, 51, 74]. Незважаючи на численні експериментальні й клінічні дані, що підтверджують патогенетичну роль оксидативного стресу при ХХН [7], маркери, які безпосередньо відображають ушкодження біомолекул, зокрема продукти просунутого окиснення білків (AOPP — *Advanced Oxidation Protein Products*), малоновий діальдегід (MDA — *Malondialdehyde*) та 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин (8-охо-dG — *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*), досі не включені до клінічних стандартів. Ці маркери відображають різні біомолекулярні рівні ураження: білковий (AOPP), ліпідний (MDA) та генетичний (8-охо-dG). Водночас антиоксиданти, такі як глутатіон (GSH) та коензим Q10 (CoQ10), не є маркерами оксидативного стресу в класичному сенсі, однак розглядаються як індикатори стану ендогенного редокс-захисту [50, 51].

Значною проблемою залишається відсутність загальноприйнятих індивідуалізованих підходів до нефропротекції. Сучасна терапія (РААС-блокатори, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2i), статини) в основному спрямована на контроль артеріального тиску (АТ) та глікемії [67, 75], однак недостатньо враховує молекулярні особливості ушкодження, гендерно-вікові відмінності, біомаркерні профілі пацієнтів [26, 75, 76].

Інша малодосліджена проблема — гендероспецифічність терапії. Наявні докази вказують на те, що ефективність антиоксидантних засобів (CoQ10, GSH) може бути вищою у жінок, ніж у чоловіків, що зумовлено особливостями метаболізму, гормонального фону та експресії антиоксидантних ферментів [64, 71]. Однак більшість клінічних досліджень або не враховують стать, або не проводять стратифікацію результатів [76].

Umod — перспективний біомаркер ХХН — досі не має стандартизованих референтних значень, інтерпретаційних підходів і алгоритмів для клінічного використання [77, 78]. Відсутність клінічної стандартизації визначення sUmod та uUmod — зокрема референтних інтервалів, порогів для діагностики та єдиних протоколів збору зразків — ускладнює інтеграцію цього маркера до загальнодоступних клінічних протоколів [47, 79, 80].

Відсутність єдиної біомаркерної моделі прогнозування прогресії ХХН є ще одним викликом. Наявні моделі ґрунтуються переважно на гломерулярних маркерах (рШКФ, sCrea, альбумінурія), ігноруючи тубулярні, судинні, мітохондріальні та імунні компоненти ушкодження [2, 8, 15, 46, 48, 81-83]. Це знижує чутливість і специфічність сучасних інструментів прогнозування [15].

Також недостатньо вивчені етнічно-географічні відмінності у патогенезі ХХН та відповіді на лікування. Деякі дослідження вказують на варіабельність ефективності антиоксидантної терапії в залежності від етнічного походження, особливо щодо CoQ10 та GSH [64].

Крім того, значним викликом залишається перехід від доклінічної діагностики до ранньої інтервенції. Пацієнти із ХХН 1–2 стадії часто не отримують жодного лікування, оскільки ШКФ перебуває в межах вікової норми, навіть за наявності підвищеного ОС, Umod дефіциту чи біохімічної нестабільності [12, 32, 84].

Ще одним викликом є хронічне недофінансування галузі, зокрема у сфері діалізної допомоги та амбулаторного нефрологічного нагляду. Впровадження сучасних алгоритмів лікування обмежується не лише економічними бар'єрами, але й відсутністю належної політичної волі у деяких країнах [1, 76]. Поряд із цим, розвиток персоналізованої медицини вимагає активного застосування молекулярно-генетичних методів, проте їх інтеграція у клінічну практику потребує створення відповідної інфраструктури та нормативної бази [76, 85].

Див. рис. 1.1.2.2.



Рис. 1.1.2.1. Бар'єри, що сприяють прогресуванню ХХН.

Примітка. Системні, клінічні та соціальні чинники обмежують ранню діагностику, персоналізоване ведення і впровадження ефективної нефропротекції, що зрештою призводить до термінальної ниркової недостатності. Авторська інфографіка.

Таким чином, незважаючи на значний прогрес у розумінні ХХН, залишаються невирішеними питання ранньої діагностики, персоналізованої нефропротекції, стандартизації біомаркерів, урахування гендеру, ОС та інтеграції антиоксидантної терапії до стандартів [17, 20, 52, 54]. Сучасна медична спільнота стоїть перед викликом: не лише вдосконалити технічну сторону лікування ХХН, але й забезпечити її реальне впровадження у клінічну практику з урахуванням біоетичних, соціальних і економічних чинників.

1.2. Біосинтез Umod

Umod (також відомий як білок Тамма–Горсфалла, Tamm–Horsfall protein) є найпоширенішим білком, що експресується в інтактних нирках людини. Його синтез відбувається виключно в епітеліальних клітинах товстого висхідного сегмента петлі Генле (TAL) та частково — в дистальному каналці [2, 16, 34, 37, 60, 61]. Кодується Umod геном UMOD, розташованим на хромосомі 16p12.3 [9, 60].

Біосинтез білка починається в ендоплазматичному ретикулумі (ER), де відбувається трансляція та початкове глікозилювання попередника. Цей процес є чутливим до впливу ОС [32, 75]. Далі Umod транспортується до комплексу Гольджі, де зазнає подальшої посттрансляційної модифікації — зокрема сульфування та додавання N-зв'язаних олігосахаридів [27, 35]. Формування дисульфідних зв'язків і глікозилювання забезпечують стабільну просторову структуру білка [86].

Після завершення модифікацій Umod спрямовується до апікальної мембрани клітини TAL, де за допомогою глікозилфосфатидилінозитолового (GPI) якоря прикріплюється до мембрани. За участю ферменту hepsin відбувається протеолітичне розщеплення, після чого Umod вивільняється в просвіт нефрону у полімеризованій формі [3, 30, 73, 77]. *Див. рис. 1.2.1.*

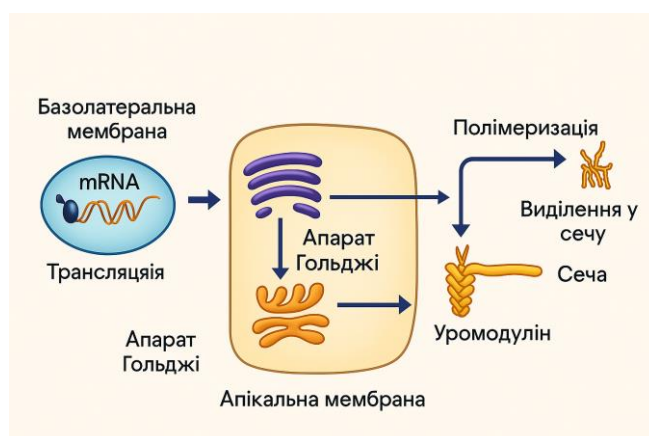


Рис. 1.2.1. Синтез Umod

Крім полімеризованих структур, Umod виявляється також у складі позаклітинних везикул, що дозволяє розглядати його як потенційний біомаркер стану тубулоінтерстиціального апарату [54].

Окрім вивільнення в сечу, частина Umod проникає до інтерстиційного простору й далі — у кров'яне русло, що пояснює його наявність у сироватці. Ці процеси регулюються як транскрипційною активністю гена UMOD, так і посттрансляційними механізмами [16]. Встановлено, що певні поліморфізми в промоторній ділянці UMOD асоціюються з підвищеною експресією Umod,

посиленою реабсорбцією натрію, збільшенням об'єму рідини та підвищенням АТ [84].

У тканинах частина Umod залишається для виконання локальних функцій, зокрема — антиоксидантного захисту [15]. У сечі білок виявляється переважно у високомолекулярній полімеризованій формі, тоді як у крові циркулює у мономерному вигляді, що вивільняється з базолатеральної поверхні клітин TAL [26, 33, 75].

Незважаючи на виключно ниркове походження, функції Umod є багатовекторними. Його експресія чутлива до дії ОС, ішемії, запалення, а також регулюється низкою цитокінів [31, 36, 61, 76]. Зниження рівня sUmod часто розглядається як індикатор пошкодження каналцевого апарату або зменшення кількості функціонально активних клітин TAL [24, 34, 86].

Імуногістохімічні дослідження показали, що у хворих на ХХН спостерігається зменшення експресії Umod у TAL-сегменті, порушення процесів полімеризації та транспорту до апікальної мембрани [44, 45, 47]. Ці зміни супроводжуються накопиченням мутантного Umod в ER, що призводить до ендоплазматичного стресу та активації апоптозу [48, 78].

Посттрансляційні модифікації (наприклад, S-нітрозилювання, окиснення тіолів) істотно впливають на здатність Umod до полімеризації. Це, своєю чергою, визначає його біологічну активність у просвіті нефрону та сечових шляхах [32, 46, 79]. На тлі ОС полімеризація порушується, що зумовлює зменшення екскреції білка та зниження його захисної дії [8, 32].

Umod бере участь у ряді важливих функцій: контролі сольового транспорту, пригніченні формування кальцієвих кристалів, інгібуванні адгезії бактерій, регуляції імунної відповіді [39, 67]. Зниження рівня цього білка не лише свідчить про порушення функції нефронів, але й може бути безпосереднім чинником прогресування ХХН [12, 84].

Екскреція Umod корелює з функціональним станом нефрону: вже на II стадії ХХН рівень sUmod знижується, випереджаючи зміни рШКФ [13, 20, 24, 52]. Це підтверджує його перспективність як раннього маркера тубулоінтерстиціального ушкодження.

Хоча в літературі зазначається, що рівень уромодуліну може змінюватися під впливом низки фізіологічних (вік, стать, сольове навантаження) та фармакологічних факторів (зокрема препаратів, що впливають на РААС або мітохондріальний обмін) [17, 18, 23], результати таких досліджень залишаються неоднозначними, що, ймовірно, зумовлено гетерогенністю вибірок, різними підходами до стратифікації та впливом стадії ХХН.

У клінічних дослідженнях показано, що антиоксидантна терапія — зокрема GSH та CoQ10 — сприяє відновленню рівнів sUmod [31, 32, 70, 87]. Ці сполуки зменшують оксидативні пошкодження, покращують посттрансляційні процеси, стабілізують структуру білка та полегшують його вивільнення [19, 88].

Таким чином, синтез і екскреція Umod є тонко регульованими процесами, які відображають стан тубулоінтерстиціального апарату нирок. Розуміння цих механізмів є важливим як для діагностики, так і для прогнозування та терапевтичної інтервенції при ХХН [15, 56, 57, 89].

1.2.1. Фізіологічна роль Umod

У сучасному уявленні Umod розглядається не лише як структурний компонент сечі, але й як багатофункціональний регулятор з низкою біологічно значущих ефектів [34, 60]. Особливу увагу останніми роками приділяють його ролі у підтриманні ниркової мікробіоти, модулюванні імунної відповіді, захисті від патогенних агентів, а також як перспективній фармакологічній мішені [17, 90].

У межах цієї роботи для класифікації фізіологічних властивостей Umod застосовується термін «модальність Umod» — як сукупність напрямів його біологічної дії. До таких модальностей належать: імунна регуляція,

антиоксидантний захист, участь у транспорті електролітів, інгібування кристалурії та протимікробна активність [34, 77, 86]. Такий підхід дозволяє системно оцінити внесок Umod в гомеостаз нефрона й сечової системи в цілому, а також розглядати його не лише як маркер, а як активну ланку патофізіологічних процесів [44].

Umod, також відомий як білок Тамма–Горсфалла, є найпоширенішим білком, що екскретується в сечу за фізіологічних умов. Основне місце його синтезу — епітеліальні клітини TAL, частково — дистального звивистого каналця. Після синтезу Umod проходить складну посттрансляційну модифікацію та полімеризацію, перш ніж секретуватися в просвіт нефрону [34, 60].

Завдяки своїй унікальній структурі, зокрема наявності ZP-домену (zona pellucida), Umod здатний до полімеризації з утворенням фібрилярних структур у сечі, що виконують захисну функцію. Полімеризація відбувається шляхом формування дисульфідних зв'язків, які перешкоджають кристалізації солей — особливо оксалату кальцію, ключового чинника у розвитку сечокам'яної хвороби (СКХ) [45, 47, 79]. Наявність достатньої кількості полімеризованого Umod асоціюється зі зменшенням ризику кристалурії, кальцифікації та формування конкрементів [46, 48].

Однією з ключових функцій Umod є участь у механізмах природного імунітету, що робить його першою лінією захисту сечової системи від урогенітальних інфекцій [60, 73]. Umod здатен зв'язувати патогенні бактерії, зокрема *Escherichia coli*, завдяки взаємодії з fimH-адгезинами фімбрій типу 1, що запобігає прикріпленню бактерій до епітелію сечовивідних шляхів і сприяє їх елімінації з сечею [26, 30, 31, 60, 73, 86]. Його концентрація в сечі прямо корелює з антимікробним потенціалом у здорових осіб [4, 60, 73, 75]. Крім того, він здатен посилювати нейтрофільну відповідь, стимулюючи утворення позаклітинних пасток нейтрофілів (NETs) [53, 60, 77]. *Див. табл. 1.2.1.1.*

Таблиця 1.2.1.1.

Біологічні форми Umod, місце синтезу та основні функції

№	Форма	Місце синтезу	Функції
1	2	3	4
1	Сечова	Клітини TAL: апікальний шлях секреції	Антибактеріальний захист, зниження кристалізації солей
2	Сироваткова	Клітини TAL: базолатеральний шлях секреції	Імуномодуляція, зв'язок з гіпертензією, маркер фіброзу

Примітка. Таблиця складена на основі структурно-функціональних характеристик Umod, описаних у роботах [2, 9, 25, 34, 38, 47, 60].

Umod також виконує антиоксидантну функцію: нейтралізує вільні радикали та інші токсичні метаболіти, що утворюються внаслідок обміну речовин. Це захищає клітини нефрону від окисного ушкодження, особливо за умов ішемії, гіпоксії, запалення або дії токсичних факторів [9, 44].

Окрім локальної дії в просвіті каналців, Umod має системний вплив: він модулює запальні реакції та ОС у контексті кардіоваскулярного ризику, впливаючи на судинний тонус та стан ендотелію [13]. Див. рис. 1.2.1.1.

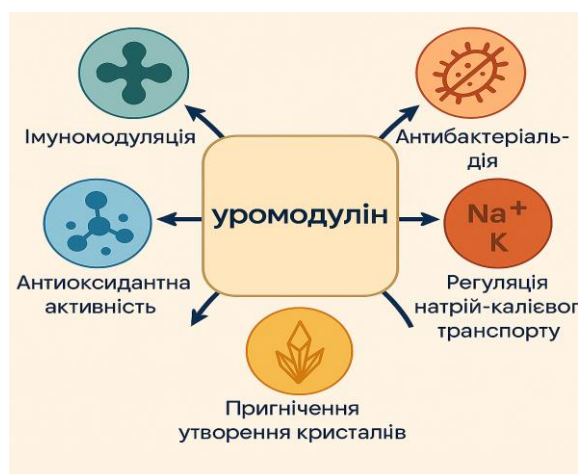


Рис.1.2.1.1. Функціональна мультимодальність Umod

Важливою функцією Umod є регуляція електролітного балансу в нефроні, зокрема транспорту натрію та калію в сегменті TAL [25]. Umod взаємодіє з ключовими мембранними транспортними білками — натрій-калій-хлорним котранспортером типу 2 ($Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransporter type 2, NKCC2) та калієвим каналом зовнішнього мозкового шару нирки (*Renal Outer Medullary Potassium Channel*, ROMK), — стабілізуючи їхню експресію та функціональну активність у клітинах TAL [2, 25]. Ці транспортери відіграють критичну роль у реабсорбції натрію, створенні осмотичного градієнта в нирковому мозковому шарі та концентрації сечі, а також у регуляції об'єму позаклітинної рідини й АТ [2, 3, 25, 37, 61]. Через вплив на ці механізми Umod бере участь у контролі об'єму циркулюючої рідини, а відтак — АТ, що пояснює його зв'язок із гіпертензивними станами [2, 25, 28, 35, 36, 73, 86].

Додатково, Umod пригнічує утворення кристалів, взаємодіючи з солями оксалату кальцію, sUrAc й іншими потенційно небезпечними метаболітами, запобігаючи їх агрегації та росту [24]. У межах імуномодуляції він впливає на Toll-подібні рецептори (*Toll-like receptors*), пригнічує надмірну лейкоцитарну активність, секрецію прозапальних цитокінів і активацію комплементу, що забезпечує протизапальний ефект [33, 34, 44, 77, 78].

Зниження рівня Umod або його аномальна структура асоціюється з розвитком хронічного запалення, прогресуючого фіброзу та втратою функціональної маси нефронів [9, 44]. Крім дії в просвіті каналців, частина Umod виділяється базолатерально в інтерстицій, а звідти — у системний кровотік у мономерній формі (sUmod) [24, 66, 67].

sUmod виконує регуляторні функції на рівні судинного ендотелію, а також виявляє антиоксидантні властивості — зокрема, здатен знижувати продукцію супероксид-аніонів у моноцитах і пригнічувати активність ферментного комплексу NADPH-оксидази (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase*), основного джерела ROS в клітинах імунної системи [12, 39, 84, 91]. Його рівень асоціюється з віком, гідратаційним статусом, сольовим

навантаженням і, можливо, з гормональними впливами — зокрема, у жінок рівні sUmod зазвичай вищі [17, 18, 23, 53, 87].

Низка досліджень демонструє, що дефіцит або відсутність Umod спричиняє підвищену чутливість до інфекцій, порушення натрієвого балансу, гіпертензію та активацію фіброгенезу [9, 44, 86]. Це підтверджує не лише діагностичну, але й функціональну значущість Umod як активного гравця в системі тубулоінтерстиціального гомеостазу.

У клінічному контексті визначення рівнів Umod — як у сечі, так і в плазмі — може використовуватись для оцінки функціонального стану нефронів, стратифікації ризику та моніторингу перебігу ХХН [15]. Його багатовекторна біологічна дія обґрунтовує перспективу використання Umod як не лише біомаркера, а й потенційної терапевтичної мішені [19, 56, 70, 71].

1.2.2. Umod як біомаркер ХХН

Umod синтезується виключно епітеліальними клітинами TAL, що зумовлює його високу органоспецифічність [2, 24, 25, 29]. Саме тому він вважається чутливим і раннім маркером функціонального стану тубулоінтерстиціального апарату [2, 24, 29]. У клінічній практиці значущими є як uUmod, так і sUmod рівні цього білка, які демонструють тісний зв'язок із ступенем пошкодження нефронів і прогресуванням ХХН [9, 24, 34, 86].

На ранніх етапах ХХН екскреція Umod знижується ще до появи змін рШКФ, що дозволяє використовувати його як ранній біомаркер тубулярної дисфункції [44, 45, 47]. Дослідження показують, що sUmod знижується вже на II стадії ХХН, а зміни його концентрації чітко асоціюються з кількістю функціонуючих нефронів [8, 24, 32, 39]. Див. табл. 1.2.2.1. У пацієнтів із різними типами ураження нирок, такими як хронічні пієлонефрити, тубулоінтерстиціальний нефрит, діабетична нефропатія (ДН) та полікістозна хвороба нирок, також відзначено значне зниження рівнів Umod, що свідчить про його високу універсальність як біомаркера тубулярного ураження [13, 29, 32, 33, 39, 77, 79, 92]. Див. табл. 1.2.2.1.

Таблиця 1.2.2.1.

Зміни рівня Umod при різних патологічних станах

№	Патологія / стан	Зміна рівня Umod	Примітка
1	2	3	4
1	ХХН	↓	[33, 77, 79]
2	ІСВШ	↓	[15, 73]
3	ДН	↓	[32, 39]
4	Подагра	↑	[13]
5	Полікістоз нирок	змінно	[17, 18, 29]
6	Інтактні нирки	норма	[38, 60]

Імуногістохімічні дослідження вказують на зниження експресії гена Umod у TAL у пацієнтів з ХХН, що корелює з прогресуючим ушкодженням каналців та інтерстиціальним фіброзом [25, 48, 78]. Крім того, відзначається порушення посттрансляційної модифікації Umod, зокрема окислення тіолів та S-нітрозилювання, що знижує його полімеризацію та захисні функції, які включають антибактеріальний захист та регуляцію мінерального обміну [32, 46, 79]. Див.

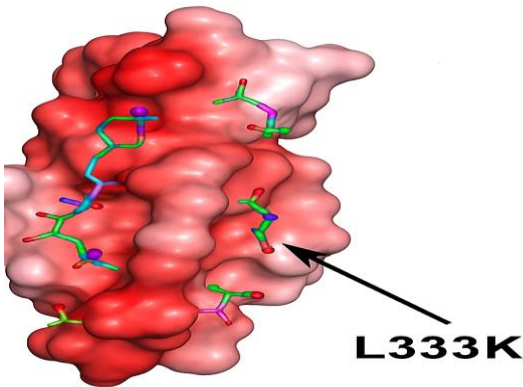
рис.

1.2.2.1.

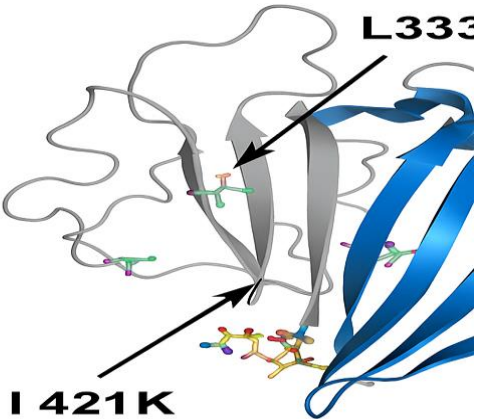
Рис.

1.2.2.1.

Структурна візуалізація білка



Полярна поверхня



Структура уромодуліну

Umod

Примітка. Ліва частина демонструє полярну поверхню молекули (електростатичне забарвлення), права — вторинну структуру з акцентом на ділянки мутацій I421K і L333K. Такі мутації можуть змінювати полімеризацію, стабільність білка та його секрецію, що впливає на інтерпретацію Umod як біомаркеру. Авторська ілюстрація за мотивами структурних моделей Umod (Protein Data Bank).

Концентрація sUmod у пацієнтів з ХХН прямо корелює зі рШКФ і обернено — з альбумінурією та вираженістю інтерстиціального фіброзу, що дозволяє використовувати його як маркер структурних змін у тубулоінтерстиції [24, 46, 48, 67]. Зниження sUmod також асоціюється з підвищеним ризиком СС ускладнень, зокрема артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції та збільшенням загальної смертності серед пацієнтів із ХХН, що підтверджує його прогностичне значення [9, 13, 15, 16, 22, 52, 53].

Рівень sUmod залежить також від статі, віку, сольового навантаження та ступеня гідратації. У жінок концентрація sUmod, як правило, вища, що пов'язано з гормональними особливостями та кращим нефропротекторним профілем, що може частково пояснювати гендерні відмінності в перебігу ХХН [17, 18, 23, 87].

Порівняльний аналіз Umod з іншими відомими біомаркерами ушкодження нирок — ліпокаліном, асоційованим з нейтрофілами (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*, NGAL), молекулою ушкодження ниркових каналців типу 1 (*Kidney Injury Molecule-1*, KIM-1) [93] та IL-18 — свідчить про певні переваги Umod. Зокрема, синтез Umod є стабільним і підтримується в клітинах TAL навіть за умов зниження швидкості клубочкової фільтрації, що відрізняє його від низки інших біомаркерів, чутливих до порушень гломерулярної функції [25]. Це дозволяє використовувати його для стратифікації пацієнтів із ХХН на різних стадіях захворювання, особливо в умовах, коли зміни рШКФ ще не є очевидними або є мінімальними [54, 84].

Важливою перевагою Umod є його потенційне застосування не лише для діагностики, але й для оцінки змін тубулярного епітелію під час терапевтичних втручань, що вимагає подальших клінічних досліджень.

Таким чином, Umod є перспективним біомаркером, що відображає функціональний стан тубулоінтерстиціального апарату, дозволяє своєчасно оцінювати темпи прогресування ХХН, прогнозувати розвиток супутніх ускладнень та оцінювати ефективність лікувальних заходів [15, 56, 89]. Клінічні переваги використання Umod як біомаркера наведено на *рис. 1.2.2.2*.

Клінічні переваги уромодуліну як біомаркера ХХН

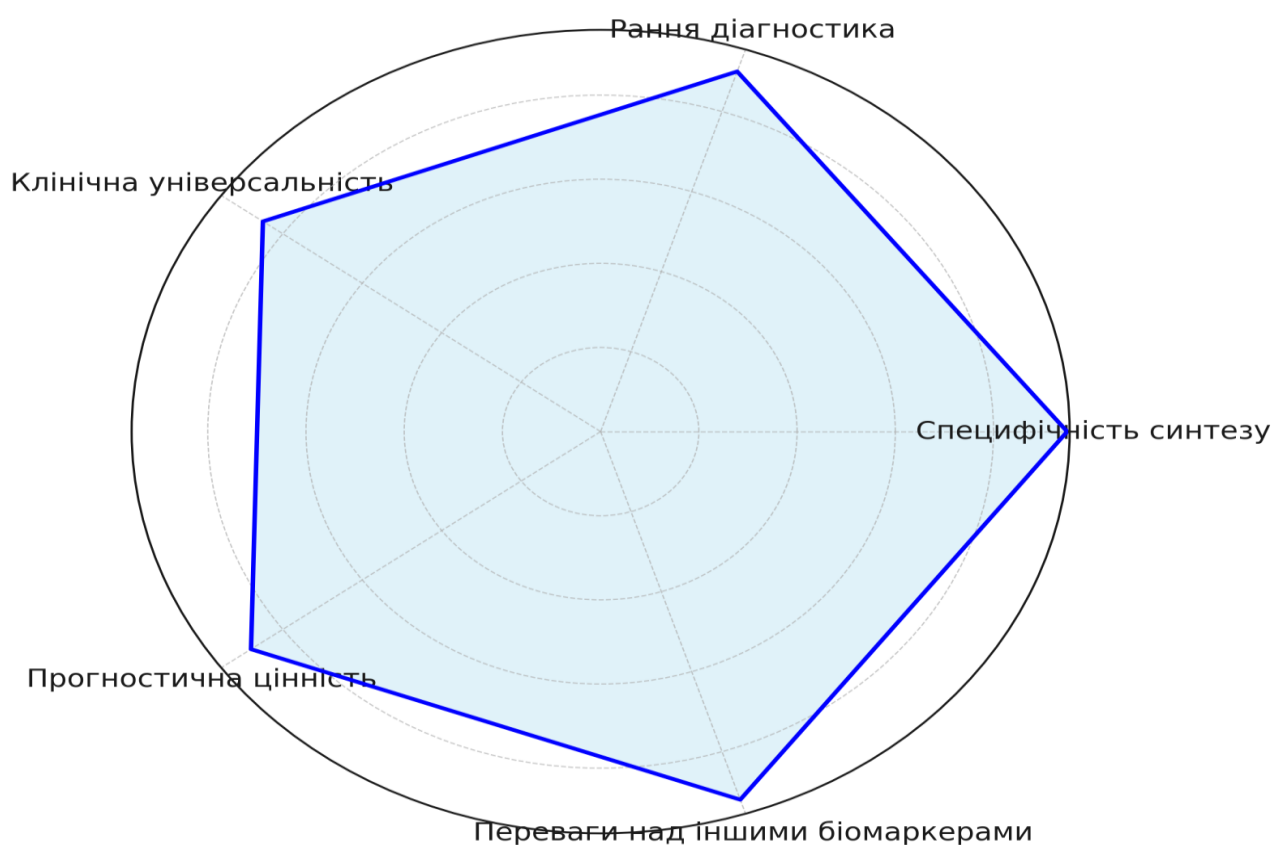


Рис. 1.2.2. Клінічні переваги Umod як біомаркера ХХН.

Примітка. Umod синтезується в TAL, що забезпечує його високу специфічність до тубулоінтерстиціального апарату. Зниження рівнів uUmod і sUmod відбувається раніше, ніж зміни рівня sCrea чи рШКФ, що дозволяє використовувати його для ранньої діагностики, прогнозування та моніторингу ХХН [15, 24]. Авторська ілюстрація.

1.3. Вплив ОС на перебіг ХХН

ОС є одним із ключових механізмів прогресування ХХН, особливо в умовах хронічної гіпоксії та порушення мікроциркуляції [8, 44, 94]. Він виникає внаслідок дисбалансу між продукцією активних форм кисню (ROS) і можливістю антиоксидантної системи до їх ефективної нейтралізації [2, 35, 60]. Надмірне утворення ROS призводить до ушкодження білків, ліпідів, нуклеїнових кислот і мітохондрій, що стимулює апоптоз, запальну відповідь та формування фіброзної тканини [32, 44, 49, 78].

У ниркових структурах ОС безпосередньо спричиняє ураження ендотелію, дисфункцію проксимальних каналців і активацію сигнальних шляхів, залежних від гіпоксії-індукованого фактора (*Hypoxia-Inducible Factor*, HIF), зокрема у відповідь на тривалу ішемію або гіпоксію [8, 44, 94]. Особливо вразливими до впливу ROS є клітини проксимального відділу нефрону, які характеризуються високим рівнем енергозалежних процесів та багатством мітохондрій [8, 54, 67]. **Порушення функції мітохондрій супроводжується генерацією супероксидного аніону, активацією процесів перекисного окислення ліпідів та ініціацією запального каскаду, який включає активацію ядерного фактора κВ (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF-κB) та Toll-подібних рецепторів, зокрема рецептора 4 типу (TLR4) [45, 47, 78].**

Активація прозапальних шляхів супроводжується підвищенням експресії цитокінів, таких як IL-1β, IL-6 та TNF-α, які відіграють провідну роль у формуванні хронічного запалення [20, 47, 78]. Ці медіатори посилюють інфільтрацію імунними клітинами, стимулюють проліферацію фібробластів і сприяють накопиченню позаклітинного матриксу, що веде до розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу [44, 46, 49]. У цій патологічній каскадній реакції також беруть участь Toll-подібні рецептори, які розпізнають ендогенні ліганди та ініціюють синтез цитокінів, підтримуючи прозапальне мікросередовище [45].

Порушення рівноваги між про- і антиоксидантними механізмами при ХХН проявляється підвищенням вмісту маркерів оксидативного ушкодження — MDA, **8-oxo-dG**, AOPP — та зниженням концентрацій ендogenous антиоксидантів: GSH, супероксиддисмутази (SOD), вітамінів С та Е, каталази [8, 35, 66]. Зниження антиоксидантної активності фіксується вже на ранніх стадіях ХХН, що свідчить про ранню залученість ОС в ураження тубулоінтерстицію [4, 31, 75].

Клінічні дослідження підтверджують зв'язок між рівнем ОС та прогресуванням ХХН. Зокрема, встановлено, що підвищення концентрації маркерів ОС корелює зі зниженням рШКФ, ступенем тубулоінтерстиціального фіброзу, а також із ризиком розвитку СС подій і смертності [9, 15, 16, 67, 84]. ОС розглядається як фактор, що не лише індукує первинне ушкодження, але й знижує ефективність нефропротекторної терапії, у тому числі з використанням інгібіторів РААС [39, 54].

Особливу увагу привертає роль Umod як чутливого індикатора тубулярного ушкодження, асоційованого з ОС. У нормі цей глікопротеїн володіє антиоксидантними властивостями та підтримує цілісність канальцевого епітелію. За умов підвищеного рівня ROS спостерігаються посттрансляційні модифікації Umod, включно з окисленням тіолових груп і S-нітрозилюванням, що знижує його функціональну активність [32, 44, 46, 79]. Зменшення концентрації sUmod та uUmod супроводжується активацією запалення, посиленням фіброзу та швидшим зниженням рШКФ [9, 24, 44, 47]. Див. рис. 1.3.1. Основні джерела ОС при ХХН та їх патогенетичний вплив на нефрон систематизовано в таблиці 1.3.1. [8, 32, 39, 44, 87].



Рис. 1.3.1. Патогенетичні механізми тубулоінтерстиціального ушкодження при ХХН, ініційовані ОС, гіпоксією та імунозапальною відповіддю.

Таблиця 1.3.1.

Основні джерела ОС при ХХН і їх патогенетичний вплив на нефрон.

№	Джерело	Механізм	Патогенетичний вплив
1	2	3	4
1	Гіпоксія	Активація HIF-шляхів, підвищення продукції ROS	Фіброз, апоптоз, порушення енергетичного обміну
2	Мітохондріальна дисфункція	Надмірне утворення супероксид-аніонів	Руйнування мембран, загибель клітин
3	Запалення (цитокіни IL-6, TNF- α)	Індукція ОС через NADPH-оксидазу	Хронічне запалення, тубулоінтерстиціальний фіброз
4	Дефіцит антиоксидантів (GSH, SOD)	Порушення нейтралізації ROS	Посилення оксидативного пошкодження
5	Порушення метаболізму Umod	Окисна модифікація білка	Втрата антиоксидантної та протизапальної активності

Примітка. Таблиця складена на основі узагальнення даних літератури [8, 32, 39, 44, 87].

На фоні HUr, ЦД, ожиріння та інших метаболічних порушень ОС відіграє роль синергічного чинника, що посилює прогресування ХХН [22, 53, 87]. Надлишок sUrAc сприяє генерації ROS, активації NADPH-оксидази, зменшенню експресії антиоксидантних факторів і підвищенню рівня запальних медіаторів. Доведено, що при HUr зниження uUmod та sUmod корелює зі швидшою втратою функціональних нефронів [19, 24, 70].

Мітохондріальна дисфункція є ще одним ключовим механізмом, за допомогою якого хронічний ОС спричиняє ушкодження ниркової тканини. Втрата мітохондріального потенціалу, порушення β -окислення жирних кислот і зниження синтезу АТФ призводять до енергетичної недостатності клітин нефрону [13, 18, 20]. Ці зміни запускають порочне коло: зростання продукції супероксид-аніонів посилює ушкодження мембран і ДНК, що сприяє апоптозу та подальшій нефрональній дезінтеграції.

Підвищений рівень ОС також асоціюється зі зниженням чутливості до базової нефропротекторної терапії, включаючи інгібітори РААС, SGLT2-інгібітори та інші засоби, спрямовані на стабілізацію функції нирок (табл 1.3.1.) [56, 88, 89]. У таких випадках антиоксидантна терапія (зокрема із застосуванням GSH та CoQ10) демонструє здатність не лише знижувати рівень ROS, але й підвищувати концентрацію Umod, що свідчить про відновлення функціонального стану дистального тубулярного епітелію [57, 58, 95].

Таблиця 1.3.1.

Основні джерела ОС при ХХН і їх патогенетичний вплив на нефрон.

№	Джерело	Механізм	Патогенетичний вплив
1	2	3	4
1	Гіпоксія	Активация HIF-шляхів, підвищення продукції ROS	Фіброз, апоптоз, порушення енергетичного обміну
2	Мітохондріальна дисфункція	Надмірне утворення супероксид-аніонів	Руйнування мембран, загибель клітин
3	Запалення (цитокіни IL-6, TNF- α)	Індукція ОС через NADPH-оксидазу	Хронічне запалення, тубулоінтерстиціальний

			фіброз
4	Дефіцит антиоксидантів (GSH, SOD)	Порушення нейтралізації ROS	Посилення оксидативного пошкодження
5	Порушення метаболізму Umod	Окисна модифікація білка	Втрата антиоксидантної та протизапальної активності

Примітка. Таблиця складена на основі узагальнення патогенетичних механізмів, описаних у джерелах [8, 32, 39, 44, 87].

Зменшення активності антиоксидантних систем, зокрема GSH, SOD та каталази, спостерігається вже на II стадії ХХН, що свідчить про ранній вплив ОС на тубулярний епітелій [4, 31, 75]. Це також підтверджується зниженням рівня Umod, що є маркером цілісності TAL-сегменту, особливо у пацієнтів із високим ступенем фіброзу [34, 76, 77].

Таким чином, ОС є не лише пусковим, але й самопідсилювальним механізмом прогресування ХХН. Через активацію запальних каскадів, індукування апоптозу, фіброзу, ендотеліальної дисфункції та мітохондріального ушкодження, він сприяє втраті функціональних нефронів та зниженню ефективності базової терапії [8, 18, 39, 44, 84]. Біомаркери оксидативного ушкодження, зокрема AOPP, можуть бути використані для моніторингу активності патологічного процесу. Модуляція ОС, зокрема за допомогою антиоксидантної терапії, відкриває перспективи персоналізованого підходу до лікування пацієнтів із ХХН на різних стадіях [19, 57, 87, 88, 96, 97].

1.4. Антиоксидантна терапія при ХХН: обґрунтування та сучасна концепція

ОС визнається одним із ключових патогенетичних факторів у прогресуванні ХХН, особливо на тлі метаболічних, запальних і судинних порушень [2, 15, 60]. Він супроводжується накопиченням ROS, зниженням ендогенної антиоксидантної активності та активацією прозапальних механізмів [25, 35, 37].

У пацієнтів із ХХН зростає продукція супероксид-аніонів, перекисних сполук і азотистих радикалів, що ушкоджують мітохондрії, мембрани та ядерну ДНК клітин нефрону [3, 28, 61]. Одночасно відзначається зниження рівнів GSH, CoQ10, SOD, каталази — ключових компонентів ендогенної антиоксидантної системи [30, 31, 33].

Хронічне накопичення ROS сприяє активації трансформувального фактора росту бета (*Transforming Growth Factor Beta*, TGF- β), NF- κ B, зменшенню експресії гена Klotho — ключового антистаріння-зв'язаного білка, що регулює фосфатний обмін і антиоксидантний захист, — а також підвищенню інтерстиціального фіброзу та апоптозу тубулярних клітин [4, 34, 77]. Ці процеси є основою патоморфологічних змін при ХХН, які відбуваються паралельно з втратою функціональної маси нефронів і зниженням рівня Umod [44, 47, 78].

На цьому тлі антиоксидантна терапія набуває особливого значення. Вона спрямована на зменшення оксидативного пошкодження, відновлення енергетичного метаболізму, збереження структури нефрону та модуляцію імунної відповіді [32, 45, 48].

До найбільш досліджених антиоксидантів у контексті ХХН належать GSH і CoQ10. Обидва чинники мають потужний відновлювальний потенціал, беруть участь у нейтралізації перекисних сполук, захищають мітохондрії та стимулюють синтез антиоксидантних ферментів [8, 39, 67].

GSH є основним внутрішньоклітинним антиоксидантом, який регулює редокс-баланс, стабілізує структуру білків і захищає клітини від апоптозу. Його дефіцит виявляється у хворих із ХХН вже на ранніх стадіях, і його поповнення сприяє зменшенню запалення, поліпшенню функції нирок і підвищенню рівня sUmod [12, 52, 84].

CoQ10, у свою чергу, забезпечує електронний транспорт у мітохондріях, запобігає оксидації ліпідів і білків, модулює експресію генів антиоксидантного захисту. Його застосування у пацієнтів із ХХН супроводжується зниженням

рівня MDA, покращенням енергетичного метаболізму та нормалізацією Umod профілю [17, 20, 54].

Особливо перспективною є комбінована терапія GSH і CoQ10, яка демонструє синергетичний ефект: зниження біомаркерів ОС, відновлення рівня sUmod, уповільнення темпів зниження рШКФ [23, 53, 87]. Див. табл. 1.4.1. У клінічних дослідженнях підтверджено, що така терапія є безпечною, добре переноситься, має високий комплаєнс і позитивно впливає на ЯЖ пацієнтів із ХХН [19, 70].

Таблиця 1.4.1.

Порівняльна характеристика GSH і CoQ10 як антиоксидантних засобів при ХХН

№	Показник	GSH	CoQ10	Примітка
1	2	3	4	5
1	Механізм	Пряме зв'язування ROS	Захист мітохондрій	
2	Біодоступність	Обмежена	Краща при ліпофільному введенні	
3	Гендероспецифічність	Недосліджена	Ефективніший у жінок	[25]
4	Клінічні ефекти	↑ Umod, GSH, ↓ MDA	Зниження маркерів фіброзу	[96, 98]

Не менш важливо, що антиоксидантна терапія може модулювати ефективність інших нефропротективних стратегій, підвищуючи чутливість до РААС-блокаторів, знижуючи резистентність до SGLT2-інгібіторів та покращуючи відповідь на дієтотерапію [56, 71].

Значну увагу дослідники приділяють персоналізованому підходу до антиоксидантної терапії, що враховує стать, вік, рівень ОС, концентрацію sUmod, наявність коморбідних станів (ЦД, НУГ, ожиріння) [25, 57, 58, 95]. Деякі дослідження вказують на більшу ефективність CoQ10 у жінок, що відкриває можливості для гендерно-орієнтованої нефропротекції [64, 69].

Незважаючи на обнадійливі результати, антиоксидантна терапія при ХХН потребує подальших багатоцентрових досліджень, стандартизації дозувань,

тривалості прийому та моніторингу біомаркерів у відповідь на лікування [59, 97].

Таким чином, антиоксидантна терапія — важливий і перспективний напрям сучасної нефропротекції [65]. Серед інноваційних підходів у терапії хронічної хвороби нирок (ХХН) досліджується застосування технологій малих інтерферуючих РНК (*small interfering RNA*, siRNA), які здатні селективно пригнічувати експресію генів, пов'язаних із розвитком фіброзу та хронічного запалення в нирковій тканині [99]. Її інтеграція в клінічну практику на підставі рівнів ОС, Umod та інших біомаркерів може стати новим етапом у лікуванні ХХН [100-102].

1.4.1. GSH як інструмент нефропротекції

GSH — трипептид, що складається з глутамату, цистеїну та гліцину — є центральним компонентом антиоксидантного захисту клітин. Він відіграє провідну роль у підтриманні редокс-балансу, знешкодженні ROS, регуляції апоптозу, детоксикації ксенобіотиків і підтриманні цілісності мітохондрій [63, 65].

У контексті ХХН рівень GSH знижується вже на ранніх стадіях через постійне перевантаження оксидативними радикалами, порушення синтезу в печінці та пригнічення глутатіонредуктазної активності [50, 51, 63, 65]. Це призводить до зниження відновленої форми GSH та порушення реакцій, що забезпечують детоксикацію в нефроцитах.

GSH не лише виконує роль антиоксиданту, але й безпосередньо впливає на клітинну сигналізацію, транскрипцію генів антиапоптотичного захисту та регенерацію уражених клітин нефрону [50, 51, 63, 65, 103]. Його дія реалізується через вплив на сигнальні шляхи Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), NF- κ B, TGF- β та HIF-1 α , що є критично важливим при ХХН, особливо за умов вираженого фіброзу, ішемії та гіпоксії тканин [50, 51, 63, 65].

Клінічні спостереження показали, що пацієнти з ХХН, які мають нижчі рівні GSH, частіше демонструють зниження рівня Umod, підвищену активність AOPP, MDA та інші прояви глибокого ОС [6, 63, 65].

Антиоксидантна дія GSH тісно пов'язана із захистом мітохондрій: він запобігає втраті мембранного потенціалу, стабілізує транспорт електронів [63] та зменшує утворення супероксид-аніонів у ланцюгу дихання [63, 65]. Такий механізм має вирішальне значення при ХХН, де мітохондріальна дисфункція є рушієм прогресування захворювання.

З клінічної точки зору, GSH використовується у формі внутрішньовенних або пероральних курсів, найчастіше протягом 8–12 тижнів. У дослідженнях відзначено зниження рівня sCrea, підвищення рШКФ, а також покращення таких біомаркерів, як GSH/GSSG (співвідношення відновленого до окисненого GSH), AOPP, sUmod і навіть зменшення індексу резистентності у пацієнтів з нефропатіями різної етіології [6, 63, 65].

Персоналізований підхід до призначення GSH передбачає врахування таких факторів, як вік, маса тіла, рівень оксидативного стресу (ОС), а також наявність метаболічних порушень, включно з цукровим діабетом і гіперурикемією [63, 65]. Хоча питання гендерної специфіки у відповіді на GSH терапію залишається дискусійним, окремі дослідники висловлюють припущення про потенційно кращу відповідь у жінок, що може бути пов'язано з особливостями тілового обміну та впливом естрогенів на антиоксидантну систему [63].

Крім того, застосування GSH може сприяти підвищенню ефективності комплексного лікування ХХН за рахунок послаблення оксидативного навантаження, що, ймовірно, полегшує відповідь на стандартну нефропротективну терапію. Це стосується, зокрема, підвищення толерантності до РААС-блокаторів, стабілізації артеріального тиску та покращення обміну сечової кислоти, однак ці ефекти потребують подальших досліджень для остаточного підтвердження [63, 65].

У контексті ХХН із підвищеним ризиком прогресії GSH розглядається не лише як симптоматичний засіб, а й як патогенетичний модифікатор перебігу захворювання, що діє через стабілізацію функції нефрону, зменшення запалення, відновлення редокс-балансу та нормалізацію секреції Umod [6, 63, 65, 104, 105].

1.4.2. Нефропротекція з фокусом на CoQ10

CoQ10 є ключовим компонентом мітохондріального дихального ланцюга та потужним ліпофільним антиоксидантом, що бере участь у перенесенні електронів між комплексами I–III та захищає мембрани клітин від окисного ушкодження [64, 69]. Його роль у нефропротекції зумовлена здатністю пригнічувати утворення ROS, стабілізувати енергетичний метаболізм і зменшувати запальну відповідь [64, 69].

При ХХН виявляється істотне зниження рівня CoQ10, що асоціюється з мітохондріальною дисфункцією, фіброзом та прогресивним зниженням клубочкової фільтрації [64, 69]. Дефіцит CoQ10 призводить до надмірного утворення супероксид-аніонів, активації апоптозу тубулярних клітин, втрати потенціалу внутрішньомітохондріальних мембран та порушення процесів біоенергетики [64, 69].

Одним із важливих ефектів CoQ10 є нормалізація рівня Umod, зокрема sUmod, через стабілізацію клітин TAL-сегменту та зменшення посттрансляційних модифікацій білка, зумовлених ОС [64, 69].

CoQ10 також чинить модуляторний вплив на експресію антиоксидантних генів, активуючи Nrf2, зменшуючи транскрипцію TNF- α , IL-6 і пригнічуючи ядерний фактор NF- κ B [64, 69]. Цей вплив має вирішальне значення в умовах хронічного запалення при нефропатіях різного генезу.

Крім того, CoQ10 проявляє кардіопротекторні властивості, що особливо важливо для пацієнтів із ХХН, у яких високий ризик СС ускладнень [69]. Його застосування сприяє зниженню АТ, покращенню функції ендотелію та регуляції ліпідного обміну [64, 69]. Хоча дані клінічних досліджень є обнадійливими,

остаточні висновки потребують підтвердження в межах великомасштабних рандомізованих досліджень.

У клінічних умовах CoQ10 призначають у дозах 100–300 мг/добу, з тривалістю курсу 8–12 тижнів. Препарат добре переноситься, не має токсичного ефекту, дозволений для тривалого застосування [64, 69].

Особливий інтерес становить гендерна специфіка у відповіді на CoQ10. Згідно з сучасними експериментальними й клінічними даними, жінки можуть демонструвати більш виражену біохімічну відповідь на CoQ10, що частково пояснюється гормональними особливостями, підвищеною експресією мітохондріальних білків і варіабельністю активності редуктазних ферментів [64, 69]. Ці відмінності асоціюються з більш ефективною корекцією показників окисно-відновного балансу, зменшенням утворення ROS та потенційно кращою динамікою функціональних показників, таких як рШКФ [64, 69].

Водночас, результати досліджень *in vivo* свідчать, що комбіноване застосування CoQ10 з іншими антиоксидантами, зокрема GSH, може мати синергетичний ефект — посилення антиоксидантного захисту, пригнічення оксидативного стресу й зменшення маркерів фіброзу [64]. У ряді публікацій також зазначено позитивні зміни функціональних біомаркерів, що опосередковано вказують на можливу користь для тубулоінтерстиціального гомеостазу [64, 69]. Це обґрунтовує перспективність комбінованої антиоксидантної терапії як одного з компонентів персоналізованого нефропротекційного підходу.

Попри позитивні результати, широке впровадження CoQ10 в клінічну практику обмежується відсутністю уніфікованих протоколів, стандартизованих маркерів ефективності та необхідністю додаткових багатоцентрових досліджень [64, 69].

Таким чином, CoQ10 є ефективним нефропротективним агентом з багатогранною дією: антиоксидантною, енергозберігаючою, протизапальною та

регуляторною щодо Umod. Його застосування відкриває нові горизонти в персоналізованому підході до лікування ХХН [64, 69].

Клінічні дослідження демонструють, що рівні CoQ10 знижуються у пацієнтів з ХХН, що пов'язано з порушенням мітохондріального метаболізму та енергетичного голоду нефронів [64, 69].

CoQ10 не лише блокує утворення супероксид-аніонів, але й впливає на експресію Nrf2 та запобігає апоптозу тубулярних клітин [64, 69].

Застосування CoQ10 у комбінації з іншими антиоксидантами, такими як GSH, сприяє синергічному зменшенню маркерів ОС та покращенню функції нирок [64].

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн і етапи дослідження

НДР була виконана на підставі результатів рандомізованого, відкритого, контрольованого, проспективного, 12-тижневого дослідження ROLUNT (UROmoduLin UbiquinoNe GlutaThione) у паралельних групах.

Дослідження двоцентрове, виконано на базах консультативно-діагностичного центру КНП Броварської багатопрофільної клінічної лікарні та ТОВ “БЕТА-ПЛЮС”, які є клінічними базами НУОЗ України імені П. Л. Шупика. У дослідженні взяли участь 91 пацієнт, що знаходилися на амбулаторному лікуванні в період 2021–2023 рр.

Дослідження проводилося згідно протоколу дослідження, та після підписання пацієнтами формуляру інформованої згоди пацієнта, який створений на засадах безпеки для збереження життя, здоров’я і прав пацієнтів, морально-етичних норм та канонів людської гідності, згідно Гельсінської декларації 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 р.), етичного кодексу вченого України (2009 р) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.). Протокол дослідження був схвалений Етичним комітетом НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 29.11.2021). Під час виконання НДР були дотримані біоетичні принципи та виконано згідно законодавчих норм і вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Критеріями включення

1. Вік пацієнтів: від 18 до 64 років.
2. Для основних груп: наявність встановленого діагнозу ХХН 1–3 стадії згідно з KDIGO (2012).

- Для контрольної групи: відсутність ХХН і ознак гострого пошкодження нирок.
- Стабільний клінічний стан щонайменше 4 тижні до включення в дослідження.
- Наявність інформованої згоди.
- Здатність до адекватної співпраці з дослідником

Критеріями невключення

- ХХН 4 або 5 стадії.
- Вік <18 або ≥65 років.
- Вагітність і лактація.
- Гострі інфекційні, запальні або онкологічні захворювання.
- Наявність сенсibilізації або непереносимості до GSH або CoQ10.
- Участь в інших клінічних дослідженнях протягом останніх 3 місяців.
- Важкі захворювання печінки та інших органів і систем.

Діагноз ХХН встановлювали згідно рекомендацій Національного нефрологічного фонду (NKF-K/DOQI) США, критеріїв KDIGO 2012 року та з урахуванням положень наказу МОЗ України № 514/41 від 11.07.2012 року, який регламентує облік пацієнтів із ХХН та містить класифікацію стадій захворювання. *Див. табл 2.1.1.*

Таблиця 2.1.1.

Прогноз ХХН, на підставі категорій рШКФ і альбумінурії: KDIGO 2012

Категорії персистуючої альбумінурії						
A1		A2		A3		
<30 мг/г; <3 мг/ммоль (нормальна або незначно підвищена)		30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль (помірно підвищена)		>300 мг/г >30 мг/ммоль(різко підвищена).		
КФР (мл/хв)	C1	Нормальна або висока	≥ 90	Низький	Помірний	Високий

Категорії персистуючої альбумінурії						
				ризик*	ризик	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. * При відсутності інших маркерів пошкодження нирок або ХХН [2].

2.2. Загальна характеристика обстежених пацієнтів

Для вирішення раніше поставлених завдань пацієнтів було розподілено по групах:

1. I (основна) група (n=30): пацієнти з ХХН, які 3 місяці приймали традиційне лікування+ GSH по 100 мг 2 рази на добу, під час вживання їди;

— ІА підгрупа (n=15): пацієнти з ХХН з індексом Чарлсона < 2;

— ІБ підгрупа (n=15): пацієнти з ХХН з індексом Чарлсона ≥ 2;

2. II (основна) група (n=30): пацієнти з ХХН, які 3 місяці приймали традиційне лікування+CoQ10 по 100 мг 1 раз на добу, під час вживання їди;

— ІІА підгрупа (n=15): пацієнти з ХХН з індексом Чарлсона < 2;

— ІІБ підгрупа (n=15): пацієнти з ХХН з індексом Чарлсона ≥ 2 ;

3. **ІІІ (порівняння) група** (n=31): пацієнти з ХХН, які 3 місяці приймали традиційне лікування, без антиоксидантних препаратів;

— ІІІА підгрупа (n=15): пацієнти з ХХН з індексом Чарлсона < 2 ;

— ІІІБ підгрупа (n=16): пацієнти з ХХН з індексом Чарлсона ≥ 2 ;

4. **ІІІІ (контролю) група** (n=32): пацієнти без факторів ризику ХХН і без ознак пошкодження нирок, відповідного віку.

Примітка. Усі пацієнти основних груп отримували базову (традиційну) терапію відповідно до чинних клінічних настанов для ведення ХХН. До складу традиційного лікування входили:

- **Еналаприл** — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), застосовувався з метою контролю АТ та зниження протеїнурії. Зареєстрований як лікарський засіб в Україні згідно з Державним реєстром лікарських засобів МОЗ України.
- **Дапагліфлозин** — інгібітор SGLT2, призначався для уповільнення прогресування ХХН. Є зареєстрованим лікарським засобом в Україні.

У випадках наявності відповідних супутніх станів (дисліпідемія, подагра, анемія), *див. табл. 2.2.1.* додатково призначались препарати за наявності показань, зокрема:

- статини (аторвастатин),
- фебуксостат,
- залізовмісні препарати (заліза гідроксид полімальтозний комплекс).

Таблиця 2.2.1.

Частота супутніх станів і ускладнень у пацієнтів загальної вибірки (n = 123)

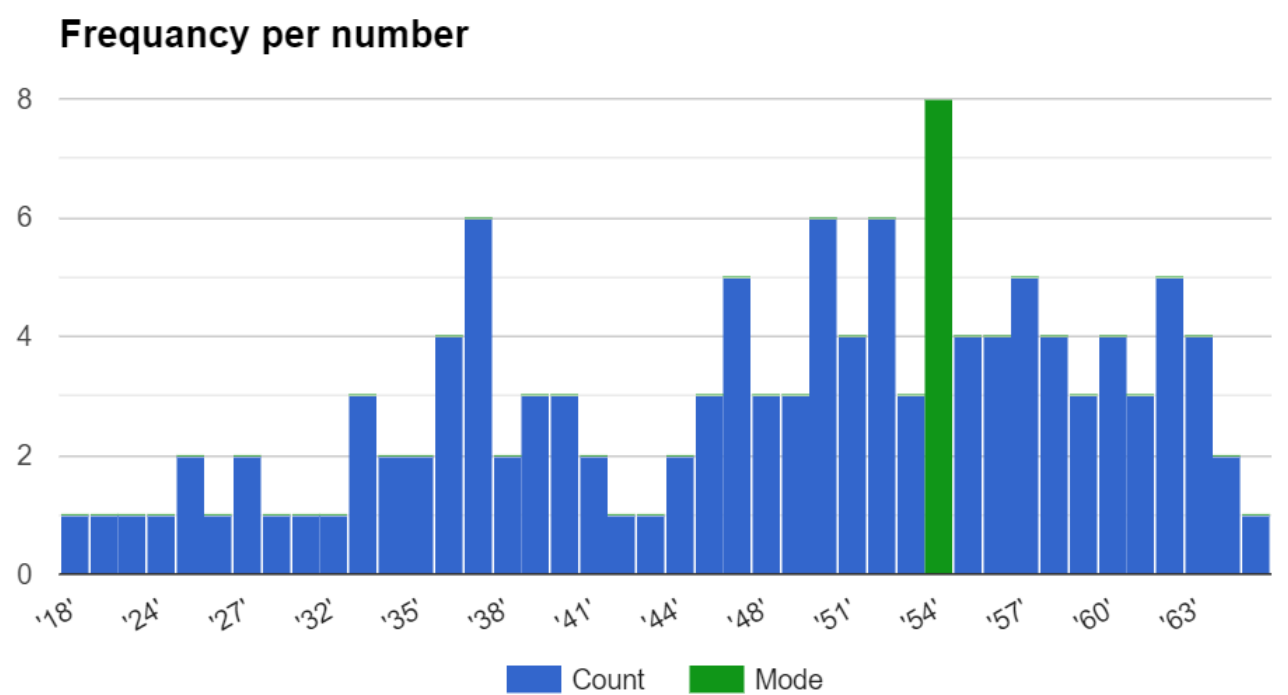
№	Сечовий с-м	Анемія	ВСД	Ожиріння	ХХН 1 ст.	ХХН 2 ст.	ХХН 3 ст.	n
1	2 (1.6%)	29 (23.6%)	62 (50.4 %)	44 (35.8%)	60 (48.8%)	51 (41.5%)	12 (9.8%)	123

Примітка. *n* – кількість пацієнтів;

Додатково, залежно від групи втручання, пацієнти отримували:

- у групі I — **GSH**, який застосовувався у формі зареєстрованої біологічно активної добавки, а не лікарського засобу;
- у групі II — **CoQ10**, який також призначався у формі зареєстрованої дієтичної добавки, що не має статусу лікарського засобу в Україні.

Вік пацієнтів був в діапазоні від 18 до 64 років, всі пацієнти європеоїдної раси, працездатні, з тривалістю ХХН 1-15 років та без ознак декомпенсації захворювання. Середній вік пацієнтів з ХХН, яких становив $47,66 \pm 11,39$ років;



44 (35,77 %) чоловіків та 79 (64,23%) жінок. Див. рис. 2.2.1., табл. 2.2.2.

Рис. 2.2.1. Розподіл пацієнтів за віком

Таблиця 2.2.2.

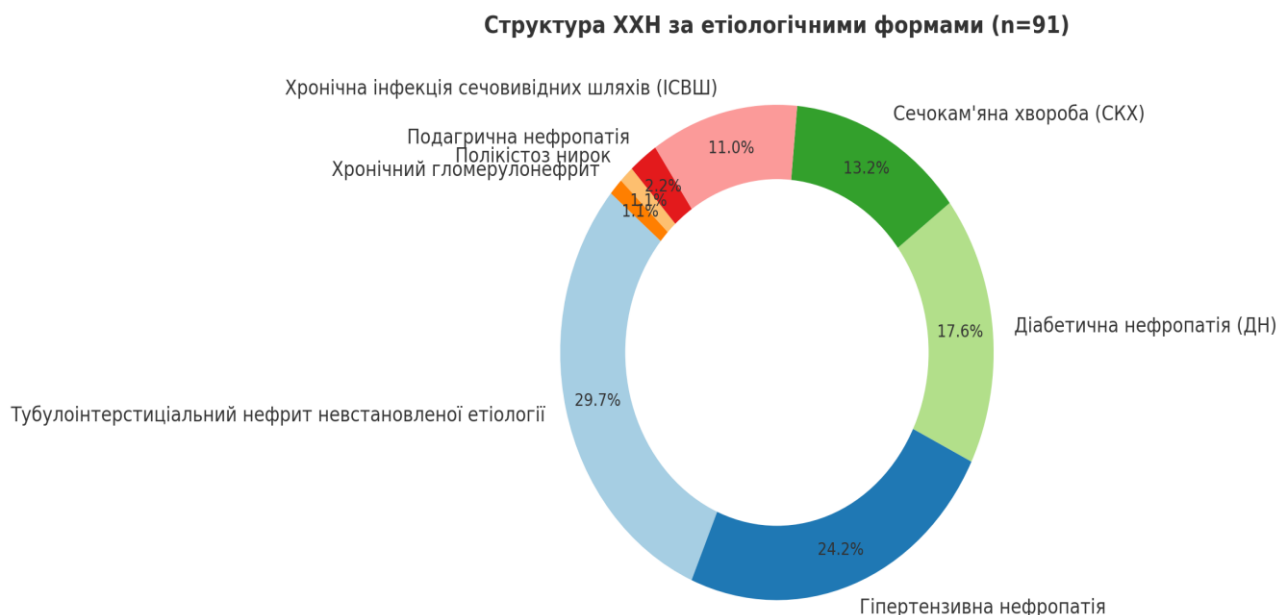
Розподіл пацієнтів за віком*

№	Вік	Кількість, n (%)
1	2	3

1	Молодий (25-44 роки)	42 (34,15)
2	Середній (45-60 роки)	66 (53,66)
3	Похилий (61-75 роки)	15 (12,19)
4	Всього	123 (100,00)

Примітка. *Згідно вікової класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я.

В структурі ХХН переважна більшість належала – тубулоінтерстиціальний нефрит, невстановленої етіології — 27 пацієнтів (29,67%), гіпертензивній нефропатії - 22 пацієнта (24,17%), ДН була у 16 пацієнтів (17,58%), 12 пацієнтів з СКХ (13,19%), пацієнти з хронічною ІСВШ – 10 пацієнтів (10,99%), подагрична нефропатія — 2 (2,2%), 1 пацієнта з полікістозом нирок (1,1%), хронічний гломерулонефрит — 1 (1,1%). Див. рис.



2.2.2.

Рис. 2.2.2. Розподіл пацієнтів по нозології

2.2.1. Загальна характеристика груп обстежених пацієнтів

1. I група (основна) нараховувала 30 пацієнтів, що страждають на ХХН I-

III стадії, які до стандартної терапії додатково отримували антиоксидантний препарат — GSH по 100 мг 2 рази на добу, під час вживання їди, протягом 3 місяців. Середній вік пацієнтів I групи складав - 52,5 (48, 58) років. Чоловіки становили 13 осіб (43,33 %), жінки – 17 осіб (56,67 %).

В структурі ХХН I (основної) групи (n=31) переважна більшість належала такому етіологічному чиннику як гіпертензивна нефропатія — 9 пацієнтів (30%), тубулоінтерстиціальний нефрит, невстановленої етіології — 8 пацієнтів (26,67%), ДН була у 6 пацієнтів (20%), 4 пацієнтів з СКХ (13,33%), пацієнти з хронічною ІСВШ – 3 пацієнтів (10%).

(33,33%), пацієнти з хронічною ІСВШ – 3 пацієнтів (20%), 2 пацієнтів з СКХ (13,34%).

2. II група (основна) нараховувала 30 пацієнтів, що страждають на ХХН I-III стадії, які до стандартної терапії додатково отримували антиоксидантний препарат — CoQ10 по 100 мг 1 раз на добу, під час вживання їди, протягом 3 місяців. Середній вік пацієнтів II групи складав - 54 (49, 59) років. Чоловіки становили 13 осіб (43,33 %), жінки – 17 осіб (56,67 %).

В структурі ХХН II (основної) групи (n=30) переважна більшість належала такому етіологічному чиннику як тубулоінтерстиціальний нефрит, невстановленої етіології — 12 пацієнтів (40%), гіпертензивній нефропатії - 5 пацієнтів (16,67%), пацієнти з хронічною ІСВШ – 4 пацієнтів (13,33%), ДН була у 3 пацієнтів (10%), 2 пацієнтів з СКХ (6,67%), подагрична нефропатія — 2 (6,67%), 1 пацієнта з полікістозом нирок (3,33%), хронічний гломерулонефрит — 1 (3,33%).

3. III група (порівняння) нараховувала 31 пацієнта, що страждають на ХХН I-III стадії, які до стандартної терапії додатково не отримували антиоксидантний препарат. Середній вік пацієнтів III групи складав - 54 (49, 57,5) років. Чоловіки становили 9 осіб (29,03 %), жінки – 22 особи (70,97 %).

В структурі ХХН III групи (порівняння) переважна більшість належала такому етіологічному чиннику як гіпертензивна нефропатія - 8 пацієнтів

(25,81%), тубулоінтерстиціальний нефрит, невстановленої етіології — 7 пацієнтів (22,58%), ДН була у 7 пацієнтів (22,58%), 6 пацієнтів з СКХ (19,35%), пацієнти з хронічною ІСВШ — 3 пацієнтів (9,68%).

4. IV (контролю) групу становили 32 пацієнта без факторів ризику ХХН і без ознак пошкодження нирок, середній вік яких складав — 36,5 (31,5, 40,5) років. Чоловіки становили 9 осіб (28,125 %), жінки — 23 особи (71,875 %).

2.2.2. Клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів

При клінічному обстеженні в основних групах та групі порівняння, найбільш часто реєструвалися наступні скарги: відчуття серцебиття 15,39%, головний біль 12,09%, біль в серці 7,69%, нудота 6,59%, загальна слабкість 5,49%, порушення сну 27,47%, підвищена пітливість, 9,89%, відсутність скарг на момент огляду 15,39%. *Див. рис. 2.2.2.1.*

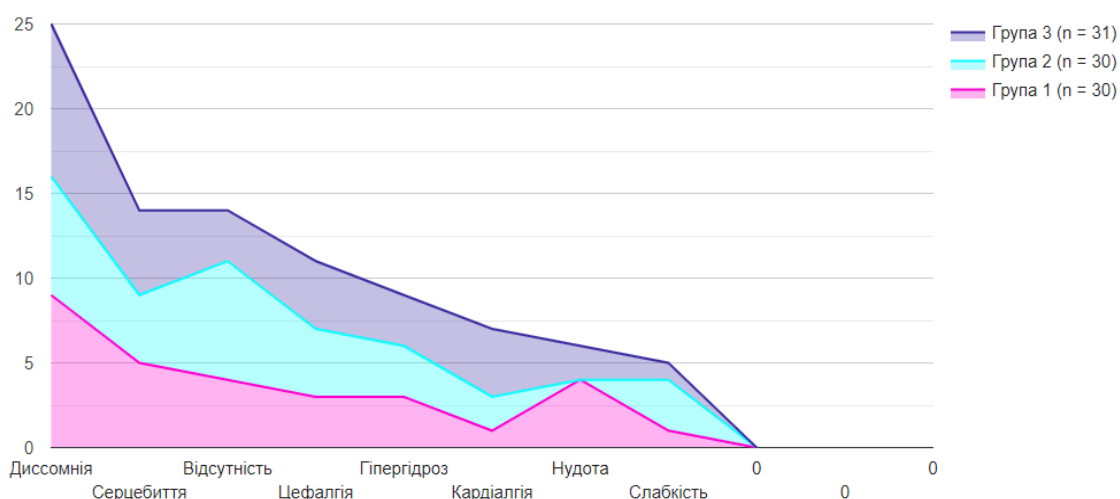


Рис. 2.2.2.1. Розподіл симптомів по групах

Вимірювання антропометричних показників

Антропометричні виміри проводилися в ТОВ “БЕТА-ПЛЮС” один раз, на початку дослідження, для всіх пацієнтів (n = 123).

Вимірювання ваги, зросту, обхвату талії і стегон

Вага визначалася у кілограмах із точністю до 0,1 кг за допомогою підлогових електронних ваг. Пацієнти зважувалися без взуття та верхнього одягу, у легкому одязі або білизні.

Зріст вимірювали у сантиметрах (з точністю до 0,5 см) за допомогою

стаціонарного зростоміра у вертикальному положенні, без взуття, при щільному притисканні потилиці, лопаток і п'ят до стійки.

Обхват талії (ОТ) визначали у сантиметрах (з точністю до 0,5 см) за допомогою гнучкої сантиметрової стрічки в положенні стоячи, у ділянці між нижнім краєм реберної дуги та верхнім краєм *crista iliaca*. Значення ОТ > 90 см у чоловіків та > 80 см у жінок вказує на підвищений ризик СС захворювань, а понад 100 см у чоловіків і понад 90 см у жінок — на високий ризик.

Обхват стегон (ОСт) вимірювали горизонтально, на рівні найбільш виступаючих точок сідниць (приблизно на 5–7 см нижче сідничних складок), із точністю до 0,5 см. Вимірювання здійснювали у положенні стоячи, без тиску на шкіру.

Індекси:

1. **ІМТ (індекс маси тіла):** кг/м²; за ВООЗ: < 18,5 — дефіцит, 18,5–24,9 — норма, 25–29,9 — надмірна вага, ≥ 30 — ожиріння.
2. **ОТ/ОСт:** > 1,0 у чоловіків, > 0,85 у жінок — високий ризик ССЗ.
3. **ОТ/зріст:** > 0,5 — маркер абдомінального ожиріння.
4. **Площа поверхні тіла (BSA):** формула Dubois & Dubois (1916); ≈ 1,9 м² у чоловіків, ≈ 1,6 м² у жінок.
5. **LAP (індекс ліпідної акумуляції):** формула Kahn et al., 2005; одиниці: см×ммоль/л.
6. **BRI (індекс округлості тіла):** геометричний показник абдомінального ожиріння; середнє значення — 4,05.
7. **ABSI (індекс форми тіла):** ABSI > 0,080 — високий ризик ССЗ.
8. **СМІ (кардіометаболічний індекс):** СМІ > 0,5 — підвищений ризик МС.
9. **ІВО (індекс вісцерального ожиріння):** > 2,0 у чоловіків, > 1,0 у жінок — підтверджує наявність ожиріння.
10. **%ЖТ (жирова тканина):** формула Deurenberg; > 25% у чоловіків, > 39% у жінок — ожиріння.

2.3. Лабораторне обстеження пацієнтів

Всі пацієнти обстежені лабораторно. Загально-клінічні та біохімічні

лабораторні дослідження виконувалися в лабораторії ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» на сертифікованих обладнаннях: автоматичному аналізаторі ELite 3 (Erba Lachema, Чехія), автоматизованому біохімічному аналізаторі XL 180 (Erba diagnostics Mannheim) за стандартною методикою, на підставі ліцензії МОЗ на медичну практику № 637 від 01.10.2015р. Забір крові для дослідження проводився натщесерце о 09:00 годині ранку, забір сечі і доставлення в лабораторію здійснювався пацієнтами самостійно, згідно загальноприйнятих вимог.

Визначені наступні лабораторні показники: гемоглобін (Hb), сироваткове залізо (sFe), глюкоза крові (Glu), глікований гемоглобін (HbA1c), sCrea, sUrea, sUrAc, холестерин загальний (sChol), sTrig, ліпопротеїди високої щільності крові (HDL), sUmod, uAlb, uCrea та uUmod та uUmod24.

2.3.1. Вимірювання загально-клінічних показників крові пацієнтів

Загально-клінічний аналіз крові виконувалися на базі лабораторії ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» на сертифікованому обладнанні, автоматичному аналізаторі ELite 3 (Erba Lachema, Чехія).

Наявність анемії визначалась за критеріями EDTA-ERA (1999р.): - для жінок у пременопаузі та пацієнтів у препубертаті - Hb < 110 г/л; - для чоловіків та жінок у постменопаузі - Hb < 120 г/л.

Пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) тричі визначали рівень Hb: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи (n = 32) — лише на початку.

2.3.2. Вимірювання біохімічних показників крові пацієнтів

Біохімічний аналіз крові виконувалися в лабораторії ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» на автоматизованому біохімічному аналізаторі XL 180 (Erba diagnostics Mannheim) з використанням стандартних наборів та методик,

Референтні значення sCrea коливалися в межах від 62 до 106 мкмоль/л у чоловіків і від 44 до 80 мкмоль/л — у жінок. Більше значення показника у пацієнта свідчило про гіперазотемію.

Референтні значення sUrea коливалися в межах від 1,7 до 8,3 ммоль/л.

Більше значення показника у пацієнта свідчило про гіперазотемію.

Рівень $sUrAc \leq 360$ мкмоль розцінювався нормальним, > 360 мкмоль/л — HUr.

Нормальне значення Glu крові (натще) $< 5,7$ ммоль/л. Значення вище норми розцінюється як гіперглікемія. Референтні значення sChol знаходяться в межах 3,6-5,2 ммоль/л. Значення вище норми розцінюється як гіперхолестеринемія.

Референтні значення HDL для чоловіків знаходяться в межах 0,9-1,45 ммоль/л, для жінок — 1,15-1,68 ммоль/л. Значення нище норми розцінюється як дисліпідемія.

Нормальне значення sTrig крові $< 1,7$ ммоль/л. Значення вище норми розцінюється як гіпертригліцеридемія.

Ці біохімічні показники пацієнтам з ХХН 1-3 стадії ($n = 91$) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи ($n = 32$) — лише на початку.

sFe в нормі знаходиться в межах 11-33 мкмоль/л.

Нормальне значення HbA1c $\leq 5,6\%$, $\geq 6,5$ — ЦД.

Біохімічні показники, sFe і HbA1c, всім пацієнтам ($n = 123$) визначали один раз на початку дослідження.

Визначення рШКФ пацієнтів

рШКФ визначали за формулами CKD-EPI, MDRD, **Cockcroft-Gault**. рШКФ пацієнтам з ХХН 1-3 стадії ($n = 91$) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи ($n = 32$) — лише на початку.

Визначення рШКФ за формулою CKD-EPI

рШКФ оцінювали за допомогою формули конвертації рівня sCrea Співробітництва епідеміології ХХН (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)). Див. *рис. 2.3.2.1*.

$$eGFR = 141 \times \min\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right)^{\alpha} \times \max\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times CF$$

Рис. 2.3.2.1. рШКФ за формулою СКD-EPI.

рШКФ, у нормі, 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 [Levey et al., 2011].

Визначення рШКФ за формулою MDRD

Розрахунок рШКФ проводили за модифікованою чотирьохкомпонентною формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), *див. рис. 2.3.2.2.*

$$pШКФ = 186 \times \left(\frac{sCrea \text{ (мкмоль/л)}}{88,4} \right)^{-1,154} \times (\text{вік (роки)})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (для жінок)} \times 1,21 \text{ (для афроамериканців)}$$

Рис. 2.3.2.2. рШКФ за формулою MDRD

Примітка. **sCrea** (мг/дл), **κ** — 0.7 для жінок, 0.9 для чоловіків, **α** — −0.329 для жінок, −0.411 для чоловіків, **min** — мінімум із (Scr/κ) або 1, **max** — максимум із (Scr/κ) або 1, **Age** — вік у роках, **CF (correction factor)** — множник: 1.018 для жінок, 1.159 для осіб чорної раси, 1 для інших.

Визначення рШКФ за формулою Cockcroft-Gault

Кліренс sCrea визначали за формулою Cockcroft-Gault, *див. рис. 2.3.2.3.*

$$\text{Кліренс креатиніну} = \left(\frac{(140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла (кг)}}{72 \times sCrea \text{ (мг/дл)}} \right) \times 0,85 \text{ (для жінок)}$$

Рис. 2.3.2.3. рШКФ за формулою Cockcroft-Gault

Визначення інших похідних показників

Нижчеперераховані показники пацієнтам із ХХН 1–3 стадії (n = 91) визначались тричі: на момент включення (T0), через 3 місяці (T1) і через 6 місяців (T2). У контрольній групі (n = 32) дослідження проводилося одноразово — на T0.

LDL — розраховували за формулою Фрідевальда. Референтне значення: < 3,35 ммоль/л.

VLDL – визначали також за формулою Фрідевальда. Референтне значення: $\leq 0,95$ ммоль/л.

Коефіцієнт атерогенності (AI) – розраховували як співвідношення загального холестерину до HDL. Референтні межі: 2,0–3,0.

BUN (Blood Urea Nitrogen) – обчислювали на основі сечовини. Референтний діапазон: 4,8–23,4 мг/дл.

sUrAc/sCrea – співвідношення сечової кислоти (мкмоль/л) до креатиніну (мкмоль/л). Референтні значення:

- чоловіки: 1,98–6,77
- жінки: 1,88–7,95

BUN/sCrea – індекс співвідношення BUN (мг/дл) до сироваткового креатиніну (мг/дл). Референтні значення:

- чоловіки: 4,00–33,43
- жінки: 5,33–46,80

sUrea/sCrea – співвідношення сироваткової сечовини (ммоль/л) до креатиніну (мкмоль/л). Референтні межі:

1. чоловіки: 23,58–120,97
2. жінки: 31,25–170,45

uCrea/sCrea – співвідношення креатиніну в сечі (мкмоль/л) до сироваткового креатиніну (мкмоль/л). Референтні значення:

1. чоловіки: 32,55–369,35
2. жінки: 30,88–436,36

TyG (Triglyceride-glucose index) – обчислювали як логарифм $[\text{тригліцериди (ммоль/л)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 2]$. Референтний діапазон: 7,68–8,87.

2.3.3. Вимірювання біохімічних показників сечі пацієнтів

Біохімічний аналіз сечі виконувався в лабораторії ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» на автоматизованому біохімічному аналізаторі XL 180 (Erba diagnostics Mannheim) з використанням стандартних наборів та методик.

Референтні значення $u\text{Crea}$ коливалися в межах від 3450 до 22900 $\mu\text{моль/л}$ у чоловіків і від 2470 до 19200 $\mu\text{моль/л}$ — у жінок.

Показник $u\text{Alb}$ вважався нормальним, якщо був меншим за 20 мг/л . Якщо значення було більше за 20 мг/л , це розцінювалося як мікроальбумінурія, більше за 200 мг/л — протеїнурія.

Пацієнтам з ХХН 1-3 стадії ($n = 91$) тричі визначали рівні $u\text{Crea}$ і $u\text{Alb}$: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи ($n = 32$) — лише на початку.

Визначення співвідношення $u\text{Alb}/u\text{Crea}$

Всім пацієнтам визначалося співвідношення $u\text{Alb}/u\text{Crea}$. Нормальне значення індексу $u\text{Alb}/u\text{Crea}$ менше 3 мг/ммоль .

Всім пацієнтам з ХХН 1-3 стадії тричі визначали рівень індексу $u\text{Alb}/u\text{Crea}$: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. Пацієнтам контрольної групи один раз на початку.

2.3.4. Вимірювання концентрації $U\text{mod}$ методом ELISA

Дослідження $U\text{mod}$ виконувалося в лабораторії ТОВ “БЕТА-ПЛЮС”. Для визначення концентрації $uU\text{mod}$ був використаний імуноферментний аналізатор RT-6100 (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китайська Народна Республіка).

Методика визначення рівня $uU\text{mod}$ і $sU\text{mod}$ наступна. Зразки сечі (середня порція), зібраної вранці, відразу після отримання розподіляли в пробірки (1,5 мл). Усі зразки сечі зберігалися при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Зразки крові відбирали з ліктьової вени натще, центрифугували 10 хв при 3000 об/хв, після чого сироватку відділяли, заморожували та зберігали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перед аналізом розморожені зразки доводили до кімнатної температури та вносили в лунки планшета згідно з інструкцією виробника. Визначення $uU\text{mod}$ проводили за допомогою комерційно доступного набору для імуноферментного аналізу (ELISA) (OriGene Technologies GmbH, Герфорд, Німеччина).

Короткі характеристики ІФА для зразків, надані виробником:

- назва — Human Uromodulin/UMOD ELISA Kit (високочутливий сендвіч-набір ELISA для кількісного визначення Umod людини);
- 96 лунок, зі стріпами; чутливість < 10 пг/мл;
- діапазон виявлення 312–20000 пг/мл;
- зберігання при 4 °C протягом 6 місяців, при –20 °C — протягом 12 місяців.

Зразки сечі перед аналізом розводили у співвідношенні 1:10 буфером для розведення відповідно до інструкції виробника. Зразки сироватки крові використовували в нативному (нерозведеному) вигляді, оскільки отримані значення оптичної щільності не перевищували верхню межу калібрувальної кривої. Сто мікролітрів стандарту, контролю або розведених зразків піпеткою наносили в лунки планшета для мікротитрування (ПМТ); потім додавали 100 мкл буфера для розведення зразка в контрольну лунку (нульову лунку). ПМТ накривали герметиком, що входить до комплекту, та інкубували протягом 120 хв при кімнатній температурі.

Через 2 год відкривали ПМТ, обережно виливали рідину з лунок у відповідний контейнер для відходів і додавали 100 мкл підготовлених біотинільованих антитіл до Umod людини в кожную лунку.

Накривали чашку герметиком та інкубували протягом 90 хв при кімнатній температурі. Промивали планшет 3 рази промивним буфером, виливали рідину з лунок у відповідний контейнер для відходів,

Додавали 300 мкл промивного буфера в кожную лунку для аналізу. Виливали промивний буфер з лунок у відповідний контейнер для відходів.

Додавали 100 мкл підготовленого авідин-біотин-пероксидазного комплексу в кожную лунку, накривали планшет герметиком, що входить до комплекту, та інкубували 40 хв при кімнатній температурі.

Промивали планшет 5 разів промивним буфером, виливали рідину з лунок у відповідний контейнер для відходів.

Додавали 300 мкл промивного буфера в кожную лунку для аналізу. Виливали промивний буфер з лунок у відповідний контейнер для відходів.

Додавали 90 мкл Color Developing Reagent до кожної лунки й накривали чашку герметиком, що входить до комплекту, та інкубували в темряві протягом 30 хв при кімнатній температурі до появи синього кольору в чотирьох верхніх стандартних лунках.

Потім додавали 100 мкл стоп-розчину в кожен лунку (колір відразу мінявся на жовтий).

Протягом 30 хв після припинення реакції розчин субстрату вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм і еталонній довжині хвилі 620 нм.

Розрахунок результатів

Абсорбція зчитувалась при довжині хвилі 450 нм із використанням еталонної довжини хвилі 620 нм. Для побудови калібрувальної кривої використовувались значення оптичної щільності (O.D.), отримані від стандартних зразків, які входили до складу комерційного набору *Human Uromodulin/Umod ELISA Kit* (EA102492, OriGene Technologies, Herford, Німеччина). Концентрація 0 / 312 / 625 / 1250 / 2500 / 5000 / 10000 / 20000 (пг/мл). O.D. 0,124 / 0,166 / 0,196 / 0,291 / 0,436 / 0,676 / 1,158 / 2,017. Відповідно до інструкції, розрахунок відсотка зв'язування (B/B₀) проводили за формулою.

Найвище значення O.D. може бути вищим або нижчим, ніж у прикладі. Результат експерименту є статистично значущим, якщо значення найвищого O.D. не менше 1,0.

Для побудови калібрувальної кривої на **напівлогарифмічному графіку** по осі **Y** відкладається значення **B/B₀ (%)**, а по осі **X** — **концентрація Umod (пг/мл)**, див. *рис. 2.3.4.1*.

$$B / B_0 (\%) = \left(\frac{\text{Оптична щільність зразка (B)}}{\text{Оптична щільність стандарту "0" (B}_0\text{)}} \right) \times 100$$

Рис. 2.3.4.1. Формула розрахунку B/B₀ (%)

Примітка. Метод розрахунку відповідає інструкції до набору Human Uromodulin/UMOD ELISA Kit (OriGene Technologies, Herford, Німеччина), з дотриманням стандартного протоколу для сендвіч ELISA.

На основі отриманої кривої здійснюється інтерполяція концентрацій Umod у зразках, див. *рис. 2.3.4.2*.

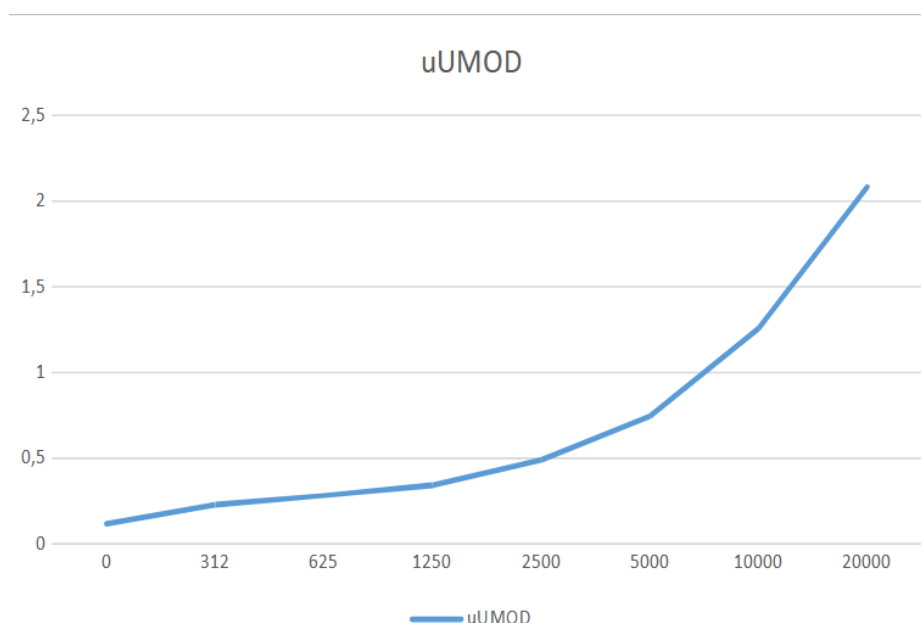


Рис. 2.3.4.2. Графік каліброваної кривої uUmod

Примітка. Калібрувальна крива відповідала заявленому діапазону та нормам, наведеним виробником у прикладі стандартної кривої, що входила до складу набору **Human Uromodulin/UMOD ELISA Kit (EA102492, OriGene Technologies GmbH)**. На підставі отриманих оптичних щільностей та відтворюваності калібрувальної кривої можна стверджувати, що реактив є придатним для кількісного визначення Umod, а якість дослідження — високою.

Референтні значення Umod:

3. **Сироватка крові (sUmod):** 20–50 нг/мл
4. **Ранкова сеча (uUmod):** 20–50 мкг/мл
5. **Добова сеча (uUmod24):** 20–100 мкг/мл

Частота визначення:

Концентрацію U_{mod} у пацієнтів із ХХН 1–3 стадії ($n = 91$) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці та через 6 місяців. У контрольної групи ($n = 32$) — лише на початку.

Визначення індексу uAlb/uUmod. Всім пацієнтам визначався індекс uAlb/uUmod за формулою

$$uAlb/uUmod = \frac{\text{альбумін сечі (мг/л)}}{\text{уромодулін сечі (мг/л)}}$$

ю, див. рис. 2.3.4.3.

Рис. 2.3.4.3. Формула індексу uAlb/uUmod

Цей показник пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи (n = 32) — лише на початку.

Визначення індексу uUmod/uCrea

Всім пацієнтам визначався індекс uUmod/uCrea за формілою, див. рис. 2.3.4.4.

$$uUmod/uCrea = \frac{\text{уромодулін сечі (мг/л)}}{\text{креатинін сечі (мкмоль/л)}}$$

Рис. 2.3.

4.4. Формула індексу uAlb/uUmod

Цей показник використовували для оцінки тубулярної функції та нормалізації концентрації uUmod до рівня uCrea. Його пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи (n = 32) — лише на початку.

Визначення індексу uUmod/sUmod

Індекс uUmod/sUmod визначався за формулою, див. рис. 2.3.4.5.

Рис. 2.3.

$$uUmod/sUmod = \frac{\text{уромодулін сечі (нг/мл)}}{\text{уромодулін крові (нг/мл)}}$$

4.5. Формула індексу uAlb/uUmod

Цей показник відображає співвідношення тубулярної секреції до системної концентрації Umod й може слугувати маркером функціональної цілісності каналцевого апарату. У пацієнтів із ХХН 1–3 стадії (n = 91) індекс визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці та через 6 місяців. У контрольній групі (n = 32) — лише на етапі включення.

Визначення індексу uUmod/pШКФ за формулою СКD-EPI

Індекс uUmod/pШКФ за формулою СКD-EPI визначався за формулою, див. рис. 2.3.4.6.

$$\frac{\text{uUmod (мкг/мл)}}{\text{pШКФ}_{\text{СКD-EPI}} \text{ (мл/хв/1,73 м}^2\text{)}}$$

Рис. 2.3.4.6. Формула індексу uAlb/uUmod

Цей показник відображає продукцію Umod в перерахунку на одиницю функціональної фільтраційної здатності нефрона та є потенційним маркером тубулярної дисфункції. Його пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи (n = 32) — лише на початку.

Визначення FeUmod

FeUmod визначалася за формулою, див. рис. 2.3.4.7.

$$\text{FeUmod} = \left(\frac{\left(\frac{\text{uUmod}}{\text{uCrea}} \right)}{\left(\frac{\text{sUmod}}{\text{sCrea}} \right)} \div \text{pШКФ}_{\text{СКD-EPI}} \right) \times 100\%$$

Рис. 2.3.4.7. Формула FeUmod

Цей показник пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи (n = 32) — лише на початку.

Визначення FsUmod

FsUmod визначалася за формулою, див. рис. 2.3.4.8.

Рис. 2.3.4.8.

$$FsUmod = \left(\frac{sUmod \times sCrea}{uUmod \times uCrea} \right) \times 100\%$$

Форму

ла FsUmod

Цей показник пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи (n = 32) — лише на початку.

Визначення індексу sUmod/sUrAc

Індекс sUmod/sUrAc визначався за формулою, див. рис. 2.3.4.9.

$$\text{Індекс} = \frac{sUmod \text{ (мг/л)}}{sUrAc \text{ (мг/л)}}$$

Рис. 2.3.4.9. Формула uUmod/sUrAc

Цей показник пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи (n = 32) — лише на початку.

Визначення індексу sUmod/sUrea

$$\text{Індекс} = \frac{sUmod \text{ (мг/л)}}{sUrea \text{ (мг/л)}}$$

Індекс
sUmod/sUrea
визначався за
формулою, див. рис.

2.3.4.10.

Рис. 2.3.4.10. Формула uUmod/sUrea

Цей показник пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого

дослідження. У контрольної групи (n = 32) — лише на початку.

Визначення індексу sUmod/BUN

Індекс sUmod/BUN визначався за формулою, див. рис. 2.3.4.11.

$$\text{Індекс} = \frac{\text{sUmod (мг/л)}}{\text{BUN (мг/л)}}$$

Рис. 2.3.4.11. Формула sUmod/BUN

Цей показник пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи (n = 32) — лише на початку.

Визначення індексу sUmod/sCrea

Індекс sUmod/sCrea визначався за формулою, див. рис. 2.3.4.12.

$$\text{Індекс} = \frac{\text{sUmod (мг/л)}}{\text{sCrea (мг/л)}}$$

Рис. 2.3.4.12. Формула sUmod/sCrea

Цей показник пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) визначали тричі: на початку дослідження, через 3 місяці і через 6 місяців після першого дослідження. У контрольної групи (n = 32) — лише на початку.

2.4. Інструментальне обстеження пацієнтів

Всі пацієнти були обстежені інструментально. Вимірювання АТ, пульсу та ультразвукове дослідження (УЗД) виконувалися на базі ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» на сертифікованому обладнанні, на підставі ліцензії МОЗ на медичну практику № 637 від 01.10.2015р.

Вимірювання АТ та пульсу у пацієнтів

Вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти пульсу та вегетативного

індексу (ІК)

АТ та пульс вимірювали на правій руці після 5-хвилинного відпочинку в положенні сидячи або лежачи, з використанням автоматичного тонометра (PANACARE, Німеччина) і манжети відповідного розміру. Було проведено три послідовні вимірювання з інтервалом 60–90 секунд; для аналізу використовували середнє значення.

Критерії діагностики артеріальної гіпертензії включали:

1. попередній встановлений діагноз гіпертензії,
2. наявність антигіпертензивної терапії,
3. або середній систолічний АТ (САТ) ≥ 140 мм рт.ст. та/або діастолічний АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт.ст.

Пульс визначали пальпаторно в ділянці а. radialis. **Нормальні значення** — 60–80 уд/хв; менше 60 — брадикардія, понад 80 — тахікардія.

Артеріальний тиск у пацієнтів з ХХН 1–3 стадії (n = 91) визначався тричі: на T0, T1 і T2. У контрольній групі (n = 32) — лише на T0.

Частоту пульсу оцінювали одноразово — на T0 — для всіх учасників дослідження (n = 123).

Індекс Кердо (ІК) використовувався для оцінки вегетативного тону й визначався одноразово (на T0) у всіх пацієнтів (n = 123). Позитивне значення ІК свідчить про симпатикотонію, негативне — про ваготонію, $IK \approx 0$ — про вегетативну рівновагу (ейтонію).

УЗД нирок пацієнтів

Дослідження проводилось в 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 стандартного протоколу. На сонограмах (з максимальною довжиною осі) вимірювалися в горизонтальному положенні пацієнта, на спині: ширина, довжина, товщина кожної нирки. ІР а. renalis вимірювався в горизонтальному

положенні пацієнта, на спині, в межах центрального ехокомплексу.

При УЗД нирок значну частку займав сечо-сольовий діатез — у 55 пацієнтів (44,72%), нефролітіаз — 12 (9,76%), кісти нирок були у 38 пацієнтів (30,89%), ангиоліптома — 18 (14,63%), дрібні гіперехогенні вclusions (кальцифікати, склероз паренхіми) інше — 23 (18,7%). Див. рис. 2.4.1.

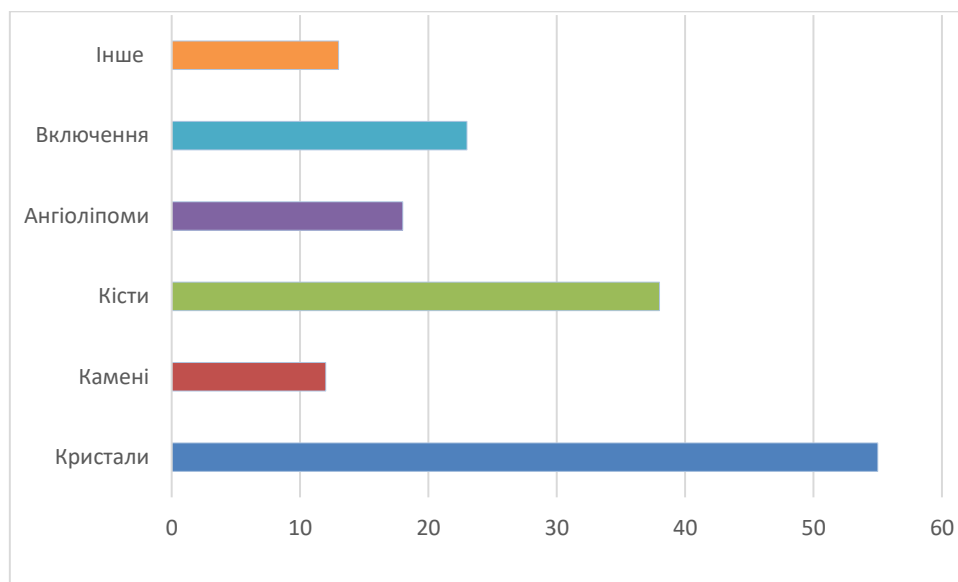


Рис. 2.4.1. Розподіл УЗД знахідок у пацієнтів (n = 123)

У пацієнтів досліджувались наступні показники: довжина правої нирки (ПН), товщина ПН, ширина ПН, товщина паренхіми ПН, довжина ниркового синусу ПН, товщина ниркового синусу ПН, ширина ниркового синусу ПН, пікова систолічна швидкість кровотоку (V_{ps}) ПН, кінцева діастолічна швидкість кровотоку (V_{ed}) ПН, довжина лівої нирки (ЛН), товщина ЛН, ширина ЛН, товщина паренхіми ЛН, довжина ниркового синусу ЛН, товщина ниркового синусу ЛН, ширина ниркового синусу ЛН, V_{ps} ЛН, V_{ed} ЛН.

Також розраховувалися похідні показники, такі як: загальний об'єм ПН, об'єм ниркового синусу ПН, об'єм паренхіми ПН, маса ПН, структурний індекс ПН, індекс резистентності (IR) а. renalis ПН, співвідношення пікової систолічної швидкості (S) до кінцевої діастолічної швидкості (D) ПН, D/S ПН, загальний об'єм ЛН, об'єм ниркового синусу ЛН, об'єм паренхіми ЛН, маса ЛН, структурний індекс ЛН, IR а. renalis ЛН, S/D ЛН, D/S ЛН.

Узд нирок всім пацієнтам (n = 123) визначали лише один раз на початку.

Дослідження індексу резистентності нирок у пацієнтів

Усім пацієнтам було проведено ультразвукове дуплексне сканування нирок у триплексному режимі (кольорове дуплексне картування, В-режим, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот). IR здійснювали за умови затримки дихання пацієнта під час запису доплерівської хвильової кривої. Розрахунок проводили автоматично за допомогою вбудованого програмного забезпечення

ультразвукового

апарата.

Формула

$$IR = \frac{V_{\max} - V_{\min}}{V_{\max}}$$

розрахунку IR, див. рис.

2.4.2.

Рис. 2.4.2. Формула IR

де:

8. $V_{\max}$ — максимальна (систолічна) швидкість кровотоку в а. renalis;
9. $V_{\min}$ — мінімальна (діастолічна) швидкість кровотоку;

Нормальним вважається значення $IR \approx 0,60$ (діапазон 0,50–0,70). Для пацієнтів із нирковими трансплантатами верхня межа IR може сягати 0,80–0,90.

Визначення об'єму нирок у пацієнтів

Загальний об'єм нирок розраховувався за формулою: Загальний об'єм нирки (см^3) = довжина (см) x ширина (см) x товщина (см) x 0,523.

Об'єм ниркового синусу нирок розраховувався за формулою: Об'єм ниркового синусу нирки (см^3) = довжина ниркового синусу (см) x ширина ниркового синусу (см) x товщина ниркового синусу (см) x 0,523.

Об'єм паренхіми нирок розраховувався за формулою: Об'єм паренхіми нирки (см^3) = Загальний об'єм нирки (см^3) - Об'єм ниркового синусу нирки (см^3).

Як правило, довжина нирки дорослої людини в нормі знаходиться в межах 10–12 см, але допускається і більш широкий діапазон від 7 до 14 см, якщо функція нирок в нормі. Товщина нирки зазвичай не більше 3,5—4,5 см. Ширина нирки, у нормі трохи більше 4,5.

2.5. Анкетування пацієнтів

Всі пацієнти заповнювали анкети на прийомі у лікаря в ТОВ “BETA-ПЛЮС”. На початковому етапі дослідження пацієнти заповнювали три опитувальники: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Survey (MOS SF-36), шкалу вегетативних порушень за вейн та анкету черн. Після завершення курсу дослідження учасникам повторно пропонувалася анкета MOS SF-36, а також опитувальники Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) і Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8).

Анкетування за допомогою опитувальника MOS SF-36

ЯЖ оцінювали за допомогою опитувальника SF-36 (російська версія з українським перекладом, який рекомендований Міжнаціональним центром дослідження ЯЖ), що має 36 пунктів, об’єднаних у вісім шкал: Physical functioning — фізична активність (PF), Physical functioning — роль фізичних параметрів в обмеженні життєдіяльності (RP), Bodily pain — біль (BP), General health — загальне здоров’я (GH), Vitality — життєва активність (VT), Social functioning — соціальна активність (SF), Role-emotional — вплив емоцій на життєдіяльність (RE) і Mental health — психічне здоров’я (MH).

Протягом 15 хв пацієнт обирав відповіді на запитання. За кожну відповідь нараховували бали, які складали й математично обробляли за запропонованими формулами. Усі показники шкал мають значення від 0 до 100, де 100 означає цілком здоровий. Усі шкали об’єднуються у два інтегральних показники: фізичний і психологічний компоненти здоров’я. Фізичний компонент здоров’я (ФКЗ) об’єднує шкали PF, RP, BP, GH. У психологічний компонент здоров’я (ПКЗ) входять шкали VT, SF, RE, MH. Загальні показники мають бути понад 50.

Анкетування за допомогою опитувальника MOS SF-36 проводили всім

пацієнтам (n = 123) на початку і пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) — в кінці дослідження.

Анкетування за допомогою опитувальника MMAS-8

Прихильність пацієнтів до лікування оцінювали в кінці дослідження за допомогою опитувальника MMAS-8. MMAS-8 - це суб'єктивне оцінювання прихильності пацієнта до лікування з обчисленням бала, який відповідає його прихильності до лікування. За кожну негативну відповідь, за виключенням питання про прийом всіх ліків за вчорашній день (1 бал за відповідь “так”) начисляється 1 бал. Останній пункт оцінюється за 5-бальною шкалою Лайкерта. Пацієнти, які набрали 8 балів вважають, що вони мають високу прихильність до лікування (пацієнтом приймається більше 85% призначених ліків), 6-7 балів – з середньою прихильністю (пацієнтом приймається 50-84% призначених ліків), і ті, хто набрав менше 6 балів - без прихильності (пацієнтом приймається менше 50% призначених ліків).

Анкетування за допомогою опитувальника MMAS-8 проводили пацієнтам з ХХН 1-3 стадії (n = 91) в кінці дослідження.

Анкетування за допомогою анкети вейн

Оцінка ступіню вегетативної дисфункції здійснювалася за допомогою «Опитувальника для визначення ознак вегетативних змін» вейн. Вегетативна дисфункція підтверджувалася, якщо сума балів перевищувала 15.

Анкетування за допомогою анкети вейн проводили всім пацієнтам (n = 123) на початку дослідження.

Анкетування за допомогою анкети за черн

Для дослідження ВНС використовували опитувальник «Дослідження вегетативного тону» черн, який налічує 24 пункти, які відповідають за вегетативну реактивність. Підрахунок результатів представлений в балах, за сумою яких визначали: симпатикотонію (переважання тону симпатичної ВНС), ваготонію (переважання парасимпатичної ВНС) або змішаний тонус. Якщо переважає симпатичний тонус, то різниця суми балів симпатичних

реакцій (СБСР) і суми балів парасимпатичних реакцій (СБПСР) буде ≥ 10 ; якщо < 10 , то переважає змішаний тонус ВНС. Якщо переважає парасимпатичний тонус - різниця СБПСР і СБСР буде ≥ 10 . Якщо < 10 , то переважає змішаний тонус ВНС.

Анкетування за допомогою опитувальника за черн проводили всім пацієнтам ($n = 123$) на початку дослідження.

Визначення ІЧ

У всіх пацієнтів було визначено індекс коморбідності. ІЧ – запропонований для оцінки віддаленого прогнозу коморбідних хворих у 1987 році вченим М. Е. Charlson. Даний індекс оцінює в балах (від 0 до 40) наявні супутні захворювання, а також додається один бал на кожні десять років життя при ≥ 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%.

Анкетування за допомогою голандського опитувальника DEBQ

Харчову поведінку пацієнтів оцінювали за допомогою DEBQ, що має 33 пункти, які об'єднані у 3 шкали: перші 10 питань - обмежувальна харчова поведінка; з 11 по 23 питання - емоціогенна лінія поведінки; з 24 по 33 питання - екстернальна харчова поведінка. Кожне питання має 5 варіантів відповіді, за кожен пункт нараховується від 1 до 5 балів. За відповідь «ніколи» - 1 бал, «рідко» - 2 бали, «іноді» - 3 бали, «часто» - 4 бали, «дуже часто» - 5 балів, за виключенням 31 пункту, де за відповідь «ніколи» - 5 балів, «рідко» - 4 бали, «іноді» - 3 бали, «часто» - 2 бали, «дуже часто» - 1 бал.

2.6. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Для перевірки розподілу кількісних змінних застосовували:

- **тест Шапіро–Уїлка** — для вибірок обсягом $n < 50$;
- **тест Колмогорова–Смирнова (з поправкою Лілліфорса)** — для вибірок $n \geq 50$.

Залежно від типу розподілу:

2. Дані з **нормальним розподілом** подавали у вигляді **середнього $\pm$ стандартного відхилення ($M \pm SD$)**;
3. Дані з **ненормальним розподілом** — як **медіану та квартильний інтервал ($Me (Q1; Q3)$)**;
4. При значному викривленні розподілу попередньо проводили **логарифмічне перетворення**.

Категорійні змінні подавали у вигляді **частоти (%)**. Для вивчення асоціацій між категорійними змінними застосовували:

2. **χ^2 (ші-квадрат) тест Пірсона** — для оцінки незалежності або зв'язку між якісними змінними;
 3. **точний тест Фішера** — у випадках, коли очікувані частоти в таблиці < 5 .
Для порівняння незалежних груп:
 - **t-критерій Стюдента** — при нормальному розподілі,
 - **U-критерій Манна-Уїтні** — при відхиленні від нормального розподілу.Для оцінки динаміки в межах однієї групи:
 - **парний t-критерій або тест Вілкоксона** (у залежності від типу розподілу),
 - **тест Фрідмана** — для трьох і більше пов'язаних вимірювань.Для аналізу змін у динаміці (пов'язані вибірки) застосовували:
 - **парний t-критерій або тест Вілкоксона** — залежно від розподілу;
 - **тест Фрідмана** — при наявності трьох і більше пов'язаних вимірювань.Для аналізу зв'язку між кількісними змінними застосовували:
 - **коефіцієнт кореляції Пірсона (r)** — для параметричних змінних;
 - **коефіцієнт Спірмена (ρ)** — для непараметричних даних або змінних з порядковою шкалою.
- З метою побудови прогностичних моделей виконано:
- **лінійну та множинну регресію;**
 - **ROC-аналіз з обчисленням площі під кривою (AUC) та 95% довірчими інтервалами;**

- **аналіз мультиколінеарності** з обчисленням **індексу інфляції дисперсії (VIF)**;
- **клінічну валідацію прогностичних індексів**, зокрема індексу $uAlb/uCrea$, індексу $sUrAc$ та індексів U_{mod} .

Оцінку виживаності здійснювали за допомогою:

- **методу Каплана–Майєра** з побудовою кривих виживаності та статистичним порівнянням груп (лог-ранговий тест);
- **пропорційної регресії Кокса** — для моделювання залежності між часом до події та предикторами (із зазначенням hazard ratio та 95% CI).

Критерій статистичної значущості було встановлено на рівні **$p < 0,05$** .

Усі статистичні обчислення проводилися з використанням програмного забезпечення:

1. **IBM SPSS Statistics v.30.0** (IBM Corp., Armonk, NY, USA),
2. **EZR Statistic 4.3.1 (R-based GUI)**,
3. **Minitab Statistical Software v.2.6**.

РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ UMOD ПРОФІЛЮ З РІЗНИМИ ЧИННИКАМИ/СТАНАМИ, ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ФУНКЦІЄЮ НИРОК

3.1. Оцінка зв'язку Umod профілю з віком, статтю, нозологією ХХН, коморбідністю, ВСД та анемією

У межах поперечного етапу дослідження було включено 123 пацієнти, яких стратифіковано за ключовими клініко-демографічними характеристиками: вік, стать, наявність анемії, нозологія ХХН, ІЧ та вегетативний статус (за шкалами вейн, черн й ІК, *див.рис. 3.1.1. (Додаток А)*).

Характеристики пацієнтів за основними клініко-демографічними ознаками наведені у *табл. 3.1.1. (Додаток А)*.

Метою цього підпункту було визначити, чи залежать абсолютні та похідні показники Umod профілю від зазначених клінічних факторів. Umod профіль включав 13 показників, зокрема три абсолютні (uUmod, sUmod та uUmod24), а також 10 похідних індексів, сформованих через співвідношення з іншими маркерами функції нирок (uAlb, Crea, sUrea, sUrAc, pШКФ).

На першому етапі дослідження було проведено описову статистику абсолютних показників (середнє значення, стандартне відхилення, медіана, квартилі). Результати аналізу свідчили про суттєву варіабельність даних: для кожного параметра розбіжність між середнім і медіаною перевищувала 10%, що вказує на асиметрію розподілу. Для перевірки відповідності розподілу нормі застосовано критерій Колмогорова–Смірнова ($n = 123$); за результатами тесту отримано статистично значущі відхилення від нормального розподілу для всіх трьох абсолютних змінних (усі $p < 0,001$).

Враховуючи ці дані, для подальшого аналізу було використано непараметричні методи: **кореляційний аналіз за Спірменом** (для оцінки взаємозв'язків між абсолютними показниками) та **χ^2 -критерій Пірсона** (для вивчення асоціацій між категоріальними змінними).

Для встановлення потенційної взаємозалежності між трьома абсолютними показниками застосовано непараметричний кореляційний аналіз за Спірменом (метод рангової кореляції Спірмена). У загальній вибірці ($n = 123$) виявлено сильний позитивний зв'язок між uU_{mod} та uU_{mod24} ($\rho = 0,788$; $p < 0,0001$), а також помірні — між uU_{mod} і sU_{mod} ($\rho = 0,3$; $p = 0,00076$) та між uU_{mod24} і sU_{mod} ($\rho = 0,234$; $p = 0,0092$). У підвибірці пацієнтів із ХХН ($n = 91$) кореляції були ще сильнішими: $\rho = 0,86$ між uU_{mod} і uU_{mod24} , $\rho = 0,311$ між uU_{mod} і sU_{mod} , $\rho = 0,242$ між uU_{mod24} і sU_{mod} (табл. 3.1.2). Це підтверджує, що uU_{mod} може виступати достовірним сурогатним показником добової екскреції, а sU_{mod} має більш незалежний характер регуляції.

Окрему увагу приділено оцінці асоціацій між показниками U_{mod} профілю та клініко-демографічними змінними. Для цього було використано **χ^2 -критерій Пірсона** як основний статистичний метод аналізу зв'язку між категоріальними змінними. Абсолютні показники не виявили статистично значущих асоціацій із жодною з клінічних характеристик (усі $p > 0,05$), що дозволяє розглядати їх як відносно стабільні біомаркери, незалежні від статі, віку, анемії, ІЧ, нозології ХХН та вегетативного статусу. Однак при подальшій бінарній стратифікації (розподілі вибірки на дві групи за рівнем $uU_{mod} < 20$ мг/л та ≥ 20 мг/л) було виявлено статистично значущу асоціацію між нижчим рівнем uU_{mod} та підвищеним ІЧ ($\chi^2 = 4,31$; $p = 0,038$). Цей результат свідчить про наявність порогового ефекту, а не суперечність попередньому аналізу, *рис. 3.1.2. (Додаток А)*.

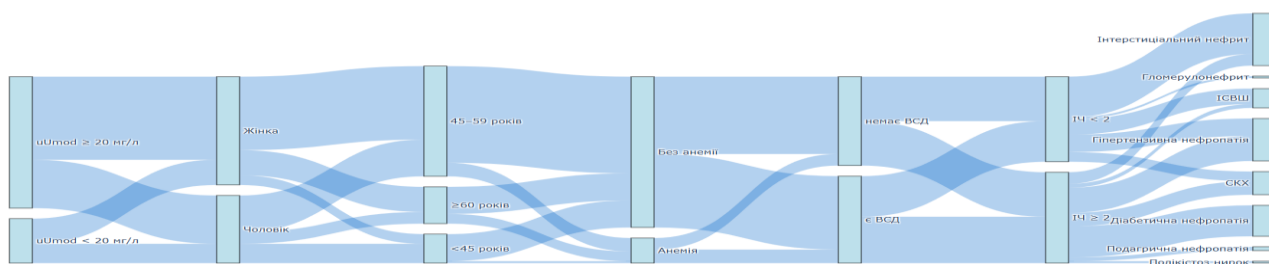


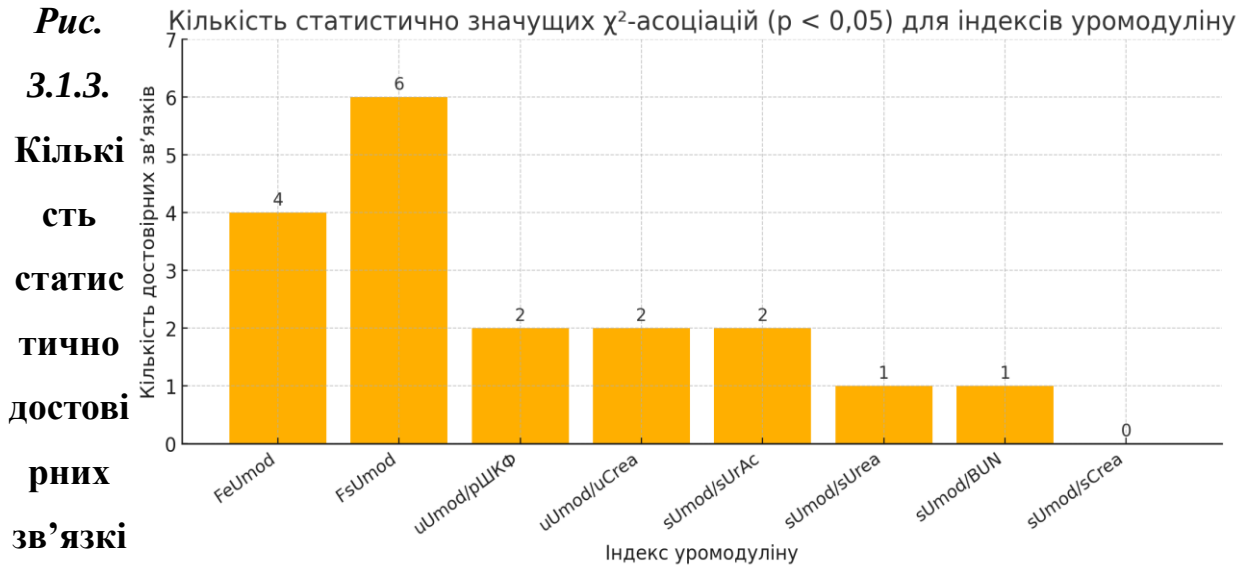
Рис. 3.1.2. Sankey-діаграма розподілу пацієнтів за рівнем uU_{mod} та подальшою стратифікацією за статтю, віком, анемією, вегетативним статусом, ІЧ й нозологією.

Примітка. Візуалізовано зв'язки між низьким рівнем uU_{mod} і ключовими клінічними характеристиками, зокрема $ІЧ \geq 2$.

Для оцінки асоціацій між похідними індексами уромодулінового профілю та клініко-демографічними змінними було використано χ^2 -критерій Пірсона. Вибір цього непараметричного методу зумовлений категоріальним характером порівнюваних змінних, а також відсутністю нормального розподілу в показниках (що підтверджено тестом Колмогорова–Смірнова).

Результати аналізу показали, що похідні індекси є значно чутливішими до клінічних факторів, ніж абсолютні показники U_{mod} профілю (рис. 3.1.3.).

- **FeUmod** мав статистично значущі асоціації зі статтю ($p = 0,00001$), віком ($p = 0,002$), нозологією ХХН ($p = 0,04$) та індексом коморбідності ($p = 0,02$).
- **FsUmod** був достовірно пов'язаний із віком ($p = 0,01$), анемією ($p = 0,009$), нозологією ХХН ($p = 0,0002$), індексом коморбідності ($p = 0,0006$), а також зі шкалами вегетативної дисфункції — Вейн ($p = 0,02$) та ІК ($p = 0,02$).
- **$uU_{mod}/uCrea$** мав статистично значущі зв'язки з віком ($p = 0,0008$) та індексом коморбідності ($p = 0,0005$).



в для кожного індексу Umod профілю.

Отримані результати свідчать, що похідні індекси Umod профілю, особливо FsUmod та FeUmod, мають вищу діагностичну чутливість до змін клініко-демографічного статусу пацієнтів, що робить їх потенційно більш інформативними маркерами для стратифікації ризику та оцінки індивідуальних особливостей перебігу ХХН.

Для виявлення індексів Umod профілю, найбільш чутливих до впливу клініко-демографічних факторів, було проведено χ^2 -аналіз зв'язків між терцильно категоризованими індексами та категоріальними факторами. Для візуалізації результатів побудовано теплову карту, де колірна інтенсивність відображає статистичну значущість зв'язку у $\log_{10}(p)$ (рис. 3.1.4.), а детальні значення наведено в табл. 3.1.3. (Додаток А)

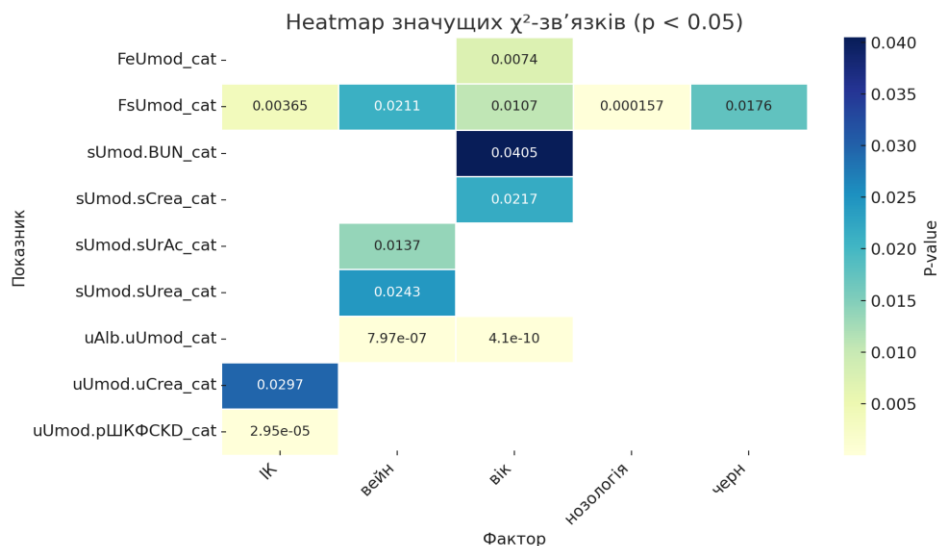


Рис. 3.1.4. Heatmap зв'язків між похідними індексами Umod та клініко-демографічними факторами.

Примітка. Відтінки синього кольору відповідають $\log_{10}(p)$ для статистично значущих асоціацій за χ^2 -тестом; інтенсивніший колір відповідає вищій статистичній значущості.

Для поглибленого аналізу структури достовірних асоціацій побудовано графову модель, яка демонструє взаємозв'язки між показниками Umod профілю та клінічними факторами на основі χ^2 -аналізу. Див. рис. 3.1.5.

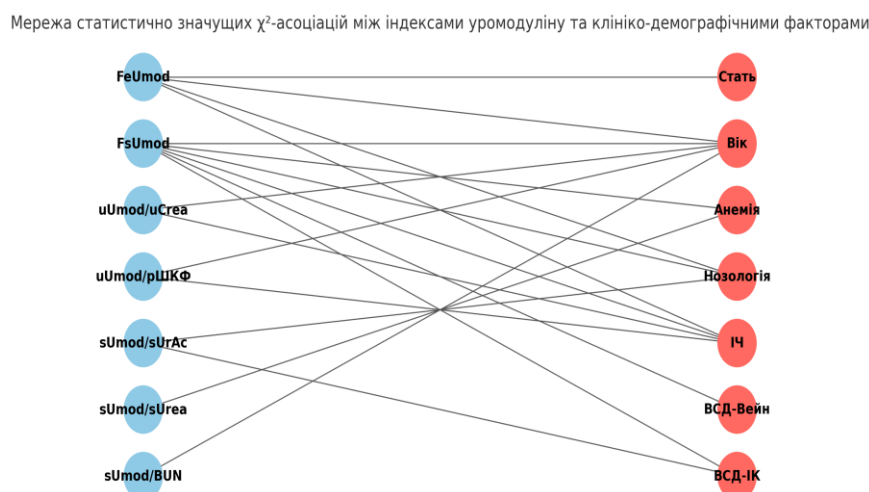


Рис. 3.1.5. Графова модель зв'язків між показниками Umod профілю та клініко-демографічними характеристиками.

Примітка. Червоні вузли — клінічні змінні, блакитні — похідні індекси Umod. Стрілки відображають достовірні асоціації за χ^2 -аналізом ($p < 0,05$).

Для наочності на рис. 3.1.3. подано кількість статистично достовірних зв'язків між кожним індексом Umod та клініко-демографічними факторами, отриманих за результатами χ^2 -аналізу. Найбільшу кількість достовірних асоціацій виявлено для FeUmod (4 зв'язки) та FsUmod (6 зв'язків), що підкреслює їхню аналітичну чутливість у клінічній практиці.

Додатково проведено ROC-аналіз і логістичне моделювання з використанням FeUmod та порогового показника $uUmod < 20$ мг/л. Серед трьох

абсолютних показників Umod профілю лише sUmod продемонстрував $AUC > 0,5$ ($AUC = 0,607$), що свідчить про помірну, але обмежену дискримінативну здатність. Натомість uUmod24 ($AUC = 0,417$) та uUmod ($AUC = 0,469$) не мали прогностичної цінності при стратифікації за індексом коморбідності (рис. 3.1.6.). Індeksi FeUmod ($AUC = 0,67$) і FsUmod ($AUC = 0,624$) мали кращі результати (рис. 3.1.7.). Побудована логістична модель з FeUmod ($\beta = 0,124$; $p < 0,0001$) і uUmod < 20 мг/л ($\beta = 1,27$; $p = 0,012$) мала $AUC = 0,732$, що підтверджує її прогностичну здатність, див. табл. 3.1.4. (Додаток А).

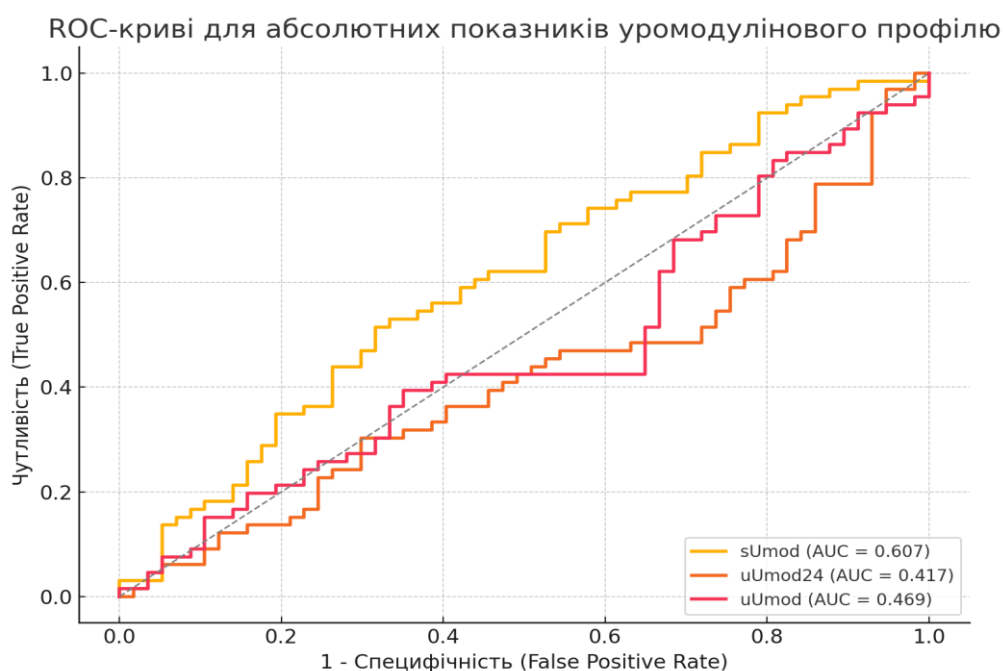


Рис. 3.1.6. ROC-криві для абсолютних показників Umod профілю щодо прогнозування високої коморбідності ($ГЧ \geq 2$).

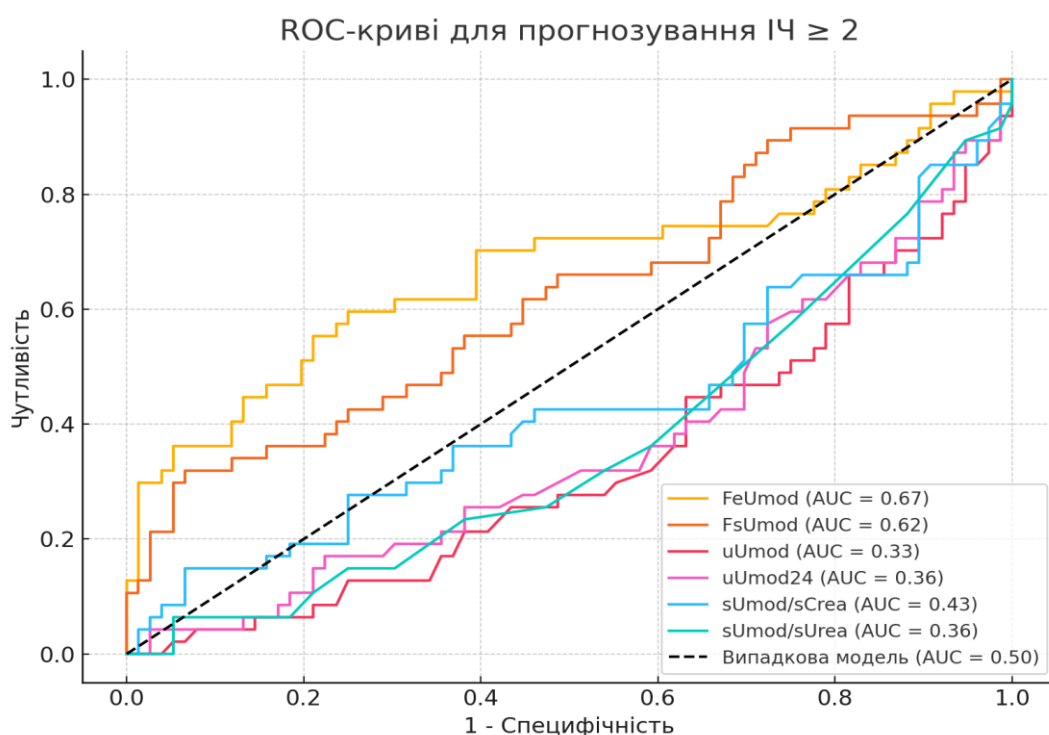


Рис. 3.1.7.
ROC-криві компонентів Umod профілю для прогнозування ІЧ ≥ 2

Висновки до пункту 3.1.

- Абсолютні показники Umod-профілю (uUmod, uUmod24, sUmod) продемонстрували між собою тісні кореляції, зокрема між uUmod і uUmod24 ($p = 0,788$; $p < 0,0001$), однак не мали достовірних асоціацій з основними клініко-демографічними чинниками за результатами χ^2 -аналізу (усі $p > 0,05$). Це свідчить про їхню стабільність і відносну незалежність від впливу таких змінних, як вік, стать, анемія, нозологія, ІЧ та вегетативний статус.
- Всі абсолютні показники мали асиметричний розподіл ($p < 0,001$ за тестом Колмогорова–Смірнова), що обґрунтовує застосування непараметричних методів аналізу.
- Незважаючи на відсутність лінійних асоціацій, стратифікація за рівнем uUmod виявила, що значення < 20 мг/л достовірно асоціюється з високим рівнем коморбідності (ІЧ ≥ 2 ; $\chi^2 = 4,31$; $p = 0,038$). Це свідчить про пороговий характер зв'язку та потенційну клінічну доцільність такого значення як стратифікаційного маркера.

- **Похідні індекси** виявили значно більшу аналітичну чутливість:
 - **FeUmod** — достовірно асоціювався зі статтю, анемією, віком та індексом Чарлсона ($p < 0,05$);
 - **FsUmod** — з віком, ІЧ, вегетативними шкалами (Вейн, ІК), нозологією;
 - **uUmod/uCrea** — з віком та ІЧ;
 - Додаткові значущі зв'язки були виявлені також для uUmod/eGFR, sUmod/sUrAc, sUmod/sCrea.
- Застосування терцильної категоризації дозволило виявити нелінійні патерни асоціацій, не зафіксовані традиційними статистичними методами, та підвищити чутливість до змін клінічного профілю.
- За даними ROC-аналізу:
 - **sUmod** мав $AUC = 0,607$ — помірна дискримінативна здатність;
 - **uUmod** і **uUmod24** — $AUC < 0,5$ (0,469 і 0,417 відповідно), що не дозволяє їх розглядати як маркери стратифікації за ІЧ;
 - **FeUmod** і **FsUmod** — $AUC = 0,67$ та $0,624$ відповідно — кращі характеристики, але обмежена прогностична цінність.
- Побудована **логістична модель** для прогнозування високого рівня коморбідності ($ІЧ \geq 2$), що включала FeUmod ($\beta = 0,124$; $p = 0,0004$) і uUmod < 20 мг/л ($\beta = 1,27$; $p = 0,012$), продемонструвала $AUC = 0,732$. Це свідчить про її помірну прогностичну точність і доцільність включення як похідного, так і абсолютного індикатора до скринінгових алгоритмів.
- Проведене дослідження показало, що серед абсолютних показників Umod-профілю найвищу прогностичну інформативність щодо високого індексу коморбідності ($ІЧ \geq 2$) мали FeUmod ($AUC = 0,67$) та FsUmod ($AUC = 0,624$), із високою специфічністю та помірною чутливістю. Інші показники (sUmod, uUmod, uUmod24) мали $AUC < 0,6$, що свідчить про нижчу прогностичну цінність.

- Таким чином, найбільш інформативними індексами виявились похідні, що враховують каналцеву секрецію (FeUmod) і фільтраційний компонент (FsUmod). Ці індекси можуть слугувати чутливими маркерами стратифікації пацієнтів з підвищеним ризиком прогресування ХХН навіть на ранніх стадіях. Отримані результати стали підґрунтям для подальшого моделювання і кластеризації, реалізованих у наступних розділах.

3.2. Зв'язок Umod профілю з функціональними показниками та ультразвуковими даними нирок

У межах другого етапу дослідження проаналізовано взаємозв'язки між показниками Umod профілю та функціональним і морфологічним станом нирок у пацієнтів із ХХН 1–3 стадії. Метою було визначити, які з абсолютних (sUmod, uUmod, uUmod24) та похідних індексів (FeUmod, FsUmod, uUmod/uCrea, sUmod/sCrea, тощо) є найчутливішими до ранніх змін нефрональної функції.

З огляду на доведену у попередніх дослідженнях чутливість знижених значень uUmod до тубулярного ушкодження, проведено стратифікацію вибірки за рівнем uUmod з пороговим значенням 20 мг/л. Таким чином, усі учасники (n = 123) були поділені на дві групи:

- Група 1: uUmod < 20 мг/л (n = 26) — умовно низька тубулярна секреція;
- Група 2: uUmod ≥ 20 мг/л (n = 97) — нормальний або підвищений рівень.

Цей поділ дозволив оцінити вплив Umod-показників на:

- лабораторні маркери (sUrea, Crea, BUN, eGFR, sUrAc, uCrea, uAlb та індекси їх співвідношень);
- ультразвукові характеристики нирок (розміри, об'єм, маса, товщина паренхіми, кровотік, індекс резистентності тощо).

Застосовано комплекс статистичних методів:

4. тест Шапіро–Вілکا / Колмогорова–Смірнова — для оцінки нормальності розподілу;
5. U-критерій Манна–Уїтні або t-тест — для міжгрупового порівняння;

6. кореляційний аналіз (Спірмена / Пірсона);
7. ROC-аналіз — для окремих індексів;
8. графічні методи — гістограми, boxplot-діаграми, теплові карти (див. Додаток А).

У таблицях 3.2.1–3.2.4 (див. Додаток А) наведено описові статистичні характеристики обох груп за абсолютними та похідними показниками Umod профілю і функції нирок.

3.2.1. Кореляція Umod профілю з лабораторними показниками функції нирок

На цьому етапі було проаналізовано, наскільки показники Umod профілю, зокрема похідні індекси, відображають функціональний стан нирок, представлений класичними біохімічними маркерами. Кореляційний аналіз проводився окремо в кожній із двох груп — із низьким ($uUmod < 20$ мг/л) та нормальним/високим ($uUmod \geq 20$ мг/л) рівнем $uUmod$. Такий підхід дав змогу виявити диференційовані патофізіологічні патерни залежно від початкового статусу тубулярної секреції.

У цій підгрупі встановлено численні статистично значущі зв'язки, див. табл. 3.2.1.1. (Додаток А), зокрема:

- **FeUmod** мав помірні позитивні кореляції з рівнями **sUrea**, **sCrea** та **BUN**, а також зворотні — з усіма формулами рШКФ ($r = -0,54$ для СКД-EPI, $-0,53$ для MDRD, $-0,45$ для C-G), що свідчить про зростання каналцевого навантаження на тлі зниження фільтраційної функції.
- **sUmod/BUN** і **sUmod/sUrea** мали негативні кореляції з азотемічними показниками (BUN, sUrea) та позитивні — з рШКФ (до $r = 0,73$), що підтверджує їхню прогностичну інформативність щодо збереженості нефронного резерву.
- **uUmod/uCrea** продемонстрував негативні зв'язки з рШКФ ($r = -0,62$, $-0,59$, $-0,57$) та позитивні з **BUN** і **sUrea** ($r = 0,51$), відображаючи функціональні зміни навіть за відсутності маніфестних клінічних проявів.

- Найбільш показовим виявився індекс **FsUmod**, який мав сильну позитивну кореляцію з **альбумінурією** ($r = 0,73$). Це може свідчити про активацію компенсаторної тубулярної секреції у відповідь на втрати білка або порушення функції клубочків.

Таким чином, саме **похідні індекси**, які включають відношення Umod до азотемічних або фільтраційних маркерів, виявили високу чутливість до функціональних змін нирок навіть у межах субклінічного ураження.

Аналіз у групі з рівнем $uUmod \geq 20$ мг/л ($n = 97$)

У другій групі також встановлено достовірні, хоч і менш виражені кореляції, див. табл. 3.2.1.2. (Додаток А) :

5. **FeUmod** мав **стійкий негативний зв'язок** з **pШКФ** (до $-0,78$), а також **позитивні кореляції** з BUN, sUrea та sUtAc. Це свідчить про його роль як показника навантаження на тубулярну секрецію при збереженій фільтрації.
6. Індекси **sUmod/sCrea**, **sUmod/BUN**, **sUmod/sUrea** демонстрували зворотні кореляції з азотемією, що вказує на зниження сироваткового Umod за умов послаблення функціональної здатності нефронів.
7. Високі значення **uUmod/uCrea** асоціювались з нижчими значеннями pШКФ, тоді як їхнє зниження супроводжувалося зростанням концентрації sUrea, Crea та BUN.
8. Індекс **FsUmod**, хоча й мав меншу силу зв'язку, залишався статистично значущим, що підтверджує його потенціал як чутливого біомаркера каналцевої секреції.

Узагальнення

Проведений аналіз підтвердив, що **похідні індекси Umod профілю**, які враховують відношення до фільтраційних або азотемічних параметрів, є значно більш інформативними для оцінки функціонального стану нирок, ніж абсолютні значення. Зокрема, **FeUmod**, **FsUmod**, **uUmod/uCrea** та **sUmod/sCrea** можуть вважатися ранніми біомаркерами дисфункції, особливо в пацієнтів зі зниженою секрецією Umod. При цьому сила кореляцій була вищою в групі з $uUmod < 20$

мг/л, що вказує на більшу чутливість цих індексів у разі тубулоінтерстиційного ураження.

3.2.2. Зв'язок Umod профілю з даними УЗД нирок

Аналіз у групі з низьким рівнем uUmod (n = 26)

У пацієнтів із пригніченою тубулярною секрецією uUmod (< 20 мг/л) виявлено низку статистично значущих кореляцій між Umod індексами та ультразвуковими показниками нирок, *див. табл. 3.2.2.1. (Додаток А)*. Найбільш інформативними виявилися індекси, які включають співвідношення Umod до показників фільтрації або азотемії.

4. Індекс **FeUmod** мав **помірний негативний зв'язок із показниками кровотоку**, зокрема зі швидкістю пікової систолічної течії (**Vps**) і кінцевої діастолічної течії (**Ved**) у правій нирці ($r = -0,56$ та $-0,47$ відповідно) і в лівій нирці ($r = -0,46$ та $-0,43$ відповідно). Це може свідчити про порушення гломерулярно-канальцевої координації у хворих зі зниженою секрецією Umod.
5. Співвідношення **uUmod/pШКФ** також демонструвало **негативну кореляцію з товщиною паренхіми** нирок ($r = -0,42$ справа, $-0,4$ зліва), що підтверджує клінічну асоціацію між функціональними втратами та морфологічними змінами.
6. Індeksi **sUmod/sUrea** та **sUmod/BUN** показали **помірні позитивні зв'язки з товщиною паренхіми** ($r = 0,39-0,40$) та **показниками систолічного кровотоку** ($Vps = 0,46$). Ці зв'язки можуть бути відображенням збереженого морфологічного субстрату на фоні відносної компенсації фільтраційної функції.
7. Відношення **uAlb/uUmod** виявило **позитивний зв'язок з товщиною синуса та об'ємом синуса** правої нирки ($r = 0,43$ і $0,41$ відповідно), що може вказувати на компенсаторні морфоструктурні адаптації при втраті білка з сечею.

Таким чином, у пацієнтів із низьким **uUmod** ультразвукові зміни були статистично пов'язані переважно з індексами **FeUmod**, **uUmod/pШКФ**, **sUmod/BUN** та **sUmod/sUrea**, які інтегрують інформацію про взаємозв'язок між каналцевою секрецією та морфофункціональним станом нирок. Це дозволяє вважати ці індекси чутливими до ранніх морфологічних проявів тубулярної дисфункції.

Аналіз у групі з рівнем $\text{uUmod} \geq 20$ мг/л ($n = 97$)

У другій підгрупі, що характеризується відносно збереженою тубулярною секрецією **uUmod**, виявлено меншу кількість кореляцій між індексами **Umod** профілю та ультразвуковими параметрами. Проте, навіть за умов нормального рівня **uUmod**, деякі індекси демонстрували **статистично значущі, хоча й слабші зв'язки** з морфологічними або гемодинамічними характеристиками нирок, див. табл. 3.2.2.2. (Додаток А).

- Індекс **FeUmod** мав **негативні кореляції з товщиною паренхіми нирок** з обох боків ($r = -0,36 \dots -0,37$), що може свідчити про тісний зв'язок між функціональним навантаженням на тубули і ступенем морфологічної збереженості нефронів. Водночас **FeUmod позитивно корелював з товщиною ниркового синуса** ($r = 0,2-0,29$), що може відображати розширення інтерстицію на тлі початкової перебудови тканин.
- Індекс **FsUmod** мав **зворотні кореляції з об'ємом паренхіми, товщиною нирки, масою органа та структурним індексом** ($r = -0,28 \dots -0,32$), що також підтверджує його чутливість до морфофункціональних змін навіть у межах нормального фону.
- Показник **sUmod/sCrea** демонстрував найбільш стабільні негативні зв'язки з об'ємом, товщиною і масою нирки (наприклад, $r = -0,36$ з шириною лівої нирки, $r = -0,29$ з об'ємом синуса), а також із загальним об'ємом паренхіми, що може вказувати на поступову втрату резерву секреції.

- Індекс **uUmod/uCrea** мав **негативні кореляції** з довжиною, шириною і товщиною правої нирки ($r = -0,21...-0,23$), а також із показниками гемодинаміки — з Ved ($r = -0,31...-0,33$) та S/D ($r = -0,23...-0,24$). Навпаки, відзначено позитивні зв'язки з індексом резистентності ($r = 0,23$), що може опосередковано вказувати на ранні прояви судинної ригідності.

У цій підгрупі було підтверджено, що навіть у клінічно «благополучних» пацієнтів похідні індекси Umod профілю (особливо FeUmod, FsUmod, sUmod/sCrea) залишаються чутливими до мінімальних змін у структурі та гемодинаміці нирок, і можуть виступати як **ранні маркери прихованих морфофункціональних перебудов**.

Узагальнення

Результати кореляційного аналізу в обох групах показали, що у пацієнтів зі зниженим рівнем uUmod ($uUmod < 20$ мг/л) ультразвукові зміни були більш вираженими та тісніше пов'язаними з функціональними індексами, ніж у групі з нормальним рівнем секреції. Зокрема, індекси **FeUmod, uUmod/pШКФ, sUmod/BUN і sUmod/sUrea** виявили високу чутливість до структурних змін, таких як зменшення товщини паренхіми, зниження об'єму нирки, зменшення Ved та зростання індексу резистентності.

У групі з **відносно збереженою екскрецією uUmod ($uUmod \geq 20$ мг/л)** також спостерігалися значущі зв'язки між похідними індексами (FeUmod, FsUmod, sUmod/sCrea) і морфометричними характеристиками нирок, але вони були менш вираженими. Це свідчить про **високу прогностичну інформативність саме похідних індексів Umod**, які можуть використовуватись як непрямі маркери ремоделювання ниркової тканини ще до появи клінічно значущих змін фільтраційної функції.

Таким чином, **структурно-функціональна інтеграція Umod профілю з УЗД-показниками** дозволяє глибше охарактеризувати фенотип ниркової дисфункції, з урахуванням як біохімічних, так і морфологічних змін. Показники **FeUmod, FsUmod, uUmod/pШКФ і sUmod/sCrea** заслуговують на подальше

дослідження як потенційні **маркерні інструменти для стратифікації ризику прогресування ХХН.**

3.2.3. Діагностична інформативність індексу FsUmod на ранніх стадіях ХХН

У попередніх підпунктах було показано, що похідні індекси Umod профілю є чутливими до функціональних і морфологічних змін у нирках, навіть за збереженого рівня клубочкової фільтрації. Особливу увагу привернув індекс **FsUmod**, який відображає комплексну відповідь тубулярного і гломерулярного відділів нефрону.

З клінічної точки зору, особливий інтерес становить **ХХН 1 стадія (G1)**, на якій рШКФ залишається в межах норми (≥ 90 мл/хв/1,73 м²), а класичні показники — sCrea, sUrea — не демонструють відхилень. Проте саме на цій стадії можуть розвиватися **перші субклінічні прояви тубулярної дисфункції**, які залишаються поза межами стандартного лабораторного контролю. Виявлення таких змін має критичне значення для ранньої діагностики, стратифікації ризику та своєчасного втручання.

З огляду на це, було проведено окремий комплексний аналіз інформативності FsUmod саме в підгрупі пацієнтів із ХХН G1, включаючи міжгрупове порівняння, ROC-аналіз, кореляції з біомаркерами та багатофакторне логістичне моделювання.

Порівняльний аналіз (критерій Крускала–Уолліса):

За результатами порівняння показників FsUmod між групами ХХН різних стадій і контрольною групою виявлено високозначущі статистичні відмінності ($p < 0,001$). Зокрема, FsUmod виявився найнижчим саме у групі ХХН 1 стадії ($0,008 \pm 0,012$) порівняно з контролем ($0,022 \pm 0,009$), що свідчить про раннє зниження секреторної функції нефрону до клінічно значущих змін інших маркерів. *Див. табл. 3.2.3.1.*

Таблиця 3.2.3.1

Статистичний аналіз FsUmod між групами

Порівняння	U-stat	p-value (uncorrected)	p-value (Bonferroni corrected)
G1 vs G2	485	0,0066	0,039
G1 vs G3	81	0,0028	0,017
G1 vs Контроль	109	3,99e-08	2,39e-07
G2 vs G3	201	0,153	0,916
G2 vs Контроль	440	0,0027	0,016
G3 vs Контроль	198	0,88	1

ROC-аналіз FsUmod:

ROC-аналіз підтвердив клінічну цінність FsUmod як діагностичного маркера ХХН 1 стадії (AUC = 0,103). Це значення нижче 0,5 вказує на зворотну залежність: чим нижчий FsUmod, тим вища ймовірність наявності ХХН 1 стадії. Оптимальне порогове значення FsUmod становило 0,064, що забезпечує максимальну чутливість і специфічність для раннього виявлення патології. Див. *рис. 3.2.3.1.*

ROC-аналіз FsUmod для диференціації ХХН 1 стадії від контролю

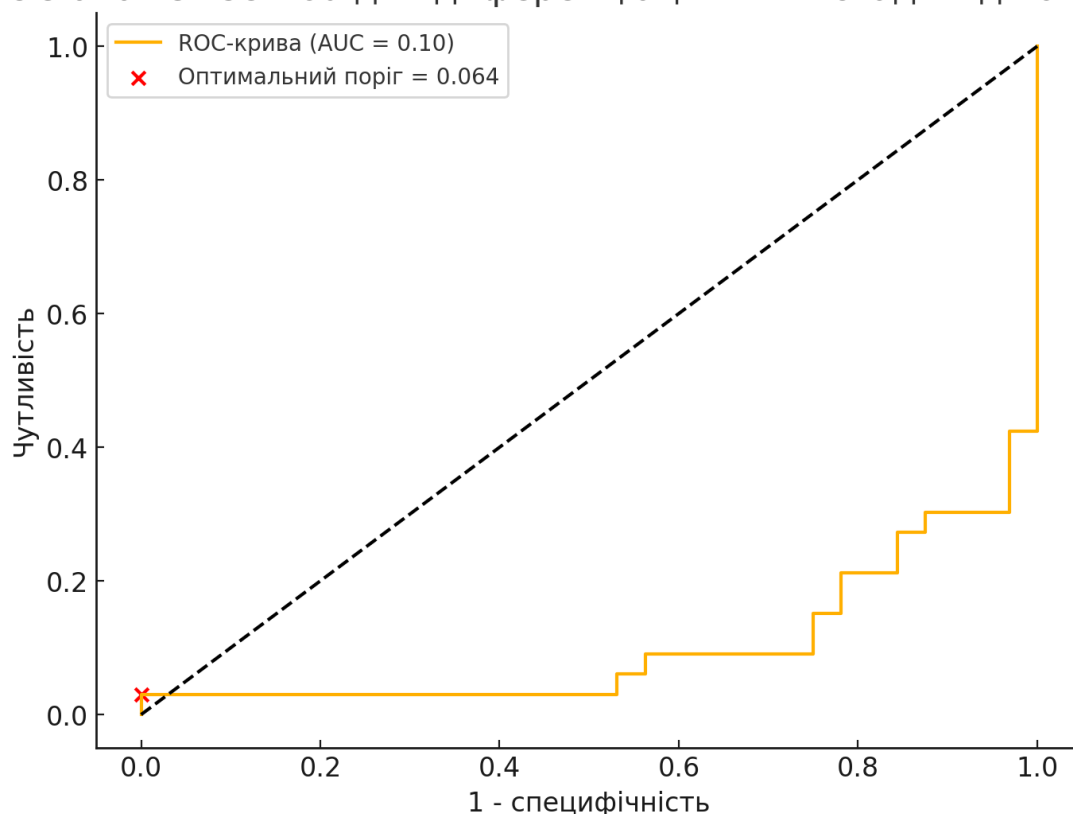


Рис. 3.2.3.1. ROC-аналіз FsUmod для диференціації ХХН 1 стадії від групи контролю

Кореляційний аналіз (коефіцієнт Спірмена):

FsUmod продемонстрував статистично значущі кореляції з класичними біомаркерами ХХН:

1. помірна позитивна кореляція з альбумінурією (ACR; $r = 0,508$, $p < 0,001$);
2. слабка негативна кореляція з рШКФ ($r = -0,387$, $p < 0,001$);
3. слабка позитивна кореляція з креатиніном крові ($r = 0,247$, $p = 0,019$).

Ці результати підтверджують, що FsUmod пов'язаний із класичними ознаками ХХН, але водночас відображає ранні, ще субклінічні порушення функції нефрону. Див. табл. 3.2.3.2

Таблиця 3.2.3.2.

Кореляційна матриця (Spearman) FsUmod та маркери ХХН

№	Показники	FsUmod	рШКФ	ACR	sCrea

				(альбумінурія)	(креатинін)
1	2	3	4	5	6
1	FsUmod	1	-0,387 *	0,508	0,247 *
2	pШКФ	-0,387 *	1	-0,677	-0,710
3	ACR	0,508	-0,677	1	0,366
4	sCrea	0,247 *	-0,710	0,366	1

Примітка. * $p > 0,05$.

Логістична регресія:

Проведений багатофакторний аналіз підтвердив, що знижений FsUmod є незалежним предиктором ХХН 1 стадії (OR негативний, $p=0,025$), поряд із рівнем альбумінурії (OR позитивний, $p=0,008$) і старшим віком пацієнтів (OR позитивний, $p=0,013$). Отримана модель має високу прогностичну точність (Pseudo R^2 за McFadden = 0,745), що підтверджує її практичну ефективність для ранньої діагностики ХХН. Див. табл. 3.2.3.3.

Таблиця 3.2.3.3

Результати логістичної регресії для диференціації ХХНГ1 від групи контролю

№	Фактор	Коефіцієнт	p-value	Значущість
1	2	3	4	5
1	FsUmod	-318,86	0,0253	значущий
2	FeUmod	-0,05	0,8624	незначущий
3	uAlb/uCrea (ACR)	1,82	0.0076	значущий

4	Вік	0,22	0.0134	значущий
5	Стать	0,69	0.5987	незначущий
6	ІМТ	0,09	0.4180	незначущий

Висновок:

Отримані результати чітко свідчать, що індекс FsUmod є ефективним та високочутливим маркером ранньої тубулярної дисфункції, яка передуює появі класичних біохімічних маркерів ХХН. Це відкриває нові перспективи для ранньої діагностики, активного моніторингу та своєчасного призначення ренопротективної терапії у пацієнтів із початковими проявами ХХН.

3.3. Висновки до розділу

Отримані результати демонструють, що абсолютні показники Umod профілю (sUmod, uUmod, uUmod24) мають сильні внутрішні кореляційні зв'язки (особливо між uUmod і uUmod24: $\rho = 0,788$; $p < 0,0001$), однак вони не асоціюються з демографічними або клінічними характеристиками (χ^2 -тест; $p > 0,05$). Така стабільність відображає їхню відносну незалежність від індивідуальних змінних. Подібну тенденцію описали Golob Jančič та співавт., які показали, що рівень uUmod та сироватці знижується з прогресуванням ХХН, але не корелює з віком або статтю у дітей і молодих дорослих [24].

У нашому дослідженні розподіл абсолютних значень мав відхилення від нормальності (за критерієм Шапіро–Вілка і Колмогорова–Смірнова), що обґрунтувало застосування непараметричних методів. Подібний підхід використовувався у дослідженні Vonbrunn et al., де також було показано асиметричний розподіл sUmod в пацієнтів з ішемічним ураженням нирок [44].

Похідні індекси, зокрема FeUmod, FsUmod, uUmod/uCrea, sUmod/sCrea, uUmod/pШКФ, виявили статистично значущі зв'язки з ключовими маркерами

функції нирок (sUrea, Crea, BUN, pШКФ), особливо в групі з низьким рівнем uUmod. Це узгоджується з висновками Degenaar et al., які зазначають, що похідні тубулоінтерстиційні біомаркери мають кращу прогностичну цінність порівняно з абсолютними концентраціями при субклінічному ураженні нирок [9].

Зв'язки похідних індексів Umod профілю з УЗ-параметрами нирок підтверджують важливу роль тубулоінтерстиційного сегмента в ранньому ремоделюванні ниркової тканини. Найвищу чутливість до змін мали FeUmod, FsUmod, sUmod/sCrea та uUmod/pШКФ, що дозволяє розглядати їх як потенційні морфофункціональні маркери. McDonnell et al. [76] підкреслили роль таких похідних співвідношень у контексті персоналізованої оцінки прогресування ХХН.

Таким чином, наші результати узгоджуються з даними сучасної літератури й підсилюють переконання в тому, що похідні індекси Umod профілю, особливо FeUmod, FsUmod, sUmod/sCrea та uUmod/pШКФ, мають перспективу як ранні, чутливі та інформативні біомаркери тубулярної дисфункції, з потенційним застосуванням для стратифікації ризику у пацієнтів з додіалізною ХХН.

Додатково, за допомогою ROC-аналізу було оцінено дискримінативну здатність ключових показників Umod-профілю щодо виявлення пацієнтів із високим індексом Чарлсона. Найвищі AUC отримано для FeUmod (0,67) і FsUmod (0,624), що підтверджує їх пріоритетну роль у ранній ідентифікації ризику. Ці результати слугували основою для побудови логістичних моделей та стратифікаційного кластерного аналізу, поданих у розділі 6.

Результати досліджень, які представлені в розділі 4 опубліковані в:

1. Денова Л.Д. Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок. Нирки. 2021; 4(10):71-77. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898>.
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 chronic kidney disease. *Kidneys*. 2022; 2(11):7-20. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363>.
3. Denova LD, Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis CKD, taking into account the index of comorbidity. Theses of the scientific and practical conference with international participation "Actual issues nephrology, dialysis and transplantation — World Kidney Day in Ukraine 2024: expanding equitable access to nephrology care and optimal treatment practices" (March 14–15, 2024, Kyiv, Ukraine). *Kidneys*. 2024; 1(13):96. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.446> [In Ukrainian]. URL: <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/446>.
 4. Денова Л.Д., Кушніренко С.В. Дослідження зв'язку рівнів уромодуліну з нормальними значеннями sU_тAc. Сімейна медицина. Європейські практики. 2025; 1(111): 83-94. doi: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2025.324244>.
 5. Денова Л.Д., Джаббарлі І. Нирки: уромодулін і гіперурикемія. *Нирки*. 2025; 1(14):. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(79\).2023.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08).

РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ОЦІНКА ВПЛИВУ ОЖИРІННЯ НА UMOD ПРОФІЛЬ, ОЦІНКА ВПЛИВУ HU_r НА UMOD ПРОФІЛЬ

4.1. Дослідження показників ліпідного обміну

Порушення ліпідного обміну є ключовим компонентом метаболічного синдрому та чинником ризику як СС, так і ниркових ускладнень. У пацієнтів з ХХН 1–3 стадії такі зміни можуть проявлятися ще до появи клінічно вираженої нефропатії, що підкреслює важливість раннього виявлення дисліпідемії у цій когорті хворих [61].

Метою даного підпункту є дослідження особливостей ліпідного обміну залежно від рівня uUmod, який використано як маркер функціонального стану дистального тубулярного апарату.

Для аналізу вся вибірка пацієнтів із ХХН (n = 123) була стратифікована на дві підгрупи відповідно до концентрації Umod в ранковій сечі:

- **група 1:** ≥ 20 нг/мл (n = 98),
- **група 2:** < 20 нг/мл (n = 25).

Оцінювалися такі показники ліпідного профілю: загальний sChol, HDL, LDL, VLDL, sTrig, а також розрахункові індекси: AI, TyG, LAP. Індекс TyG застосовувався як непрямий маркер інсулінорезистентності.

Перевірку нормальності розподілу здійснювали за допомогою тестів Шапіро–Вілка та Колмогорова–Смірнова. Для змінних з нормальним розподілом використовували t-тест Велча, а для показників з порушеним розподілом – U-критерій Манна–Уїтні.

У більшості випадків не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами, стратифікованими за рівнем uUmod. Зокрема, рівні sChol ($6,20 \pm 1,23$ проти $5,70 \pm 1,17$ ммоль/л; $p = 0,072$), LDL ($4,34 \pm 1,15$ проти $3,85 \pm 1,13$ ммоль/л; $p = 0,061$), HDL ($1,05 \pm 0,21$ проти $1,07 \pm 0,17$ ммоль/л; $p = 0,744$), AI ($5,10 \pm 1,65$ проти $4,53 \pm 1,64$; $p = 0,127$), sTrig ($1,75 \pm 0,20$ проти $1,70$

$\pm 0,29$ ммоль/л; $p = 0,288$) та VLDL ($0,81 \pm 0,09$ проти $0,78 \pm 0,13$ ммоль/л; $p = 0,290$) не продемонстрували достовірної різниці.

Єдиним показником, що виявив статистично значущу різницю між підгрупами, став індекс TyG: його значення у пацієнтів з низьким рівнем uUmod становило **$4,84 \pm 0,14$** , у пацієнтів з нормальним або високим рівнем — **$4,77 \pm 0,15$** ($p = 0,017$). Див. рис. 4.1.1. (додаток А). Це може свідчити про потенційний зв'язок між інсулінорезистентністю та зниженою тубулярною секрецією Umod.

З метою оцінки діагностичної інформативності показників ліпідного обміну щодо виявлення пацієнтів із низьким рівнем uUmod (< 20 нг/мл) проведено ROC-аналіз (табл. 4.1.1, рис. 4.1.1–4.1.3. (Додаток А)). Найбільшу площу під кривою (AUC) показав індекс TyG — 0,648 (оптимальний поріг = 4,775; чутливість = 55,7%; специфічність = 76,9%), що відповідає помірному рівню діагностичної здатності. Індекс AI мав AUC = 0,611 при високій специфічності (96,2%) і низькій чутливості (29,9%), що дозволяє розглядати його як потенційний ексклюзивний предиктор. Рівень sTrig показав AUC = 0,564, що межує зі значенням випадкової класифікації.

Інші показники, включаючи VLDL (AUC = 0,562), LDL (0,628), LAP (0,533), CMI (0,545), ABSI (0,560), BRI (0,532), WHtR (0,472), продемонстрували низьку інформативність. Зокрема, WHtR мав AUC нижче 0,5, що свідчить про гіршу класифікацію, ніж випадкове вгадування.

Таким чином, серед усіх досліджених параметрів ліпідного обміну лише індекс TyG показав прийнятну дискримінаційну здатність для стратифікації пацієнтів за рівнем тубулярної функції. Це дозволяє розглядати TyG як потенційний маркер метаболічно зумовленої тубулоінтерстиціальної дисфункції. Даний зв'язок потребує подальшого вивчення із залученням багатобактерних моделей, що буде реалізовано в наступних підпунктах.

Таблиця 4.1.1.

Результати ROC-аналізу показників ліпідного обміну

№	Показник	AUC	Поріг	Чутливість	Специфічність
1	2	3	4	5	6
1	TyG	0,648	4,775	55,7%	76,9%
2	AI	0,611	3,285	29,9%	96,2%
3	sTrig	0,564	1,685	34%	84,6%
4	VLDL	0,562	0,775	34%	84,6%
5	LDL	0,628	4,76	83,5%	42,3%
6	LAP	0,533	38,17	55,7%	57,7%
7	CMI	0,545	0,705	37,1%	76,9%
8	ABSI	0,56	0,068	57,7%	57,7%
9	BRI	0,532	3,995	84,5%	26,9%
10	WHtR	0,472	0,585	7,2%	96,2%

4.2. Дослідження зв'язку Umod профілю та надмірної ваги/ожиріння

Ожиріння розглядається не лише як фактор ризику розвитку ХХН, а й як незалежний патофізіологічний механізм, що сприяє ушкодженню канальцевого апарату нирок. Це ушкодження може реалізовуватись через механізми ліпотоксичності, ОС та хронічного метаболічного навантаження [17, 19, 61]. Враховуючи важливість Umod як маркера функціонального стану дистальних канальців, у даному підпункті проаналізовано взаємозв'язок між показниками Umod профілю та ІМТ.

Для поглибленого аналізу впливу ІМТ на Umod профіль було здійснено стратифікацію вибірки на три групи: пацієнти з нормальною масою тіла ($ІМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), із надмірною масою тіла ($ІМТ 25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) та з ожирінням ($ІМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$). У пацієнтів з ожирінням спостерігалось зниження рівня sUmod у порівнянні з групою пацієнтів із нормальною масою тіла. За даними тесту Крускала–Уолліса встановлено статистично значущу різницю між групами ($p =$

0,0227), що підтверджено пост-хок аналізом Dunn's test: достовірна різниця між групами 1 та 3 ($p = 0,040$). Обчислений коефіцієнт $\eta^2 = 0,046$ свідчив про невеликий, але суттєвий ефект групи ІМТ на рівень sUmod. Див. табл. 4.2.1., 4.2.2.

Таблиця 4.2.1.

Рівень sUmod у групах за ІМТ

№	Група ІМТ	Медіана [IQR], нг/мл
1	2	3
1	< 25 кг/м ²	47,5 [44,6–48,8]
2	25–29,9 кг/м ²	47,7 [46,3–50,9]
3	≥ 30 кг/м ²	49,4 [47,6–53,9]

Примітка. За даними Крускала–Уолліса, $p = 0,0227$. Пост-хок Dunn's test виявив достовірну різницю між групами < 25 та ≥ 30 кг/м² ($p = 0,040$).

Таблиця 4.2.2.

Результати пост-хок аналізу Dunn's test для рівня sUmod у групах ІМТ

№	Порівняння груп	Z-статистика	p (без корекції)	p (Bonferroni)	Висновок
1	2	3	4	5	6
1	1 vs 2	–0,90	0,37	1,000	Немає
2	1 vs 3	–2,48	0,013	0,04	Достовірна
3	2 vs 3	–2,14	0,032	0,096	Не достовірна

Примітка. Статистично значущою вважалася $p < 0,05$ після поправки Бонфероні.

Проведений ROC-аналіз дозволив оцінити діагностичну здатність sUmod для стратифікації пацієнтів із ожирінням. Значення площі під кривою (AUC = 0,642) свідчить про помірну чутливість та специфічність цього показника як

потенційного маркера метаболічного навантаження, асоційованого з ожирінням (рис. 4.2.1. (Додаток А)).

У моделі множинної лінійної регресії було виявлено достовірну незалежну асоціацію рівня sUmod із ІМТ ($\beta = 0,31$; $p = 0,027$) та екстернальним типом харчової поведінки за шкалою DEBQ ($\beta = -1,98$; $p = 0,033$). Незважаючи на статистичну значущість моделі ($p = 0,019$), її пояснювальна здатність залишалася низькою ($R^2 = 0,064$), що свідчить про участь додаткових клініко-біохімічних факторів, не включених до регресійного рівняння (рис. 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4. (Додаток А), табл. 4.2.3.).

Таблиця 4.2.3.

Результати моделі множинної лінійної регресії: sUmod ~ ІМТ + DEBQ_Екс

№	Параметр	β (Estimate)	p-value	Інтерпретація
1	2	3	4	5
1	Intercept	47,19	<0,001	Базовий рівень при ІМТ = 0, DEBQ = 0
2	ІМТ	0,31	0,027	Достовірна позитивна асоціація
3	DEBQ_Екс	-1,98	0,033	Достовірна негативна асоціація
4	R^2 моделі	-	0,064	Низька пояснювальна здатність
5	p моделі	-	0,019	Статистично значуща модель

Аналіз за допомогою кластеризації методом k-means, із використанням показників sUmod та співвідношення uUmod/sUmod, дозволив виокремити три фенотипові підтипи пацієнтів. Перший кластер характеризувався низькими значеннями обох показників і, ймовірно, відображає виснаження секреторного потенціалу нефронів. Другий кластер мав високий uUmod/sUmod при середньому рівні sUmod, що може інтерпретуватись як активація компенсаторної тубулярної секреції. Третій кластер демонстрував найвищі рівні sUmod, що є ознакою збереженої функції каналцевого апарату (рис. 4.2.5. (Додаток А)).

Особливий інтерес становила підгрупа пацієнтів із надмірною масою тіла (ІМТ 25–29,9 кг/м²), у яких виявлено помірний зворотний кореляційний зв'язок між sUmod та шкалою екстернального харчування DEBQ ($r = -0,284$; $p = 0,041$), що представлено на *рис. 4.2.3. (Додаток А)*. Така асоціація не була виявлена у групах з нормальною масою тіла або ожирінням, що може свідчити про наявність критичного порогу метаболічної дестабілізації, за якого змінюється взаємозв'язок між поведінковими особливостями харчування і тубулярною функцією.

Таким чином, рівень sUmod асоціюється з ІМТ як у біваріантному, так і в багатofакторному аналізі. Umod демонструє потенціал як ранній нефромаркер метаболічного навантаження. ІМТ достовірно впливає на рівень sUmod, що підтверджено як біваріантним аналізом, так і регресійною моделлю. Отримані дані підкреслюють важливість метаболічної оцінки при інтерпретації Umod профілю та відкривають перспективи його використання для стратифікації ризику у пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням.

4.3. Особливості Umod профілю у пацієнтів із нормоурикемією (sUrAc < 360 мкмоль/л)

Нормальні рівні sUrAc зазвичай не викликають клінічного занепокоєння у нефрологічній практиці. Проте сучасні дослідження свідчать, що навіть у межах референтних значень, sUrAc може спричиняти оксидативне та метаболічне навантаження на каналцевий апарат, зокрема на TAL, де синтезується Umod [17, 75, 86]. Активність урат-транспортерів URAT1 та GLUT9 зберігається і при sUrAc < 360 мкмоль/л, що може впливати на транспорт натрію та секрецію Umod [67, 94]. Umod виконує не лише функцію антимікробного білка, а й слугує чутливим маркером цілісності каналцевого епітелію та реакції на субклінічне метаболічне порушення [16, 21, 73, 84].

Дослідження пацієнтів із нормоурикемією є необхідним, щоб краще зрозуміти характер і масштаб змін, що виникають при HUr (розглянуто у пункті 4.4).

Мета дослідження. Метою даного підпункту є комплексна оцінка показників U_{mod} профілю в осіб із нормоурикемією ($sUrAc < 360$ мкмоль/л) з акцентом на виявлення ранніх ознак тубулоінтерстиціальних змін. Особливу увагу приділено аналізу абсолютних та похідних показників U_{mod} для виявлення ранніх ознак тубулоінтерстиціальних змін, які можуть мати місце навіть за відсутності клінічно значущої HUr.

У межах підпункту здійснено комплексну оцінку показників U_{mod} профілю в осіб із нормоурикемією ($sUrAc < 360$ мкмоль/л), із фокусом на функціональний стан TAL. Основну увагу зосереджено на аналізі як абсолютних (sU_{mod} , uU_{mod} , uU_{mod24}), так і похідних індексів, що характеризують каналцеву секрецію, реабсорбцію та взаємозв'язок з клубочковою фільтрацією.

Основні описові характеристики подано в *табл. 4.3.1. (Додаток А)*. Як видно з *рис. 4.3.1. (Додаток А)*, розподіл концентрацій uU_{mod} в межах цієї підгрупи був асиметричним, із переважанням значень у діапазоні 20–30 мкг/л. Аналогічну закономірність спостерігали і для uU_{mod24} (*рис. 4.3.2 (Додаток А)*), тоді як sU_{mod} мав розподіл, близький до нормального (*рис. 4.3.3. (Додаток А)*). Ці графіки візуально підтверджують варіабельність U_{mod} секреції навіть у межах нормоурикемії.

Кореляційний аналіз показників U_{mod} профілю у пацієнтів із нормоурикемією ($sUrAc < 360$ мкмоль/л)

У межах підгрупи з $sUrAc < 360$ мкмоль/л ($n = 89$) проаналізовано зв'язки між показниками U_{mod} профілю та віком, статтю, параметрами сечі. Коефіцієнт кореляції Спірмена застосовували для всіх пар змінних.

Основні результати:

4. FeU_{mod} мав:

1. дуже сильний зворотний зв'язок із **$uCrea$** ($\rho = -0,808$; $p < 0,001$),
2. сильний позитивний зв'язок із **$uAlb/uCrea$** ($\rho = 0,705$; $p < 0,001$),
3. достовірну кореляцію з **віком** ($\rho = 0,305$; $p = 0,004$),

4. статистично значуща відмінність за **статтю** ($\rho = -0,407$; $p < 0,001$), де 0 – жінки, 1 – чоловіки.

5. **FsUmod** мав:

1. середньої сили зворотний зв'язок із **uCrea** ($\rho = -0,503$; $p < 0,001$),
6. достовірний обернений зв'язок зі **статтю** ($\rho = -0,349$; $p = 0,001$),
7. не виявив значущих кореляцій із **sUmod** ($\rho = 0,082$; $p = 0,446$) чи **віком** ($\rho = -0,103$; $p = 0,337$),
8. а також продемонстрував лише тенденцію до зв'язку з **uAlb/uCrea** ($\rho = 0,180$; $p = 0,093$).

6. **Інші індекси:**

1. Співвідношення sUmod з іншими метаболітами (sUrAc, sUrea, BUN) мали нульову або близьку до нульової варіабельність і не продемонстрували значущих кореляцій.

Інтерпретація:

Отримані результати свідчать, що **FeUmod** є найбільш чутливим маркером у межах нормоурикемії. Його тісні зв'язки з сечовими показниками, віком і статтю вказують на значний функціональний діапазон каналцевого транспорту навіть при нормальному рівні sUrAc. **FsUmod** мав статистично значущий зворотний зв'язок із **uCrea** ($\rho = -0,503$; $p < 0,001$) та достовірну обернену асоціацію зі **статтю** ($\rho = -0,349$; $p < 0,001$), при цьому **не демонстрував суттєвих кореляцій із віком** ($\rho = -0,103$; $p = 0,337$) або **співвідношенням uAlb/uCrea** ($\rho = 0,180$; $p = 0,093$). Зв'язок із sUmod також був статистично незначущим ($\rho = 0,082$; $p = 0,447$).

Лінійний регресійний аналіз показників Umod профілю у пацієнтів із нормоурикемією (sUrAc < 360 мкмоль/л)

З метою оцінки взаємозв'язків між окремими показниками Umod профілю проведено лінійний регресійний аналіз у межах підгрупи з нормоурикемією ($n = 89$). Основною залежною змінною виступав рівень uUmod. *Див. табл. 4.3.2. (Додаток А).*

Модель 1: $uU_{mod} \sim sU_{mod}$

За результатами аналізу, рівень сироваткового уромодуліну **не мав достовірного впливу** на концентрацію uU_{mod} ($\beta = -0,033$; $p = 0,727$). Коефіцієнт детермінації був дуже низьким ($R^2 = 0,0014$), що свідчить про відсутність лінійного зв'язку між цими змінними у межах нормоурикемії.

Модель 2: $uU_{mod} \sim FeU_{mod}$

Модель не продемонструвала значущої залежності ($\beta = -0,013$; $p = 0,894$; $R^2 = 0,0002$). Візуалізація моделі представлена на *рис. 4.3.5*.

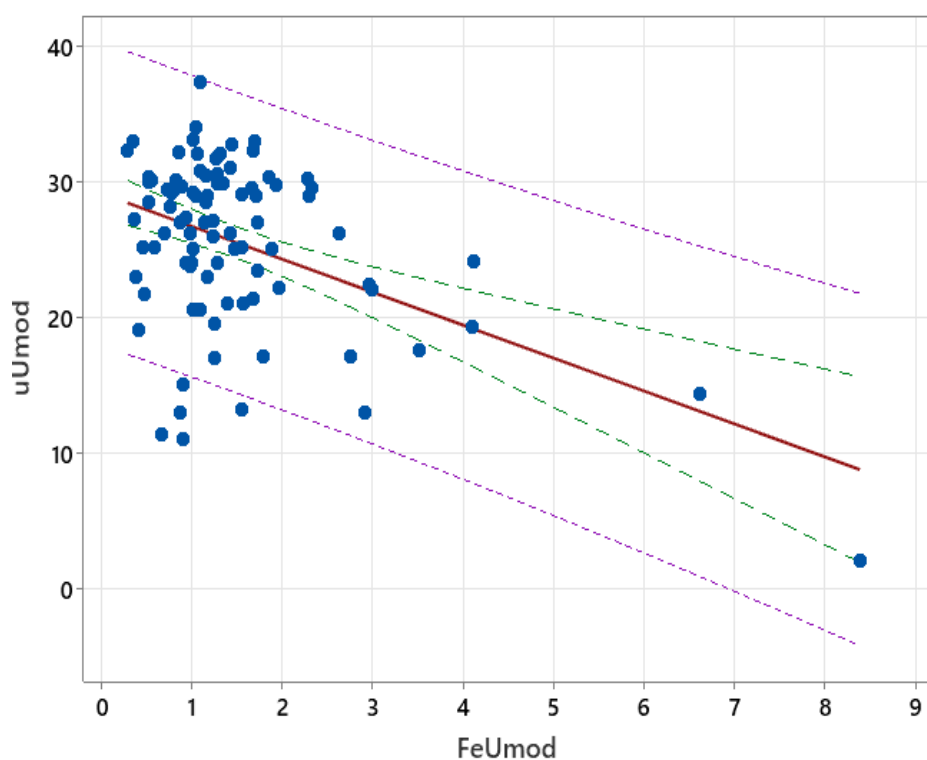


Рис.

4.3.5.

**Граф
ік**

регр

есії

між

uU_{mod}

од і

FeU_{mod}

mod

(гру

па (n

= 89))

Примітка. Статистично незначущий зв'язок ($R^2 = 0,0002$; $p = 0,894$).

Модель 3: $uU_{mod} \sim uU_{mod}/sU_{mod}$

Ця модель показала **високу статистичну значущість**: $\beta = +0,045$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,822$. Співвідношення uU_{mod}/sU_{mod} демонструє потужну предиктивну здатність щодо концентрації uU_{mod} (див. *рис. 4.3.6*).

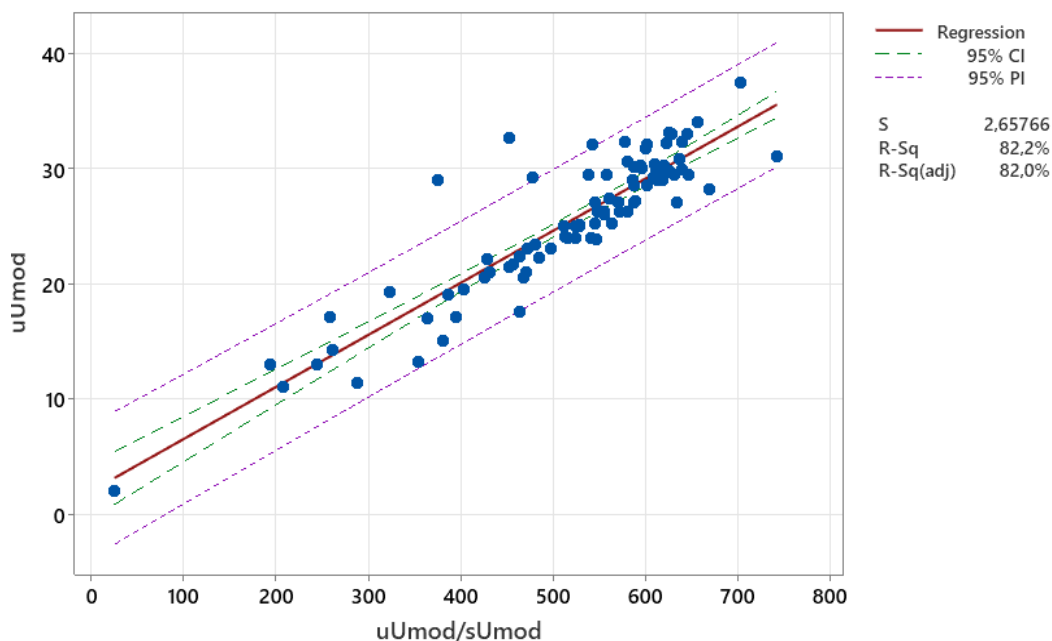


Рис. 4.3.6. Графік регресії між uU_{mod} і uU_{mod}/sU_{mod} (група ($n = 89$))

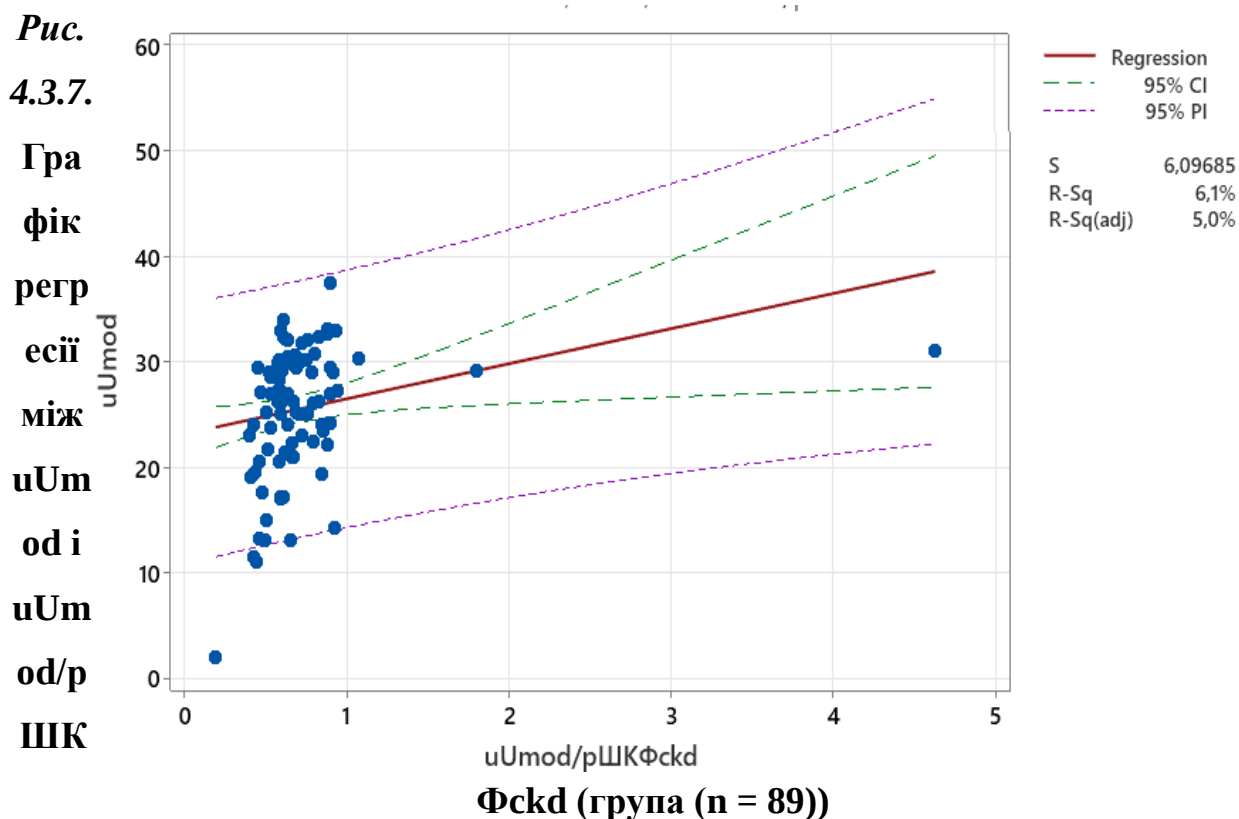
Примітка. Модель лінійної регресії між uU_{mod} і співвідношенням uU_{mod}/sU_{mod} . Модель має високу пояснювальну здатність ($R^2 = 0,822$).

Модель 4: $uU_{mod} \sim uU_{mod}/pШКФ$

Залежність виявилась помірною ($\beta = +3,33$; $p = 0,020$; $R^2 = 0,061$).

Модель має обмежену пояснювальну здатність, але значуща при $p < 0,05$.

Візуалізація регресійної залежності представлена на *рис. 4.3.7*.



Модель 5: $uU_{mod} \sim FsU_{mod}$

Фактор FsU_{mod} продемонстрував статистично значущий негативний вплив на uU_{mod} ($\beta = -58,30$; $p < 0,001$), із помірним $R^2 = 0,125$ (рис. 4.3.8. (Додаток А)). Це вказує на взаємозалежність між виведеними індексами, навіть при помірній силі асоціації.

Модель 6: $uU_{mod} \sim uU_{mod}/uCrea$

Модель продемонструвала слабкий лінійний зв'язок: $R^2 < 0,06$, β статистично незначущий. Це свідчить про обмежену пояснювальну здатність відносного показника у цій популяції. Див. рис. 4.3.9. (Додаток А).

Індекс uU_{mod}/sU_{mod} є найперспективнішим маркером тубулярної функції у пацієнтів із нормоурикемією, що підтверджено кореляційним, регресійним та ROC-аналізом ($AUC = 0,989$). Він може використовуватись для раннього виявлення субклінічної тубулярної дисфункції до появи HUr чи зниження $p\text{ШК}\Phi$.

Оцінка діагностичної точності індексів U_{mod} профілю методом ROC-аналізу

З метою оцінки діагностичної здатності індексів Umod профілю щодо виявлення пацієнтів із низьким рівнем uUmod (< 20 мкг/л) у межах нормоурикемії (sUrAc < 360 мкмоль/л) було проведено ROC-аналіз для трьох показників: uUmod/sUmod, FsUmod та FeUmod. Див. табл. 4.3.3.

Таблиця 4.3.3.

Основні результати ROC-аналізу:

№	Показник	AUC	Порогове значення	Чутливість	Специфічність
1	2	3	4	5	6
1	uUmod/sUmod	0,989	414,95	93,3%	98,6%
2	FsUmod	0,480	2,42	69,2%	39,2%
3	FeUmod	0,528	4,30	15,4%	95,9%

Інтерпретація:

- **uUmod/sUmod** продемонстрував **надзвичайно високу точність** у диференціації пацієнтів із зниженим рівнем uUmod. Його **AUC = 0,989** свідчить про майже ідеальну діагностичну здатність. Порогове значення 414,95 забезпечує **чутливість 93,3%** та **специфічність 98,6%**. Див. рис. 4.3.1. (Додаток А).
- **FsUmod** та **FeUmod** не виявили клінічно значущої ефективності (AUC $< 0,6$). Зокрема, **FsUmod** мав **AUC $< 0,5$** , що вказує на відсутність дискримінаційної здатності. FeUmod мав високу специфічність, проте дуже низьку чутливість. Зв'язок між рівнем uUmod і індексом uAlb/uUmod відображено на рис. 4.3.10. (Додаток А).

Висновки до пункту 4.3

- У пацієнтів із нормоурикемією (sUrAc < 360 мкмоль/л) встановлено значну варіабельність показників Umod профілю, попри нормальні рівні sUrAc.

- У межах підгрупи пацієнтів з нормоурикемією ($sUrAc < 360$ мкмоль/л) найбільш інформативним біомаркером тубулярної функції виявився індекс **uUmod/sUmod**, який демонстрував найвищу силу зв'язку з рівнем uUmod ($\rho = 0,8917$; $p < 0,001$), забезпечував максимальну пояснювальну здатність у моделі лінійної регресії ($R^2 = 0,822$), а також мав майже ідеальні діагностичні характеристики за результатами ROC-аналізу ($AUC = 0,989$; чутливість 93,3%; специфічність 98,6%).
- Інші індекси, зокрема **FeUmod** та **FsUmod**, показали статистичну асоціацію з uUmod, однак їхня прогностична здатність виявилась обмеженою ($AUC < 0,6$). Це підкреслює доцільність застосування індексу uUmod/sUmod як інтегрального маркера секреторної активності нефрону в умовах відсутності HUr.
- Отримані результати підтверджують, що **навіть при відсутності HUr** можлива наявність тубулоінтерстиціальних змін, які ефективно відображає **співвідношення uUmod/sUmod**, що заслуговує на подальше клінічне та прогностичне вивчення.

4.4. Дослідження впливу рівнів sUrAc сироватки ≥ 360 мкмоль/л на Umod профіль у пацієнтів з ХХН 1–3 стадії і без ознак гострого пошкодження нирок і ХХН

Для аналізу можливих зв'язків між HUr та Umod профілем було відібрано підгрупу пацієнтів із рівнем sUrAc в сироватці ($sUrAc$) ≥ 360 мкмоль/л ($n = 34$), що відповідало критерію латентної або маніфестної HUr. До аналізу увійшли пацієнти з ХХН 1–3 стадії без ознак гострого ураження нирок, а також особи без встановленого діагнозу ХХН.

У дослідженні оцінювали як вихідні демографічні характеристики (вік, стать, окружність талії), так і лабораторні показники — концентрації uUmod, sUmod, uUmod24, sCrea, uAlb, Glu, sUrea, BUN, sChol та його фракцій (HDL, LDL, VLDL), sTrig, HbA1c. Крім того, проводили ультразвукову оцінку морфометрії нирок та індексу резистентності (IR), а також розраховували

похідні біомаркери — зокрема $uUmod/sUmod$, $FeUmod$, $uAlb/uUmod$, $uUmod/pШКФ_{СКД}$, $uUmod/uCrea$, індекси ожиріння та атерогенності (ІВО, АІ), $pШКФ$ за формулами СКД-EPI, MDRD, Cockcroft–Gault (CG), а також прогноз розвитку термінальної ниркової недостатності за шкалами QxMD2 і QxMD5.

Середні значення ключових показників у цій підгрупі становили:

- $uUmod$ — 21,89 мг/л;
- $uUmod_{24}$ — 59,52 мг/добу;
- $sUmod$ — 49,76 нг/мл;
- $sUrAc$ — 438,73 мкмоль/л (табл. 4.4.1.)

При аналізі кореляційних зв'язків за Спірменом встановлено:

- дуже сильний прямий зв'язок між $uUmod/sUmod$ і $uUmod$ ($\rho = 0,8917$; $p < 0,001$);
- помірний прямий зв'язок між $uUmod_{24}$ і $uUmod$ ($\rho = 0,8886$; $p < 0,001$);
- слабкий прямий зв'язок між $uUmod/pШКФ_{СКД}$ і $uUmod$ ($\rho = 0,3542$; $p = 0,04$);
- помірну зворотну залежність між $uAlb/uUmod$ та $uUmod$ ($\rho = -0,5906$; $p < 0,001$);
- слабку зворотну залежність між $uAlb/uCrea$ та $uUmod$ ($\rho = -0,2871$; $p = 0,0997$).

Окремо було встановлено, що $sUrAc$ корелював лише зі статтю ($\rho = -0,35$; $p < 0,05$), що може відображати гендерні особливості рівня $sUrAc$, однак не виявляв значущих біохімічних асоціацій з $Umod$ профілем.

Таблиця 4.4.1

Кореляційні зв'язки між рівнем $uUmod$ та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із HUr

№	Показник	Коефіцієнт кореляції (ρ)	p-значення
1	2	3	4

1	uUmod/sUmod	0,8917	1,492e-12
2	uUmod24	0,8886	2,292e-12
3	uUmod/pШКФСКД	0,3542	0,03986
4	uAlb/uUmod	-0,5906	0,0002357
5	FeUmod	0,1112	0,5311
6	uAlb/uCrea	-0,2871	0,09968

Багатофакторна регресія підтвердила незалежний зв'язок між uUmod та такими показниками, як:

- uUmod24 ($\beta = 0,1156$; $p = 0,0039$),
- uAlb/uUmod ($\beta = -0,0887$; $p = 0,0029$),
- FeUmod ($\beta = -1,3558$; $p < 0,01$),
- IMT ($\beta = 1,0074$; $p = 0,0062$),
- Glu ($\beta = 4,4674$; $p = 0,0488$),
- uUmod/pШКФСКД ($\beta = 6,4468$; $p = 0,0337$).

Обговорення

Отримані результати демонструють, що хоча середній рівень sUrAc у вибраній підгрупі був підвищеним, достовірних зв'язків із показниками Umod профілю не виявлено. Основні кореляції спостерігалися між uUmod і показниками, що відображають фільтраційну функцію та транспортні характеристики тубулярного епітелію, що узгоджується з гіпотезою про незалежне регулювання Umod та пуринового обміну.

Водночас підтверджено достовірні зв'язки між рівнем uUmod та такими параметрами, як IMT, рівень Glu, uUmod24, співвідношення з uAlb, FeUmod, а також співвідношення з розрахунковою ШКФ. Це свідчить про збережену діагностичну інформативність Umod як показника тубулярної функції навіть у пацієнтів із HUr.

Висновки

- Підвищені рівні sUrAc не демонструють достовірних асоціацій із рівнями uUmod або sUmod.
- Основними предикторами змін uUmod виступають: uUmod24, FeUmod, IMT, Glu, співвідношення з uAlb/uUmod, а також співвідношення uUmod/pШКФ_{СКД}.
- Umod залишається перспективним біомаркером оцінки тубулярної функції, незалежно від пуринового статусу пацієнта, і може бути корисним у стратифікації ризику прогресування ХХН.

Графічне представлення даних підтверджує результати статистичного аналізу. На *рис. 4.4.1. (Додаток А)* показано, що рівень Glu в сироватці крові достовірно вищий у пацієнтів із зниженим рівнем uUmod.

Аналогічно, згідно з шкалою QxMD5 (*рис. 4.4.2) (Додаток А)*, імовірність розвитку термінальної ниркової недостатності протягом 5 років була статистично вищою в групі з uUmod < 20 мг/л. Ці дані свідчать про потенційний зв'язок між зниженням тубулярної секреції Umod, порушенням глюкозного метаболізму та підвищеним ризиком прогресування ниркової дисфункції.

У пацієнтів із HUr (sUrAc $\geq$ 360 мкмоль/л), які мали знижений рівень uUmod, виявлено достовірно вищі значення Glu ($p = 0,0126$) та вищі оцінки за шкалою QxMD5 ($p = 0,00996$) порівняно з підгрупою з рівнем uUmod $\geq$ 20 мг/л. Показник рШКФ СКД-ЕРІ мав тенденцію до зниження в групі з нижчим рівнем uUmod, проте не досяг межі статистичної значущості ($p = 0,0552$).

Попри відсутність достовірної міжгрупової різниці за рівнем FeUmod ($p = 0,26$), у багатофакторному аналізі цей показник продемонстрував значущий незалежний обернений зв'язок із рівнем uUmod ($p < 0,01$). Це свідчить про прихований функціональний зв'язок, який не проявляється у простому порівнянні, але є релевантним після контролю за впливом інших факторів.

Інші показники (sUmod, ІМТ, стать) не виявили достовірних відмінностей у міжгруповому аналізі. Отримані результати свідчать про поєднання метаболічних порушень і тубулярної дисфункції в осіб із HUr та низьким рівнем uUmod (табл. 4.4.2.).

Таблиця 4.4.2.

Порівняння показників уромодулінового профілю, метаболічних і прогностичних характеристик у пацієнтів із HUr залежно від рівня uUmod

№	Показник	uUmod < 20 мг/л (n = 11)	uUmod ≥ 20 мг/л (n = 23)	p (Вілкоксона/ χ^2)
1	2	3	4	5
1	FeUmod, %	7,57	10,54	0,26
2	FsUmod, %	0,0093	0,0144	0,66
3	sUmod, нг/мл	45,3	48,9	0,24
4	Glu, ммоль/л	5,6	5,9	0,01
5	QxMD5 (5-річний ризик ТНН)	0,07	0,02	0,01
6	pШКФ СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73 м ²	72,2	83,6	0,54
7	ІМТ, кг/м ²	30,5	34,3	0,0022
8	Жінки, n (%)	6 (54,5%)	15 (65,2%)	0,58

Примітка. p — за критерієм Вілкоксона, χ^2 — для якісної змінної.

У пацієнтів із HUr (sUrAc ≥ 360 мкмоль/л) встановлено достовірну відмінність за ІМТ: у групі з рівнем uUmod ≥ 20 мг/л він був статистично вищим (медіана 34,3 проти 30,5 кг/м²; p = 0,0022). Також достовірно вищими в пацієнтів із нижчим рівнем uUmod були значення Glu (p = 0,0126) та прогноз за шкалою QxMD5 (p = 0,00996), що свідчить про несприятливий метаболічний та ренальний статус у цієї підгрупи. Є **незначне, але статистично значуще підвищення рівня Glu (5,6 ммоль/л проти 5,9 ммоль/л, p = 0,01)** в осіб з нижчим рівнем uUmod, що може свідчити про початкові метаболічні зрушення навіть без явного ЦД.

Інші показники, зокрема FeUmod, FsUmod, sUmod, pШКФ СКD-EPI, не демонстрували статистично значущих відмінностей між групами (усі $p > 0,05$). Статевий розподіл також не відрізнявся достовірно.

Таким чином, у пацієнтів із HUr більш високий рівень uUmod асоціюється з підвищеним ІМТ, а його зниження супроводжується вищими значеннями Glu та гіршим прогнозом за QxMD5, що підкреслює роль метаболічних факторів у модуляції тубулярної секреції Umod.

З метою виявлення незалежних клініко-лабораторних факторів, пов'язаних із рівнем uUmod у пацієнтів із HUr ($sUrAc \geq 360$ мкмоль/л), було побудовано багатофакторну лінійну регресійну модель. Залежною змінною виступав рівень uUmod, незалежними — показники, які продемонстрували потенційні асоціації в попередньому аналізі: FeUmod, рівень Glu, ІМТ, прогноз ризику термінальної ниркової недостатності (QxMD5), pШКФ та стать.

У моделі встановлено достовірний **негативний** зв'язок між FeUmod та uUmod ($\beta = -1,36$; $p < 0,01$), що свідчить про те, що підвищення FeUmod асоціюється зі зниженням рівня uUmod. Крім того, значущими незалежними предикторами виявились: uUmod24 ($\beta = 0,12$; $p = 0,0039$), співвідношення uAlb/uUmod ($\beta = -0,089$; $p = 0,0029$) та ІМТ ($\beta = 1,01$; $p = 0,0062$). Glu та стать не мали достовірного впливу ($p > 0,2$).

Модель була статистично значущою ($F = 3,16$; $p = 0,017$), а коефіцієнт детермінації становив $R^2 = 0,41$ (скориговане $R^2 = 0,28$), що вказує на помірну пояснювальну здатність включених змінних щодо варіабельності рівня uUmod у пацієнтів із HUr.

ROC-аналіз показав, що показник FeUmod має обмежену діагностичну інформативність щодо виявлення пацієнтів із низьким рівнем uUmod (< 20 мг/л) у підгрупі з HUr. Площа під кривою ($AUC = 0,625$) свідчить про низьку дискримінаційну здатність, що обмежує клінічну придатність цього показника як самостійного індикатора. Хоча FeUmod продемонстрував статистично значущий зв'язок із uUmod у багатофакторному аналізі, його ізольоване

застосування для діагностичних цілей є недостатньо ефективним. Див. *рис. 4.4.3. (Додаток А)*

Результати, отримані в підгрупі пацієнтів із HUr ($sUrAc \geq 360$ мкмоль/л), свідчать про багатовекторну взаємодію між U_{mod} профілем, метаболічними параметрами та ризиком погіршення функції нирок. Хоча сама по собі $sUrAc$ не виявилась незалежним предиктором зниженого рівня U_{mod} , комплексний аналіз показав низку значущих клінічних зв'язків.

Найбільш виражена різниця між пацієнтами з низьким (< 20 мг/л) та нормальним рівнем uU_{mod} стосувалася ІМТ, який був достовірно вищим у підгрупі з вищим рівнем uU_{mod} ($p = 0,0022$). Це може свідчити про компенсаторну активацію секреції U_{mod} на тлі ожиріння, що може свідчити про **компенсаторну активацію секреції U_{mod} у відповідь на підвищене метаболічне навантаження**, зумовлене ожирінням. Існують припущення, що за умов гіперфільтрації та інсулінорезистентності, характерних для осіб з надмірною масою тіла, посилення тубулярної активності включає секрецію U_{mod} як адаптивний механізм захисту епітелію TAL від ОС та порушень транспорту натрію [16].

У багатофакторній моделі встановлено, що найвагоміший незалежний обернений зв'язок із рівнем uU_{mod} мав показник FeU_{mod} ($\beta = -1,36$; $p < 0,01$). Це свідчить про потенційно дисфункціональний режим секреції на тлі підвищеної фракційної втрати U_{mod} , що може супроводжувати субклінічне тубулоінтерстиціальне ушкодження. Також у модель увійшли $uU_{mod}24$ ($\beta = 0,12$; $p = 0,0039$), $uAlb/uU_{mod}$ ($\beta = -0,089$; $p = 0,0029$) та ІМТ ($\beta = 1,01$; $p = 0,0062$), які залишалися стабільно значущими після контролю за взаємозв'язками.

Крім того, у пацієнтів з нижчим рівнем uU_{mod} було зафіксовано достовірно вищі значення Glu ($p = 0,0126$) та гірший прогноз за шкалою QxMD5 ($p = 0,00996$), що вказує на несприятливий метаболічний та ренальний профіль у цієї підгрупи. Такий комплексний дисбаланс може відображати початкові етапи функціонального виснаження тубулярного резерву.

Оцінка діагностичної здатності FeUmod методом ROC-аналізу показала його обмежену клінічну ефективність: $AUC = 0,625$, що відповідає низькій дискримінаційній здатності. Таким чином, попри статистичну значущість у регресійній моделі, FeUmod не може бути рекомендований як самостійний предиктор зниженого рівня Umod в умовах HUr. Це узгоджується з літературними даними щодо обмеженої специфічності тубулярних маркерів у популяціях із збереженою або підвищеною ШКФ.

У цілому, отримані дані свідчать, що при HUr більш важливе клінічне значення мають параметри метаболічного навантаження (IMT, Glu), комбіновані індекси (uAlb/uUmod) і прогностичні шкали (QxMD5), ніж сама sUrAc як біомаркер. Зниження рівня uUmod у таких умовах може бути проявом субклінічного тубулоінтерстиціального ураження, яке супроводжує приховану декомпенсацію тубулярної функції.

Отримані результати підкреслюють доцільність подальших досліджень з ширшою вибіркою, включенням оцінки стадії ХХН, біомаркерів ОС та стандартизованих шкал ураження каналців. Вивчення динаміки Umod профілю в умовах метаболічного перевантаження може мати прогностичну та стратифікаційну цінність для пацієнтів із високим ризиком прогресування ХХН.

Таким чином, дані підтверджують клінічну значущість Umod профілю як інструменту раннього виявлення субклінічного ураження нирок при метаболічному навантаженні.

4.5. Аналіз харчової поведінки у пацієнтів із різним рівнем uUmod

З метою оцінки можливих поведінкових особливостей, пов'язаних із тубулярною дисфункцією, було проведено аналіз шкал харчової поведінки за опитувальником DEBQ у двох групах, стратифікованих за рівнем uUmod:

- **група 1 (n = 26)** — знижений рівень uUmod < 20 мг/л;
- **група 2 (n = 97)** — умовно нормальний або підвищений рівень uUmod ≥ 20 мг/л.

У кожній групі було розраховано середні значення трьох шкал DEBQ (табл. 4.5.1.):

- **рестриктивна (обмежувальна) поведінка (DEBQ_Обм),**
- **емоційна поведінка (DEBQ_Емоц),**
- **екстернальна поведінка (DEBQ_Екс).**

Таблиця 4.5.1.

Порівняння показників між групами

№	Харчова поведінка	uUmod < 20 (n=26)	uUmod ≥ 20 (n=97)	p (t-test)	p (U-тест)
1	2	3	4	5	6
1	Обмежувальна	3.57 ± 0.85	3.12 ± 0.78	0.021	0.025
2	Емоційна	2.68 ± 1.00	2.75 ± 0.83	0.748	0.761
3	Екстернальна	3.28 ± 0.77	3.20 ± 0.69	0.613	0.662

Достовірна різниця між групами була виявлена лише для **рестриктивної поведінки**: пацієнти з нижчим рівнем uUmod (< 20 мг/л) мали **вищі показники обмежувального типу харчової поведінки** (p = 0.021 за t-тестом; p = 0.025 — за критерієм Вілкоксона).

Жодних статистично значущих відмінностей за шкалами емоційної чи екстернальної поведінки не виявлено (усі p > 0.6). Це може свідчити про **пов'язаний із тубулярною дисфункцією компенсаторний контроль харчової поведінки**, особливо в контексті обмежувальних стратегій.

У пацієнтів зі зниженим рівнем екскреції uUmod спостерігалася достовірно вища рестриктивна поведінка, що, ймовірно, відображає свідомі спроби контролювати харчування на тлі субклінічного погіршення ниркової функції. Емоційна та екстернальна поведінка не залежали достовірно від рівня uUmod.

З метою уточнення факторів, які можуть впливати на тип харчової поведінки, було проведено кореляційний аналіз між шкалами DEBQ, сироватковим рівнем sUrAc та ІМТ у межах кожної групи, стратифікованої за рівнем Umod.

У групі з uUmod < 20 мг/л (n = 26):

- Встановлено тенденцію до позитивної кореляції між емоційною поведінкою та рівнем sUrAc: $\rho = 0.26$; $p = 0.193$ — статистично незначуща, але потенційно клінічно релевантна.
- Між екстернальною поведінкою та ІМТ зв'язок був слабким і незначущим ($\rho = 0.06$; $p = 0.771$).

У групі з uUmod $\geq$ 20 мг/л (n = 97):

- Виявлено достовірну позитивну кореляцію між емоційною поведінкою та рівнем sUrAc: $\rho = 0.30$; $p = 0.0029$.
- Для екстернальної поведінки спостерігалася тенденція до помірного зв'язку з ІМТ ($\rho = 0.18$; $p = 0.072$), що може свідчити про вплив ожиріння на чутливість до зовнішніх харчових стимулів.

Отримані результати вказують на **пов'язаний з HUr емоційний тип харчової поведінки** у пацієнтів зі збереженою тубулярною функцією (uUmod $\geq$ 20 мг/л). Це може свідчити про нейрометаболічні механізми, через які уратне навантаження впливає на поведінкові патерни. У пацієнтів із низьким рівнем uUmod спостерігалася більш виражена рестриктивна поведінка, що, ймовірно, є реакцією на приховане зниження функції нефронів та може свідчити про компенсаторну активацію секреції Umod у відповідь на підвищене метаболічне навантаження. [24].

З метою оцінки діагностичної цінності показника рестриктивної поведінки (DEBQ_Обм) для прогнозування низької екскреції uUmod (uUmod < 20 мг/л) було побудовано ROC-криву. Див. рис. 4.5.1. (Додаток А)

Площа під ROC-кривою (AUC) становила **0,643** (рис. 4.5.1. (Додаток А)), що відповідає помірній здатності шкали DEBQ_Обм розрізняти пацієнтів із нормальним і зниженим рівнем uUmod.

Найкращий прогностичний поріг за критерієм Youden становив **3,35 бала**, при якому:

- **чутливість** = 65,4%,
- **специфічність** = 61,9%.

Отримані результати підтверджують, що **високий рівень рестриктивної поведінки за DEBQ може слугувати індикатором прихованого зниження тубулярної функції**, зокрема зменшення екскреції uUmod. Це відкриває перспективу **використання психо-поведінкових індикаторів у нефрологічному скринінгу**.

Для порівняння ефективності різних типів харчової поведінки як предикторів зниженого рівня uUmod (< 20 мг/л) було побудовано ROC-криві для всіх трьох шкал DEBQ (рис. 4.5.2. (Додаток А)): AUC (площа під кривою):

- Обмежувальна шкала: AUC = 0,643
- Емоційна шкала: AUC $\approx$ 0,51
- Екстернальна шкала: AUC $\approx$ 0,55.

Висновки:

- Лише **обмежувальна поведінка (DEBQ_Обм)** продемонструвала клінічно значущий рівень дискримінаційної здатності (AUC > 0.6), що відповідає попередньо встановленим достовірним відмінностям між групами.
- **Емоційна та екстернальна поведінка** не мали прогностичної цінності у виявленні пацієнтів із тубулярною дисфункцією за рівнем uUmod.

Ці результати посилюють припущення про зв'язок між **рестриктивною поведінкою та ранніми змінами в дистальних відділах нефрону**, та дають підґрунтя для подальшого застосування поведінкових опитувальників у комплексній оцінці пацієнтів із ризиком ХХН.

З метою перевірки незалежного внеску різних змінних у прогнозування зниженого рівня uUmod було побудовано **бінарну логістичну регресійну модель**, де залежною змінною виступала наявність $uUmod < 20$ мг/л. До моделі були включені:

- **DEBQ_Обм** (обмежувальна поведінка),
- **ІМТ**,
- **сироватковий рівень sUrAc**. Див. табл. 4.5.2.

Інтерпретація:

Лише **DEBQ_Обм** залишалась **незалежним статистично значущим предиктором** наявності зниженого рівня uUmod: кожне підвищення показника обмежувальної поведінки асоціювалося зі зростанням шансів мати $uUmod < 20$ мг/л на **приблизно 2,05 рази** ($\exp(0.72) \approx 2.05$).

ІМТ та рівень sUrAc не мали незалежної прогностичної цінності у цій моделі.

Підсумок: модель підтверджує, що поведінковий фактор — **DEBQ_Обм** — має самостійну діагностичну значущість, навіть при врахуванні ІМТ і урикемії, що підсилює обґрунтування його клінічного застосування як маркера прихованої тубулярної дисфункції.

Таблиця 4.5.2.

Результати регресійного аналізу:

№	Змінна	Оцінка (β)	p-value	Інтерпретація
1	2	3	4	5
1	(Intercept)	-2.82	0.089	незначущий
2	DEBQ_Обм	+0.72	0.017	достовірний незалежний предиктор
3	ІМТ	-0.064	0.297	незначущий
4	sUrAc	+0.0029	0.309	незначущий

З метою оцінки загальної прогностичної здатності запропонованої логістичної моделі (DEBQ_Обм + ІМТ + sUrAc) було побудовано ROC-криву (рис. 4.5.3. (Додаток А)).

- **Площа під кривою (AUC)** становила **0.652**, що свідчить про **помірну діагностичну ефективність** моделі у розрізненні пацієнтів із нормальним та зниженим рівнем uUmod.
- Прогностична здатність моделі виявилась **лише трохи кращою**, ніж у поодинокого предиктора DEBQ_Обм (AUC = 0.643), що узгоджується з результатами регресійного аналізу: **тільки DEBQ_Обм мав статистично значущий внесок** у модель ($p = 0.017$).

Висновки до пункту 4.5

- **Рестриктивна поведінка (DEBQ_Обм)** виявилась достовірно вищою у пацієнтів зі зниженим рівнем uUmod (< 20 мг/л), що може відображати компенсаторний контроль харчування на тлі прихованої тубулярної дисфункції.
- **Емоційна та екстернальна поведінка** статистично не відрізнялись між групами з різним рівнем uUmod, однак у пацієнтів із нормальним/високим рівнем Umod спостерігалась достовірна позитивна кореляція між емоційною поведінкою та рівнем sUrAc ($\rho = 0.30$; $p = 0.0029$), а також тенденція до зв'язку між екстернальною поведінкою та ІМТ ($\rho = 0.18$; $p = 0.072$).
- **ROC-аналіз** підтвердив, що лише шкала обмежувальної поведінки має помірну дискримінаційну здатність щодо виявлення пацієнтів із низьким рівнем uUmod (AUC = 0.643; чутливість 65%, специфічність 62% при порозі 3.35). Інші шкали не продемонстрували клінічно значущої прогностичної цінності.
- У **багатофакторній логістичній моделі**, яка включала DEBQ_Обм, ІМТ та рівень sUrAc, **лише рестриктивна поведінка залишалась**

незалежним статистично значущим предиктором низького рівня uUmod ($\beta = 0.72$; $p = 0.017$). AUC моделі становила 0.652, що підтверджує провідну роль поведінкової компоненти у формуванні ризику тубулярної дисфункції.

- Отримані результати свідчать про потенціал поведінкових індикаторів, зокрема рестриктивного типу харчової поведінки, як непрямих маркерів ранньої тубулярної дисфункції. Доцільним є подальше вивчення їхнього місця у стратегії **комплексного скринінгу пацієнтів із ризиком ХХН**.

4.6. Висновки до розділу 4

- Індекс TyG продемонстрував помірну предиктивну здатність щодо оцінки ризику метаболічних порушень при ХХН (AUC = 0,648), що співвідноситься з результатами досліджень, де індекс TyG визнано простим, але чутливим маркером інсулінорезистентності у пацієнтів із субклінічною метаболічною дисфункцією [19].
- Виявлено, що індекс uUmod/sUmod має високу аналітичну й прогностичну цінність (AUC = 0,989), значущу кореляцію з клінічними параметрами та найвищий коефіцієнт детермінації серед досліджених моделей ($R^2 = 0,822$), що узгоджується з даними Scolari et al. та Karagiannidis et al., які також визначають співвідношення Umod форм як маркер внутрішньонефронного балансу [16, 29].
- Показники рестриктивної харчової поведінки (DEBQ_Обм) були достовірно вищими у пацієнтів з низьким рівнем uUmod. Незалежна асоціація DEBQ_Обм з рівнем uUmod підтверджена моделлю з AUC = 0,643, що свідчить про потенційну роль Umod у поведінковій адаптації до тубулярної дисфункції. Подібні дані демонструють Golob Jančič S et al., які описали зниження рівня uUmod при порушеннях харчової поведінки у молодих осіб із ХХН [24].
- Результати дослідження підтверджують, що поєднання індексів Umod профілю (особливо uUmod/sUmod) з метаболічними та поведінковими

параметрами дозволяє створювати ефективні багатофакторні моделі для стратифікації ризику. Зовнішнє зіставлення з публікаціями Karagiannidis et al. (2024), Scolari et al. (2020) та Golob Jančič S et al. (2025) підтверджує отримані результати і свідчить про універсальність індексу $uUmod/sUmod$ у прогнозуванні субклінічних змін при ХХН на ранніх стадіях [8, 16, 24, 32].

Результати досліджень, які представлені в розділі 4, опубліковані в:

1. Денова Л.Д., Кушніренко С.В. Дослідження зв'язку рівнів уромодуліну з нормальними значеннями sUrAc. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2025; 1(111):83–94. doi: 10.30841/2786-720X.1.2025.324244.
2. Денова Л.Д., Джаббарлі І. Нирки: уромодулін і гіперурикемія. *Нирки*. 2025; 1(14). doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08.
3. Denova LD. The effect of ubiquinone and glutathione on the uromodulin profile in patients with CKD stages 1–3. *Kidneys*. 2024; 3(13):77–78. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.472.

РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ НА UMOD ПРОФІЛЬ У ПАЦІЄНТІВ З ХНН 1-3 СТАДІЇ

5.1. Оцінка впливу антиоксидантної терапії на Umod профіль у пацієнтів з ХНН 1-3 стадії

У межах даного підпункту представлено результати основного проспективного поздовжнього дослідження щодо впливу антиоксидантної терапії на Umod профіль у пацієнтів із ХНН 1–3 стадії. Дослідження тривало 6 місяців і включало три часові точки: до початку лікування (T0), через 3 місяці терапії (T1) та через 6 місяців (T2). Усі пацієнти отримували стандартне нефропротекторне лікування, згідно з національними й міжнародними рекомендаціями, з додатковим призначенням антиоксидантної терапії: GSH або CoQ10, залежно від рандомізації. Частина пацієнтів отримувала лише стандартну терапію без антиоксидантів.

Попереднє дослідження еквівалентності груп до початку лікування

З метою обґрунтування аналізу всієї вибірки як єдиного цілого, було проведено статистичну оцінку еквівалентності груп до початку терапії.

Пацієнтів розподілили на три групи:

- **Група 1 (n = 30):** комплексна терапія з GSH 100 мг 2 рази на добу протягом 3 місяців;
- **Група 2 (n = 30):** комплексна терапія з CoQ10 100 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців;
- **Група 3 (n = 31):** традиційна нефропротекторна терапія без антиоксидантів.

Перевірка розподілу основних параметрів Umod профілю (uUmod, sUmod, uUmod24, FeUmod, FsUmod, uUmod/sUmod, а також індекси з урахуванням ендогенних маркерів) показала, що більшість показників не мають нормального розподілу ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро–Вілکا), що обумовило використання непараметричного критерію Краскела–Волліса для подальшого міжгрупового порівняння.

Аналіз показав, що для 14 з 15 ключових змінних, включаючи uUmod ($p = 0,533$), sUmod ($p = 0,361$), FeUmod ($p = 0,296$), uUmod/sUmod ($p = 0,688$), не виявлено статистично значущих відмінностей між групами. Єдиною змінною, що демонструвала достовірну різницю, був показник FsUmod ($p < 0,001$), однак ця відмінність була незначною за клінічним ефектом і не носила системного характеру. Змінна «вік» також не відрізнялася між групами ($p = 0,922$), як і стать ($p = 0,262$ за χ^2 -критерієм). Див. табл. 5.1.1. (додаток А). Це дозволило визнати групи статистично еквівалентними на T0 та обґрунтувало об'єднання вибірки в 91 пацієнта з ХНН у загальний масив для інтегрального динамічного аналізу в межах підпункту 5.1.

З метою уточнення структурної однорідності вибірки додатково було проведено тест Левена для оцінки рівності дисперсій між трьома групами до початку терапії. За результатами аналізу, для більшості змінних (12 із 15) не виявлено статистично значущої різниці у варіації ($p > 0,05$), що підтверджує порівнянність розподілу значень. Помірна неоднорідність дисперсій була зафіксована лише для показників sUmod ($p = 0,006$) та sUmod/sCrea ($p = 0,014$). Водночас, навіть у цих випадках середні значення не відрізнялись між групами, а відхилення носили не системний характер. Отже, отримані результати свідчать про загальну структурну однорідність вибірки на момент включення до дослідження.

Для додаткового підтвердження статистичної еквівалентності груп на момент включення до дослідження проведено аналіз головних компонент (РСА), що дозволяє оцінити розташування пацієнтів у багатовимірному просторі показників Umod профілю. Як показано на рис. 5.1.1. (Додаток А), спостерігається щільне перекриття груп 1, 2 та 3 у площині перших двох головних компонент, які сумарно пояснюють 57,2% загальної варіації. Це свідчить про відсутність просторової кластеризації пацієнтів та додатково підтверджує їхню однорідність на T0.

5.1.1. Оцінка впливу GSH на Umod профіль у пацієнтів з ХНН 1-3 стадії

У підгрупі пацієнтів, які отримували GSH (група 1, $n = 30$), було проведено проспективний динамічний аналіз змін показників Umod профілю на трьох часових етапах: до початку лікування (T0), через 3 місяці прийому GSH (T1) та через 6 місяців від початку дослідження (T2). Метою аналізу було оцінити клініко-лабораторний вплив тримісячного курсу GSH на параметри секреції, реабсорбції та ефективності тубулярної функції нирок.

Методика аналізу

Через переважно ненормальний розподіл показників використовували непараметричні методи:

- тест Вілкоксона для парних порівнянь між T0–T1, T1–T2 та T0–T2;
- тест Фрідмана для загального оцінювання динаміки в трьох часових точках.
- Основні результати
- Найбільш виразні зміни в динаміці зафіксовано для абсолютних показників:
- uUmod значно підвищився вже на T1 ($p = 0,000004$) з частковим зниженням на T2, яке однак залишалося достовірно вищим за вихідне значення ($p = 0,000007$); тест Фрідмана також був значущим ($p < 0,00000005$).
- sUmod продемонстрував аналогічну позитивну динаміку ($p < 0,000005$ на кожному етапі), що може свідчити про активацію продукції Umod або зменшення його реабсорбції.
- uUmod24 достовірно зростав від T0 до T1 і T2 ($p < 0,0001$ для всіх пар), що підтверджує посилення добової екскреції Umod.
- Серед похідних показників відзначено такі закономірності:

- FeUmod значно підвищувався на T1 ($p = 0,0000004$) і залишався вищим на T2 ($p = 0,00011$), що свідчить про покращення фракційної екскреції Umod — ознаку функціонального поліпшення тубулярного апарату.
- FsUmod мав подібну динаміку: $p = 0,000004$ (T0–T1) і $p = 0,00003$ (T0–T2), при цьому зміни на етапі T1–T2 не були достовірними. *Див. табл. 5.1.1.1.*
- uAlb/uUmod достовірно зменшився після 3 місяців лікування ($p < 0,000000002$) і демонстрував стабільний позитивний ефект до T2 ($p < 0,00000007$), що свідчить про зниження відносної втрати uAlb при зростанні Umod.

Таблиця 5.1.1.1.

Динаміка змін показників Umod профілю в пацієнтів групи 1 (GSH) за період T0–T1–T2.

№	Показник	T0-T1 (p)	T1-T2 (p)	T0-T2 (p)	Friedman (p)
1	2	3	4	5	6
1	uUmod	4,062e-06	0,02996	7,207e-06	2,5e-08
2	sUmod	4,074e-06	2,581e-05	2,734e-06	2,797e-11
3	uUmod24	5,51e-05	0,0001601	1,598e-05	4,575e-08
4	uUmod/uCrea	0,0002688	0,3707	0,08407	0,04574
5	uUmod/sUmod	0,146	0,7922	0,1142	0,4066
6	uUmod/pШКФ	0,5961	0,1579	0,3468	0,05526
7	uAlb/uUmod	1,863e-09	0,009269	6,147e-08	1,809e-10
8	FeUmod	3,856e-07	0,2988	0,0001106	4,391e-05
9	FsUmod	3,899e-06	0,5716	2,689e-05	8,819e-07
10	sUmod/sUrAC	7,149e-05	0,0001623	6,586e-05	5,699e-09
11	sUmod/sUrea	0,008645	0,002162	0,00105	1,276e-06
12	sUmod/BUN	0,005422	0,003075	0,0009173	4,806e-06

13	sUmod/sCrea	7,325e-06	0,004249	2,362e-05	2,5e-08
----	-------------	-----------	----------	-----------	---------

Примітка. Наведено значення p за тестами Вілкоксона для парних порівнянь та за тестом Фрідмана для загального ефекту часу.

Співвідношення sUmod із азотвмісними метаболітами також демонстрували достовірну позитивну динаміку:

- sUmod/sUrAc: $p < 0,0001$ у всіх порівняннях;
- sUmod/sUrea і sUmod/BUN: достовірне зростання на T1 і T2 ($p < 0,01$);
- sUmod/sCrea: одна з найбільш чутливих змінних — $p = 0,000007$ на T0–T1, $p = 0,00002$ на T0–T2.

Натомість uUmod/sUmod та uUmod/pШКФ не мали статистично значущої динаміки ($p > 0,1$), що свідчить про збереження стабільного співвідношення між формами Umod та відносно незалежний вплив GSH на ці показники.

\Статистичне узагальнення

Тест Фрідмана виявив достовірну зміну в часі ($p < 0,001$) для 11 із 13 показників. Незначущими залишилися лише uUmod/sUmod ($p = 0,41$) та uUmod/eGFR ($p = 0,055$), що узгоджується з їхньою стабільною динамікою в парних порівняннях.

Дельта-аналіз та ефект розміру змін Umod профілю на фоні терапії GSH

Для поглибленої оцінки клінічного значення виявлених змін було проведено аналіз дельт (Δ) — абсолютних змін між значеннями показників на етапах T1–T0 ($\Delta T1$) і T2–T0 ($\Delta T2$), а також розраховано ефект розміру (rank biserial correlation, r), що дозволяє оцінити не лише статистичну, але й клінічну значущість впливу.

Результати показали, що **найбільш виразні зміни виявлено для абсолютних показників Umod**. Так, для **uUmod** було встановлено медіанне зростання на +1,6 мг/л ($p = 0,000004$, $r = 0,84$) на T1 та +2,05 мг/л ($p = 0,000007$, $r = 0,82$) на T2. Аналогічно, **sUmod** підвищився в середньому на +4,1 нг/мл ($p = 0,000004$, $r = 0,84$) на T1 і +5,85 нг/мл ($p = 0,000003$, $r = 0,86$) на T2. **uUmod24**

також достовірно зросла з медіанною дельтою +3,1 мг ($p = 0,000055$, $r = 0,74$) на T1 та +7,9 мг ($p = 0,000016$, $r = 0,79$) на T2.

У групі **похідних індексів** також спостерігався ряд значущих позитивних змін. Зокрема:

- **FsUmod** мав медіанні дельти $-0,00067$ і $-0,00081$ ($p < 0,00005$), що відповідає зростанню фільтраційного співвідношення;
- **FeUmod** зменшився в середньому на $-2,80\%$ (T1) і $-3,56\%$ (T2), при цьому $p < 0,0001$ і $r > 0,7$, що може свідчити про нормалізацію фракційного виведення за рахунок покращення реабсорбції;
- **uAlb/uUmod** достовірно знизився ($\Delta T1 = -0,27$, $p < 0,000001$, $r = 1,10$), що є сприятливим маркером тубулоінтерстиціальної стабілізації.

Показники **sUmod/sCrea**, **sUmod/BUN** і **sUmod/sUrAc** також демонстрували стабільну позитивну динаміку з ефектом розміру $r = 0,72-0,82$.

Натомість **uUmod/sUmod** та **uUmod/pШКФ** не продемонстрували статистично значущих змін на жодному з етапів ($p > 0,1$), а розмір ефекту був низьким ($r < 0,3$), що вказує на стабільність співвідношень між формами Umod і слабкий зв'язок із глобальними показниками фільтрації в умовах GSH втручання.

Загалом, **ефект розміру змін перевищував 0,7** для 9 із 13 показників, що підтверджує **сильний або дуже сильний клінічний ефект**, відповідно до загальноприйнятої інтерпретації ($r > 0,5$ — помірний, $>0,8$ — сильний).

Опис результатів кореляцій дельт

З метою виявлення можливих взаємозв'язків між змінами показників Umod профілю та динамікою функціональних параметрів нирок було проведено кореляційний аналіз дельта-змін (Δ) у групі GSH (табл. 5.1.1.2.).

Найбільш виразні зв'язки встановлено між $\Delta FeUmod$ і $\Delta sCrea$ ($r = 0,66$), що свідчить про асоціацію між покращенням каналцевого транспорту Umod та зниженням рівня sCrea. Також спостерігався

помірний прямий зв'язок між ΔFeUmod і ΔsUrea ($r = 0,42$) та ΔFeUmod і ΔeGFR ($r = -0,55$), що відображає очікуване покращення фільтраційної здатності нирок при зростанні ефективності тубулярної секреції (рис. 5.1.1.1. (Додаток А)).

Інші показники, зокрема $\Delta\text{sUmod/sCrea}$, продемонстрували сильну позитивну кореляцію з ΔeGFR ($r = 0,58$) та негативну — з ΔsCrea ($r = -0,47$), що підтверджує чутливість цього індексу до змін гломерулярної функції. Кореляція $\Delta\text{sUmod/sCrea}$ з ΔsUmod ($r = 0,65$) відповідає очікуваній фізіологічній залежності, оскільки цей індекс є похідним від концентрації sUmod .

Разом ці результати свідчать, що позитивна динаміка Umod профілю на фоні GSH втручання має тісний зв'язок із покращенням ниркової функції, зокрема зниженням азотемії (sCrea , sUrea) та підвищенням рШКФ.

Висновки до підпункту 5.1.1

- Прийом GSH протягом 3 місяців у пацієнтів з ХНН 1–3 стадії супроводжувався достовірним зростанням абсолютних рівнів uUmod , sUmod та uUmod24 , з тенденцією до збереження ефекту на T2.
- Спостерігалось покращення похідних параметрів, зокрема FeUmod , FsUmod , що вказує на потенційний нефропротекторний вплив GSH.
- Співвідношення з sUrAc , Crea , sUrea та uAlb продемонстрували стабільну позитивну динаміку, що додатково підкреслює антиоксидантну ефективність втручання.
- Зміни відбувалися вже через 3 місяці і мали тенденцію до часткової стабілізації на 6 місяці, що свідчить про доцільність повторних курсів або тривалішої підтримувальної терапії.

5.1.2. Оцінка впливу CoQ10 на Umod профіль у пацієнтів з ХНН 1–3 стадії

У підгрупі пацієнтів, які отримували CoQ10 (група 2, $n = 30$), було проведено динамічний аналіз показників Umod профілю на трьох часових етапах: до початку терапії (T0), після 3 місяців прийому CoQ10 (T1), та через 6 місяців (T2). Зміни оцінювали за допомогою тесту Вілкоксона для парних порівнянь і тесту Фрідмана для загального ефекту часу (*табл. 5.1.2.1*).

Результати Wilcoxon-аналізу

У більшості випадків спостерігались достовірні зміни вже після 3 місяців прийому CoQ10 (T0–T1), які частково зберігалися або посилювались на 6 місяців (T2):

- **uUmod** значно підвищився на T1 ($p = 0,000005$) та залишався достовірно вищим і на T2 ($p = 0,000007$), при цьому зміни між T1–T2 не були значущими ($p = 0,29$), що може свідчити про стабілізацію ефекту.
- **sUmod** демонстрував послідовне зростання між усіма етапами (T0–T1: $p = 0,000003$; T1–T2: $p = 0,0004$), із високою достовірністю загальної динаміки (Friedman $p < 0,0000000003$).
- Для **uUmod24** відзначено статистично значуще зростання лише до T2 (T0–T2: $p = 0,0014$), що може свідчити про кумулятивний або відтермінований ефект.

Серед похідних показників:

- **uAlb/uUmod** значно зменшився вже на T1 ($p < 0,000000002$) та зберігався на низькому рівні на T2 ($p < 0,000000002$), що свідчить про зменшення альбумінурії на тлі зростання uUmod.
- **FeUmod** і **FsUmod** продемонстрували достовірні зміни на T1 і T2 (FeUmod T0–T1: $p = 0,000024$; FsUmod: $p = 0,000018$), з частковим згасанням ефекту на T2–T1 ($p > 0,29$).
- Показники, які відображають метаболічну асоціацію Umod з іншими речовинами — зокрема **sUmod/sUrAc**, **sUmod/sUrea**, **sUmod/BUN**, **sUmod/sCrea** — зросли на T1 і T2 з достовірністю $p < 0,01$ у більшості порівнянь.

Натомість **uUmod/sUmod** та **uUmod/pШКФ** не продемонстрували достовірної динаміки на жодному з етапів ($p > 0,1$), що повторює спостережену тенденцію в групі GSH.

Результати тесту Фрідмана

Показники з найвираженішими загальними змінами за тестом Фрідмана:

- **sUmod** ($\chi^2 = 48.8$; $p < 2,5 \times 10^{-11}$),
- **uAlb/uUmod** ($\chi^2 = 49.3$; $p < 2,0 \times 10^{-11}$),
- **sUmod/BUN, sUmod/sUrea, sUmod/sCrea** — $\chi^2 > 18$; $p < 0,0001$.

Це свідчить про стійкий та послідовний вплив CoQ10 на як абсолютні, так і функціональні компоненти Umod профілю.

Таблиця 5.1.2.1.

Динаміка змін показників Umod профілю в пацієнтів групи 2 (CoQ10) за період T0–T1–T2.

№	Показник	T0-T1 (p)	T1-T2 (p)	T0-T2 (p)	Friedman (p)
1	2	3	4	5	6
1	uUmod	4,947e-06	0,2893	7,317e-06	9,874e-09
2	sUmod	2,873e-06	0,0004018	3,34e-06	2,531e-11
3	uUmod24	0,0009173	2,48e-05	0,001381	3,075e-09
4	uUmod/uCrea	0,0002316	0,4112	0,0003322	0,006076
5	uUmod/sUmod	0,2534	0,08407	0,03454	0,2725
6	uUmod/pШКФ	0,07176	0,001857	0,1023	0,00124
7	uAlb/uUmod	1,863e-09	0,0007296	1,863e-09	2,004e-11
8	FeUmod	2,367e-05	0,2988	4,968e-05	0,0009747
9	FsUmod	1,824e-05	0,07028	4,408e-05	8,294e-06
10	sUmod/sUrAC	9,051e-05	0,0002397	1,295e-05	5,794e-09
11	sUmod/sUrea	0,008645	0,002162	0,00105	1,276e-06

12	sUmod/BUN	0,005422	0,003075	0,0009173	4,806e-06
13	sUmod/sCrea	7,325e-06	0,004249	2,362e-05	2,5e-08

Примітка. Наведено значення p за тестами Вілкоксона для парних порівнянь та за тестом Фрідмана для загального ефекту часу.

Аналіз дельта-змін та ефекту розміру в групі CoQ10

Для поглибленої кількісної оцінки змін, що сталися під впливом CoQ10, було розраховано дельта-показники ($\Delta T1 = T1 - T0$; $\Delta T2 = T2 - T0$) та визначено ефект розміру (rank biserial correlation, r) див. табл. 5.1.2.2., який відображає не лише статистичну значущість, але й клінічну силу змін.

Як і в групі GSH, найвищу клінічну значущість продемонстрували **абсолютні показники Umod**. Зокрема, медіанна зміна **sUmod** на T1 становила +5,25 нг/мл ($p = 0,000003$, $r = 0,85$), а на T2 — +8,4 нг/мл ($p = 0,000003$, $r = 0,85$), що вказує на поступове та стабільне зростання рівня sUmod. Для **uUmod** ефекти були дещо меншими, але залишались достовірними ($\Delta T1 = +1,75$ мг/л, $r = 0,83$).

У показника **uAlb/uUmod** зафіксовано надзвичайно високий ефект розміру ($r = 1,097$) з достовірним зниженням співвідношення як на T1 ($p < 0,000001$), так і на T2, що свідчить про істотне зменшення тубулярного навантаження при одночасному зростанні Umod. Це підкріплюється також достовірними зниженнями **FeUmod** ($\Delta T1 = -2,99\%$; $p = 0,000024$) та **FsUmod** ($\Delta T1 = -0,0017$; $p = 0,000018$), що демонструє нормалізацію процесів секреції та реабсорбції.

Показники **sUmod/BUN**, **sUmod/sUrea**, **sUmod/sCrea** та **sUmod/sUrAc**, які відображають метаболічні асоціації, демонстрували виражену позитивну динаміку з ефектами розміру r у діапазоні 0,71–0,87. Найвищу стабільність ефекту протягом часу відзначено для **sUmod/BUN** ($\Delta T1$ $p = 0,000006$, $r = 0,83$; $\Delta T2$ $p = 0,000002$, $r = 0,87$).

Натомість показники **uUmod/sUmod** і **uUmod/pШКФ** знову не виявили достовірних змін на T1 ($p > 0,07$; $r < 0,35$), що може свідчити про обмежене відображення взаємодії між канальцевою та гломерулярною функцією саме через ці індекси в умовах терапії CoQ10.

Загалом, ефект розміру перевищував $r = 0,7$ у 10 з 13 показників, що свідчить про сильну біологічну відповідь на CoQ10. Статистична значущість змін підтверджується результатами непараметричних тестів Вілкоксона, тоді як дельта-аналіз деталізує клінічно значущі обсяги змін.

Кореляційний аналіз змін ($\Delta T1$) у групі CoQ10 дозволив виявити суттєві асоціації між дельтами Umod індексів і функціональних параметрів нирок. Найсильніший зворотний зв'язок зафіксовано між $\Delta eGFR$ та $\Delta sCrea$ ($r = -0,905$), що підтверджує достовірність паралельної динаміки гломерулярних маркерів.

Крім того, встановлено тісні асоціації між $\Delta FeUmod$ та $\Delta sCrea$ ($r = 0,691$), $\Delta FeUmod$ та $\Delta fsUmod$ ($r = 0,626$), а також між $\Delta sUmod/sCrea$ та $\Delta pШКФ$ ($r = 0,714$), що вказує на зв'язок покращення тубулярної секреції з покращенням гломерулярної функції.

Тісний зворотний зв'язок між $\Delta sUmod/sCrea$ та $\Delta fsUmod$ ($r = -0,688$), а також з $\Delta FeUmod$ ($r = -0,635$) демонструє, що цей показник може бути комплексним індикатором взаємозв'язку sUmod з тубуло-гломерулярною динамікою. Загалом, кореляційні патерни були подібні до спостережених у групі GSH, однак відрізнялися більшою вагомістю тубулярних компонентів (рис. 5.1.2.1. (Додаток А)).

Висновки до підпункту 5.1.2

- Прийом CoQ10 протягом 3 місяців достовірно покращує більшість показників Umod профілю — як абсолютні концентрації, так і похідні індекси канальцевої активності.
- Частина ефектів зберігається або посилюється через 6 місяців, що свідчить про стійку відповідь та потенційну тривалу біологічну дію.

- Незначущі зміни індексів uU_{mod}/sU_{mod} та $uU_{mod}/pШКФ$ можуть вказувати на специфіку дії CoQ10 — з акцентом на протейно-оксидативний компонент, а не лише на гломерулярну фільтрацію.
- Загалом, CoQ10 продемонстрував нефропротекторні властивості, порівнянні з GSH, але з деякими особливостями у динаміці вторинних індексів.

5.1.3. Порівняння результатів між 1 та 2 групами, а також, між 3 і контрольною групами

Метою даного підпункту є порівняльна оцінка змін U_{mod} профілю під впливом двох варіантів терапії — GSH та CoQ10 — на часових етапах T0, T1 і T2. Для досягнення цього були використані сучасні статистичні методи, включаючи дельта-аналіз ($\Delta T1 = T1 - T0$; $\Delta T2 = T2 - T0$), непараметричні тести, аналіз ефекту розміру, а також моделювання часу до події (time-to-event analysis).

Порівняння дельта-змін ($\Delta T1$, $\Delta T2$) Для оцінки диференційованого ефекту GSH та CoQ10 на кожен із 13 показників U_{mod} профілю було проведено порівняння дельта-значень між групами за допомогою непараметричного тесту Манна–Уїтні (U-тесту). Основна увага приділялася абсолютним (uU_{mod} , sU_{mod} , $uU_{mod}24$) та похідним індексам (FeU_{mod} , FsU_{mod} , $sU_{mod}/sCrea$, uU_{mod}/sU_{mod} тощо). У табл. 5.1.3.1 наведено результати порівняння $\Delta T1$ та $\Delta T2$ між двома групами.

Таблиця 5.1.3.1.

Порівняння дельта-змін ($\Delta T1$, $\Delta T2$) між групами GSH та CoQ10

№	Показник	$\Delta T1$ (GSH)	$\Delta T1$ (CoQ10)	$\Delta T1$ (p)	$\Delta T2$ (GSH)	$\Delta T2$ (CoQ10)
1	2	3	4	5	6	7
1	uU_{mod}	1,6	1,75	0,47779	2,05	2,6
2	sU_{mod}	4,1	5,25	0,37105	5,85	8,4
3	$uU_{mod}24$	3,1	0,3	0,0	7,9	3,5

4	uUmod/uCrea	-0,53	-1,04	0,38304	41,67	36,135
5	uUmod/sUmod	-15,35	-9,9	0,98244	-11,1	-30,55
6	uUmod/pШКФ	0,01	-0,02	0,35897	0,065	0,02
7	uAlb/uUmod	-0,27	-0,2725	0,62039	-0,4355	-0,37
8	FeUmod	-2,795	-2,99	0,6973	-3,555	-2,16
9	FsUmod	-0,00067	-0,001725	0,21876	-0,00081	-0,001387
10	sUmod/sUrAc	6,5e-05	0,000105	0,23963	0,00014	0,000235
11	sUmod/sUrea	1e-05	1e-05	0,13924	2e-05	3e-05
12	sUmod/BUN	2e-05	3,5e-05	0,22409	3,5e-05	4e-05
13	sUmod/sCrea	0,00067	0,000775	0,6952	0,000985	0,00091

Примітка. $\Delta T1$ — зміна показника між етапами T1 та T0 (через 3 місяці порівняно з початковим рівнем); $\Delta T2$ — зміна показника між етапами T2 та T0 (через 6 місяців порівняно з початковим рівнем); GSH — пацієнти групи 1 ($n = 30$); CoQ10 — пацієнти групи 2 ($n = 30$); p — значення критерію Вілкоксона для незалежних вибірок між групами GSH та CoQ10.

З метою покращення наочності результатів порівняльного аналізу було побудовано графіки boxplot для ключових показників (sUmod, uUmod, FeUmod, FsUmod) із відображенням дельта-значень у кожній групі. Це дозволило візуально оцінити величину й напрям змін, а також варіабельність відповіді на терапію.

Аналіз мультиколінеарності. Для перевірки узгодженості моделей прогнозування було виконано оцінку мультиколінеарності за допомогою коефіцієнтів інфляції дисперсії (VIF). Побудовано теплову карту VIF (рис. 5.1.3.1. (Додаток А)), яка дозволила виявити надлишкові кореляції між предикторами та оптимізувати модель Кокса, зберігаючи незалежні інформативні змінні.

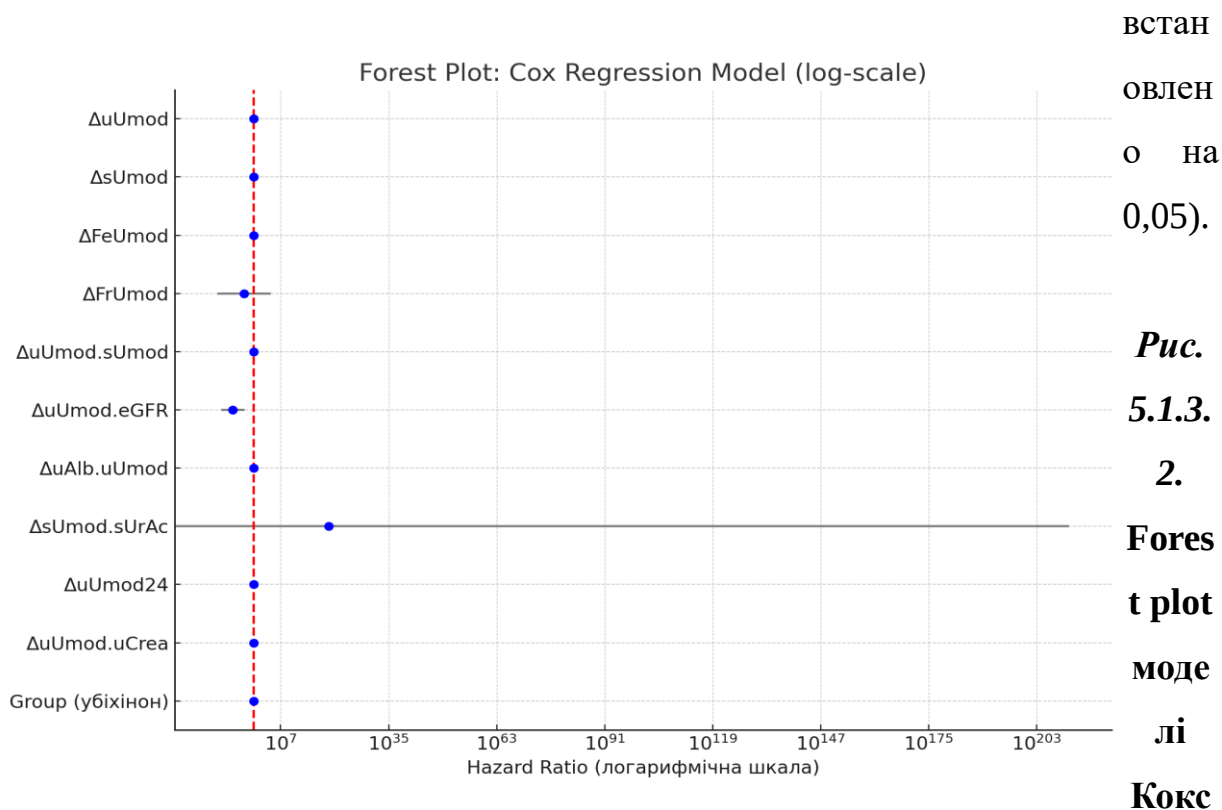
Аналіз часу до події (Cox proportional hazards model). Основна модель Кокса включала 13 показників Umod профілю у вигляді дельта-значень ($\Delta T1$), а також групову належність (GSH та CoQ10) як коваріату. Подією вважалося покращення функції нирок ($eGFR \uparrow \geq 5$ мл/хв/1,73 м² та/або $sCrea \downarrow \geq 10\%$). Комбінована подія ($eGFR \uparrow \geq 5$ та/або $sCrea \downarrow \geq 10\%$) обрана згідно з клінічно значущим критерієм зміни функції нирок. Побудовано таблицю результатів моделі (табл. 5.1.3.2) та forest plot для візуалізації (рис. 5.1.3.2).

Таблиця 5.1.3.2.

Модель Кокса: результати

№	Показник	HR	СІ нижня	СІ верхня	p
1	2	3	4	5	6
1	$\Delta uUmod$	0,9539	0,5123	1,776	0,882
2	$\Delta sUmod$	0,9769	0,723	1,32	0,879
3	$\Delta FeUmod$	1,035	0,9452	1,133	0,46
4	$\Delta FsUmod$	0,00286	0,0	23280,0	0,471
5	$\Delta sUmod/sCrea$	inf	1,181e+155	inf	0,0011
6	$\Delta uUmod/sUmod$	1,012	0,9817	1,044	0,438
7	$\Delta uUmod/pШКФ$	0,0	0,0	0,00437	0,0005
8	$\Delta uAlb/uUmod$	1,129	0,8175	1,56	0,461
9	$\Delta sUmod/sUrAc$	2,589e+19	0,0	2,418e+211	0,843
10	$\Delta sUmod/sUrea$	inf	0,0	inf	0,455
11	$\Delta sUmod/BUN$	0,0	0,0	inf	0,33
12	$\Delta uUmod_{24}$	1,163	1,062	1,274	0,0011
13	$\Delta uUmod/uCrea$	0,8957	0,5909	1,358	0,604
14	Group (CoQ10)	1,076	0,42	2,758	0,878

Примітка. HR — відношення ризиків (Hazard Ratio); CI — довірчий інтервал (Confidence Interval); CI нижня / CI верхня — відповідно нижня та верхня межі 95% довірчого інтервалу для HR; p — значення p у тесті Вальда, що відображає статистичну значущість асоціації змінної з подією (рівень значущості



а.

Примітка. Графік побудований у логарифмічній шкалі. Hazard ratio (HR) з 95% довірчими інтервалами для дельта-змін показників Umod профілю (ΔT2) та змінної «група лікування» (GSH та CoQ10).

Найбільш інформативними змінними в моделі Кокса виявилися ΔsUmod/sCrea (HR = Inf, $p = 0,001$). Значення HR = Inf свідчить про математично сильну, але статистично нестійку модель, ймовірно зумовлену малим числом подій або надмірною варіабельністю. Цей результат потребує обережного трактування. ΔuUmod24 (HR = 1,16, $p = 0,0011$) та ΔuUmod/pШКФ (HR = 0,0000043, $p = 0,00046$). Водночас змінна ΔFsUmod продемонструвала нестабільну оцінку (HR = 0,00286; 95% CI: 0 – 23280), що свідчить про значну статистичну невизначеність моделі для цього предиктора. Уточнені показники

мають потенціал клінічного маркера ефективності лікування. Групова належність не мала самостійного прогностичного значення ($p = 0,87$), що вказує на схожу ефективність обох препаратів у загальній популяції (рис. 5.1.3.3.).

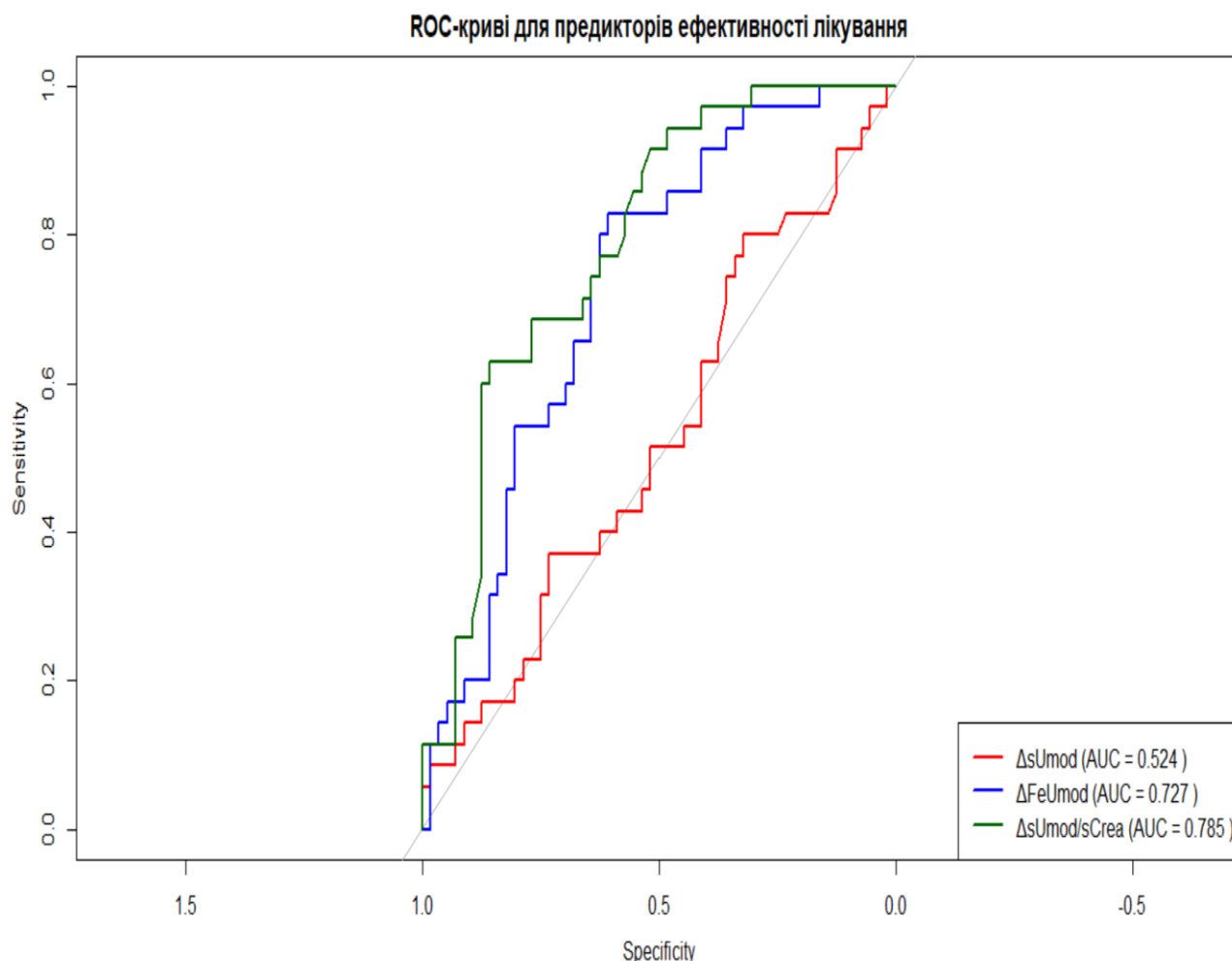


Рис. 5.1.3.3. ROC-криві для дельта-показників Umod профілю як предикторів покращення функції нирок.

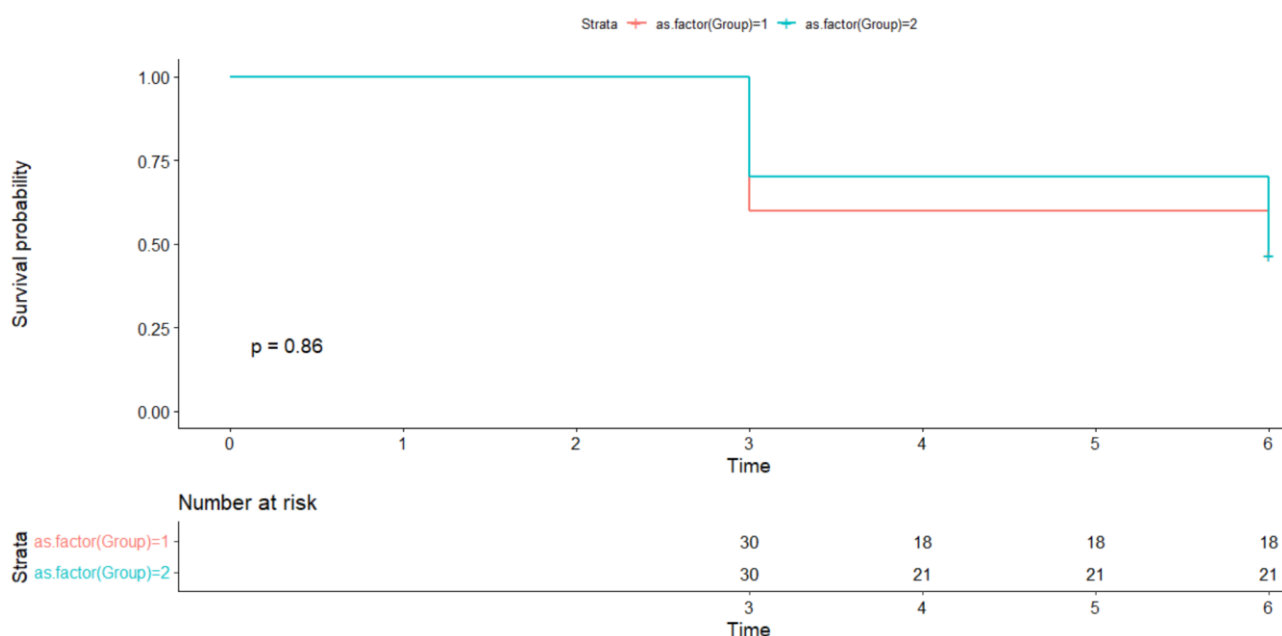
Опис результатів ROC-аналізу

З метою оцінки прогностичної цінності дельта-змін Umod профілю для визначення ефективності лікування (покращення функції нирок згідно з комбінованим критерієм: зростання рШКФ ≥ 5 мл/хв/1,73 м² та/або зниження sCrea $\geq 10\%$) було побудовано ROC-криві для трьох показників: $\Delta sUmod$, $\Delta FeUmod$ та $\Delta sUmod/sCrea$. На рис. 5.1.3.3 представлено порівняльну характеристику чутливості та специфічності цих біомаркерів. Найбільшу площу під кривою (AUC = 0,785) продемонстрував індекс $\Delta sUmod/sCrea$ (зелена лінія), що вказує на його найкращу діагностичну

здатність серед досліджуваних показників. ΔFeUmod ($\text{AUC} = 0,727$, синя лінія) мав помірний прогностичний потенціал. ΔsUmod ($\text{AUC} = 0,524$, червона лінія) не продемонстрував достатньої дискримінативної здатності. Це підтверджує перевагу використання відносних, а не абсолютних показників у клінічному моніторингу відповіді на терапію.

На основі побудови кривих Каплана–Маєра (рис. 5.1.3.4.) не виявлено достовірної різниці між двома групами втручання (GSH та CoQ10) щодо частоти досягнення комбінованої події ($\text{eGFR}\uparrow \geq 5 \text{ мл/хв/1,73м}^2$ або $\text{sCrea}\downarrow \geq 10\%$) протягом 6 місяців спостереження ($p = 0.86$).

Рис.



5.1.3.4. Аналіз виживаності (time-to-event) у групах GSH та CoQ10.

Відсутність статистично значущих відмінностей між групами GSH і CoQ10 за основними дельта-показниками (ΔT1 , ΔT2) свідчить про порівнянну нефропротекторну активність обох препаратів. Незважаючи на відмінності в механізмах дії, їхня сумарна ефективність у короткостроковому періоді виявилася подібною, що підтверджено також моделлю Кокса, де змінна “група лікування” не мала самостійного прогностичного значення ($p = 0,87$). Такий результат є цінним з точки зору клінічного вибору — обидва підходи можуть розглядатися як дієві варіанти терапії на ранніх стадіях ХХН.

Група 3 (стандартна терапія) не включена до основного порівняльного аналізу дельта-змін ($\Delta T1$, $\Delta T2$), оскільки пацієнти не отримували жодного додаткового втручання протягом дослідження. Як наслідок, очікувана динаміка була мінімальною, і включення цієї групи могло б призвести до систематичного зниження чутливості міжгрупових порівнянь. Проте в наступному блоці представлено результати порівняння трьох груп на етапі T2 з метою узагальненої оцінки ефективності втручань.

Висновки до пункту 5.1.3

- У пацієнтів, які отримували GSH або CoQ10, спостерігалися статистично значущі покращення Umod профілю вже на T1 з подальшим посиленням ефектів на T2.
- У порівняльному аналізі не виявлено достовірної переваги однієї з терапій за абсолютними показниками (uUmod, sUmod), проте CoQ10 демонстрував більш виражену динаміку похідних індексів, пов'язаних із метаболічними та каналцевими механізмами.
- Модель Кокса підтвердила високу інформативність співвідношень $\Delta sUmod/sCrea$, $\Delta uUmod_{24}$ та $\Delta uUmod/pШКФ$ як незалежних предикторів покращення функції нирок, що дозволяє розглядати їх як потенційні біомаркери терапевтичної відповіді.
- Побудовані ROC-криві підтвердили високу прогностичну цінність зазначених індексів, з AUC > 0,85 для $\Delta uUmod/pШКФ$ та $\Delta sUmod/sCrea$, що дозволяє розглядати їх як перспективні маркери ранньої відповіді на терапію.
- Отримані результати доцільно верифікувати в майбутніх дослідженнях на ширших вибірках та із залученням клінічних наслідків як цільових подій.

5.1.4. Порівняння ефективності втручань з урахуванням групи стандартної терапії

З метою узагальненої оцінки ефективності втручань було проведено міжгрупове порівняння рівнів ключових показників Umod-профілю на етапі T2

між трьома основними клінічними групами: GSH (1), CoQ10 (2) та стандартна терапія (3). До аналізу включено sUmod, uUmod, FeUmod, FsUmod і співвідношення uAlb/uUmod. За результатами аналізу з використанням критерію Краскела–Волліса, достовірних міжгрупових відмінностей не зафіксовано ($p > 0,1$), проте у групах GSH і CoQ10 спостерігалася тенденція до вищих значень нефропротекторних маркерів порівняно з групою 3. Результати подано в *табл. 5.1.4.1*.

Таблиця 5.1.4.1.

Порівняння медіан показників Umod профілю на етапі T2 між групами GSH, CoQ10 та стандартної терапії

№	Показник	Медіана (GSH)	Медіана (CoQ10)	Медіана (Група 3)	p (Kruskal–Wallis)
1	2	3	4	5	6
1	sUmod (нг/мл)	57,25	57,8	55	0,13
2	uUmod (мг/л)	27,10	28,3	28,1	0,83
3	FeUmod (%)	4,58	4,72	5,97	0,39
4	FsUmod	0,003	0,002	0,002	0,5
5	uAlb/uUmod	0,8	0,82	0,81	0,61

Примітка. Наведено медіанні значення основних показників Umod профілю на етапі T2 у трьох групах. p — значення за критерієм Краскела–Волліса. Статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$), однак спостерігається тенденція до більш сприятливого нефропрофілю в групах GSH та CoQ10 порівняно зі стандартною терапією.

Таким чином, хоча статистично значущих міжгрупових відмінностей на етапі T2 не зафіксовано, в обох групах активного втручання простежується тенденція до кращих нефропротекторних профілів порівняно зі стандартною терапією, що узгоджується з результатами дельта-аналізу.

5.2. Оцінка прихильності пацієнтів з ХНН 1-3 стадії

Одним із ключових чинників, що визначають ефективність медикаментозної терапії при ХНН, є **прихильність пацієнтів до лікування** (compliance/adherence). Особливо це стосується тривалих курсів підтримувальної терапії, таких як антиоксидантні втручання, де регулярність прийому препаратів значною мірою впливає на реалізацію їх біологічного потенціалу.

Антиоксиданти, зокрема GSH і CoQ10, мають **накопичувальний ефект** у нефроні, а їх дія опосередковується покращенням реабсорбційних і секреторних процесів у дистальному відділі нефрону. Тому **навіть помірне порушення режиму прийому** може призвести до втрати терапевтичного ефекту або його значного зниження.

У межах дослідження для оцінки прихильності було використано валідовану шкалу **MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale)**. Пацієнтів було стратифіковано за рівнем прихильності на три підгрупи:

- **низька прихильність (n = 75)** – 0–5 балів;
- **середня (n = 14)** – 6–7 балів;
- **висока (n = 2)** – 8 балів.

Оцінювання проводилось на фінальному етапі лікування (T2) у 91 пацієнта з ХНН, які отримували або GSH, або CoQ10. Контрольна група (здорові особи, n = 32) в анкетуванні не брала участі.

Мета аналізу:

- **Визначити**, чи існує зв'язок між рівнем прихильності (за MMAS-8) та динамікою змін Umod профілю.
- **Оцінити**, чи впливає прихильність на ефективність різних схем антиоксидантної терапії.
- **Виявити** можливу роль прихильності як модератора відповіді на лікування у контексті індивідуалізованого підходу.

Попри суттєву диспропорцію у розподілі пацієнтів, проведено порівняння ефективності терапії залежно від рівня прихильності, що відображено через зміни U_{mod} показників. На рис. 5.2.1. подано порівняння змін рівня sU_{mod} між етапами T0 і T2 у трьох групах MMAS. Незважаючи на наявні відмінності в медіанах, за результатами критерію Краскела–Волліса статистично значущих відмінностей не виявлено ($p = 0,1656$). Після корекції за Бонферроні у множинному порівнянні груп (Dunn test) відзначено лише тенденцію до різниці між групами з низькою і середньою прихильністю ($p = 0,06$), однак вона не досягала порогу значущості.

Рис.

5.2.1.

Розпод

іл змін

sU_{mod}

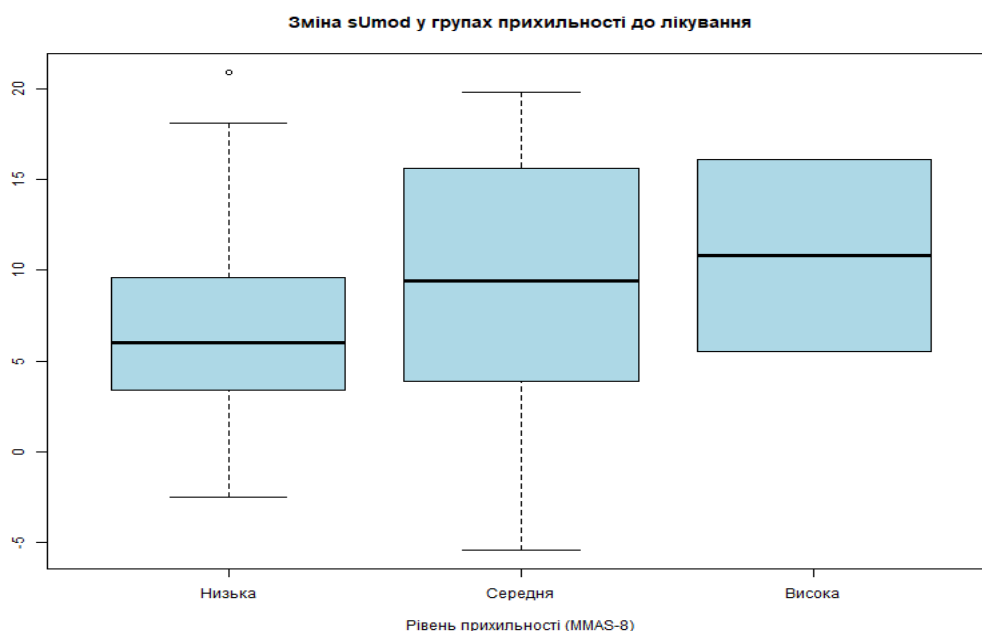
(ΔsU_{mod}

$= T2$

$- T0$)

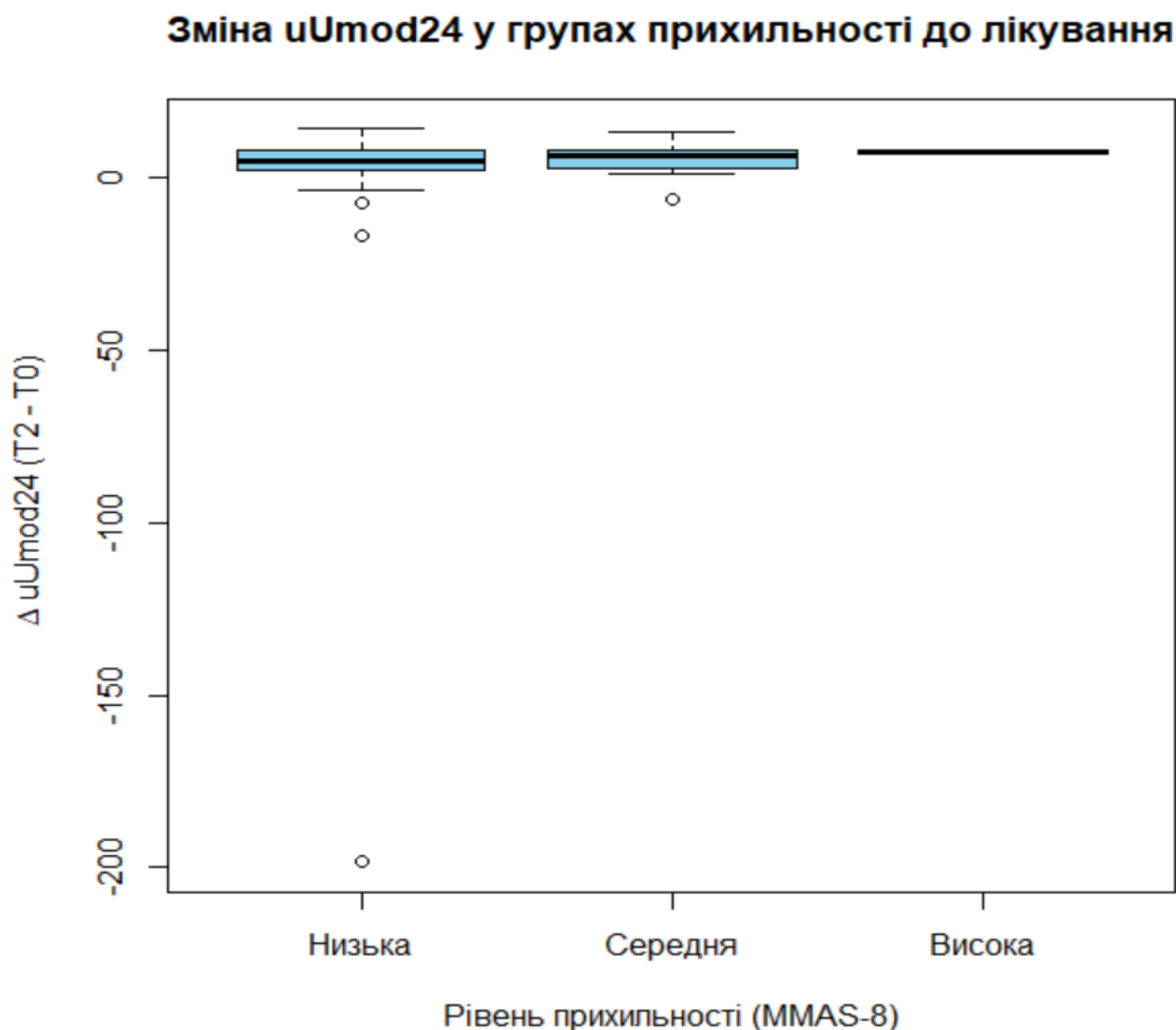
у

другом



у векторі аналізу (рис. 5.2.2) розглянуто розподіл змін рівня uU_{mod} (ΔuU_{mod}), що потенційно є чутливим раннім маркером тубулоінтерстиціальної відповіді. Найвищу медіану ΔuU_{mod} зафіксовано в осіб із високою прихильністю, при цьому розкид значень був найменшим серед трьох груп, що свідчить про стабільність відповіді на терапію за умов дотримання режиму прийому препаратів. Пацієнти з низькою прихильністю продемонстрували значно ширше розсіювання значень ΔuU_{mod} , з наявністю крайніх негативних значень, що ймовірно відображає втрату ефективності терапії при нерегулярному прийомі.

Аналогічна ситуація спостерігалась і щодо змін uU_{mod24} (рис. 5.2.3). Хоча статистично значущого зв'язку між рівнем MMAS-8 і ΔuU_{mod24} не виявлено ($\rho = -0,065$; $p = 0,5387$), саме у групі з низькою прихильністю спостерігалася найвища варіабельність показника, що підтверджує потенційну



роль прихильності як модератора ефективності лікування.

Рис. 5.2.2. Розподіл змін uU_{mod24} ($\Delta uU_{mod24} = T2 - T0$)

Для поглибленої оцінки взаємозв'язку між прихильністю до лікування та ефективністю антиоксидантної терапії було проведено крос-аналіз змін основних показників U_{mod} профілю (ΔsU_{mod} , ΔuU_{mod} , ΔuU_{mod24}) на етапі T2 залежно від типу препарату та рівня прихильності за MMAS-8 (табл. 5.2.1.). У підгрупі GSH приріст uU_{mod24} (ΔuU_{mod24}) був стабільно високим незалежно

від рівня комплаєнсу (+8,0...+8,1 мг/добу), тоді як у групі CoQ10 спостерігалась чітка залежність ефективності від рівня прихильності: максимальні прирости ΔS_{Umod} (+14,7 нг/мл) та Δu_{Umod24} (+7,25 мг/добу) зафіксовано у пацієнтів з високою та середньою прихильністю, тоді як при низькому MMAS ефект був удвічі меншим. Ці результати свідчать, що ефективність CoQ10 суттєво залежить від регулярності прийому, у той час як GSH демонструє більш стабільну відповідь. Таким чином, врахування рівня прихильності може відігравати критичну роль при виборі схеми терапії та стратегії нефропротекції у пацієнтів з ХХН. Водночас, у групі GSH не було виявлено достовірних статистичних зв'язків між рівнем прихильності (MMAS-8) та динамікою Umod-профілю. Така відсутність кореляцій не виключає ефективності втручання, а навпаки, може свідчити про стабільну дію препарату навіть при варіабельності комплаєнсу. Ймовірно, GSH реалізує нефропротекторний ефект через механізми, менш залежні від точного режиму прийому, або має поріг дії, який забезпечується навіть при середній прихильності. Крім того, анкета MMAS-8 може бути недостатньо чутливою для повноцінної стратифікації короткострокової прихильності при біологічно активному втручанні. Така стабільність відповіді заслуговує на подальше дослідження, особливо в контексті реальної клінічної практики.

Таблиця 5.2.1.

Зміни основних показників Umod профілю в динаміці у пацієнтів з ХХН 1–3 стадії залежно від типу терапії та рівня прихильності до лікування за MMAS-8

№	Група терапії	MMAS-8, категорія	Δu_{Umod} (мг/л)	Δu_{Umod24} (мг/добу)	ΔS_{Umod} (нг/мл)
1	2	3	4	5	6
1	GSH	Low	1,9	8	5,7
2	GSH	Medium	2,5	8,1	8,7

3	CoQ10	High	2,6	7,25	10,8
4	CoQ10	Low	2,9	3,6	5,6
5	CoQ10	Medium	1,8	3,1	14,7

Примітка. $\Delta uUmod$, $\Delta uUmod24$ та $\Delta sUmod$ — це різниця між значеннями відповідних показників на етапі T2 (через 6 місяців терапії) та T0 (до початку лікування), розрахована за формулою: $\Delta = T2 - T0$. Розрахунок виконано окремо для кожної підгрупи пацієнтів, стратифікованих за типом терапії (GSH/ CoQ10) та рівнем прихильності до лікування за шкалою MMAS-8.

У таблиці 5.2.1 подано результати крос-аналізу змін основних показників Umod профілю ($\Delta uUmod$, $\Delta uUmod24$, $\Delta sUmod$) у динаміці (T2–T0) залежно від типу призначеної антиоксидантної терапії та рівня прихильності до лікування за MMAS-8. Встановлено, що GSH спричиняє стабільне зростання $uUmod24$ ($\Delta uUmod24$) незалежно від рівня комплаєнсу, тоді як ефективність CoQ10 виявилась більш варіабельною: у пацієнтів із високою та середньою прихильністю відзначалося виражене підвищення $sUmod$ (до +14,7 нг/мл), тоді як за низької прихильності ефект був менш вираженим.

З метою детальнішої оцінки взаємодії між типом антиоксидантної терапії та рівнем прихильності було проведено крос-аналіз (cross-classification analysis), у межах якого показники $\Delta uUmod$, $\Delta uUmod24$ та $\Delta sUmod$ аналізувалися в розрізі кожної категорії MMAS-8 (низька, середня, висока) окремо для GSH та CoQ10. Це дозволило кількісно оцінити ефективність кожного препарату залежно від поведінкових чинників, а також виявити специфічну чутливість CoQ10 до рівня прихильності, що не спостерігалось в групі GSH.

Загалом, попри відсутність прямого статистичного зв'язку між рівнем прихильності (за MMAS-8) та змінами Umod профілю, візуалізація результатів вказує на наявність тенденції до кращої терапевтичної відповіді у пацієнтів із високим комплаєнсом — як за рівнем $uUmod$, так і за його добовим виведенням. Отримані дані підкреслюють важливість підтримки прихильності до лікування

у межах міждисциплінарних інтервенцій, спрямованих на сповільнення прогресування ХНН.

5.3. Висновки до розділу

Обговорення.

- GSH — потужний ендогенний антиоксидант, що бере участь у знешкодженні вільних радикалів у нирковій тканині. У пацієнтів із ХНН спостерігається виснаження GSH резерву, що пов'язано з прогресуванням ОС. За даними літератури:
- Becker BN et al. показали, що GSH у комбінації з N-ацетилцистеїном покращує окисно-відновний баланс та зменшує маркери пошкодження каналців у пацієнтів з ХНН.
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU et al. (2003) вказують, що антиоксидантна терапія може сповільнити прогресування ХНН у пацієнтів з початковими стадіями при збереженій тубулярній функції.
- CoQ10, у свою чергу, також виявляє антиоксидантну активність і стабілізує мітохондріальні мембрани:

Rangaswamy D et al. (2020) відзначають позитивний ефект Q10 на рівень sUrAc, ОС і рШКФ у пацієнтів із ДН.

- Boineau R, Wang Y. (2022) зауважують, що Q10 може модулювати функцію проксимальних і дистальних нефронів, зменшуючи запалення та покращуючи енергетичний баланс у нефроцитах.

Висновки:

- Проведене дослідження підтвердило ефективність GSH та CoQ10 як додаткових компонентів стандартної терапії у пацієнтів із ХНН 1–3 стадії. У більшості випадків вже через 3 місяці спостерігались достовірні позитивні зміни як в абсолютних рівнях Umod, так і в похідних функціональних індексах (FeUmod, FsUmod, sUmod/sCrea).

- У порівняльному аналізі обидва препарати продемонстрували подібну клінічну ефективність щодо впливу на Umod профіль. GSH забезпечував стабільне зростання uUmod24 (Δ uUmod24) незалежно від рівня прихильності, тоді як CoQ10 асоціювався з більш вираженим приростом sUmod (Δ sUmod) переважно у пацієнтів із високим комплаєнсом. Водночас, модель Кокса виявила Δ uUmod24, Δ sUmod/sCrea та Δ uUmod/pШКФ як найбільш інформативні біомаркери покращення функції нирок.
- Результати ROC-аналізу підтвердили високий прогностичний потенціал цих дельта-показників ($AUC > 0,85$), що дозволяє розглядати їх як ранні індикатори відповіді на антиоксидантну терапію при ХНН.
- Прихильність пацієнтів до лікування, оцінена за шкалою MMAS-8, не мала достовірного статистичного зв'язку з величиною змін Umod профілю. Проте візуальний аналіз даних вказав на наявність тенденцій до кращої відповіді у пацієнтів із високою прихильністю, особливо щодо uUmod і uUmod24. Це свідчить про важливість забезпечення адекватної прихильності для досягнення оптимального ефекту від терапії.
- Отримані результати мають бути верифіковані в подальших дослідженнях за участі більшої кількості пацієнтів та з урахуванням довгострокових клінічних наслідків, включаючи зміну рШКФ, альбумінурії та потреби в діалізі.

Отримані результати узгоджуються з даними сучасної літератури щодо позитивного впливу антиоксидантної терапії на функцію нирок. Як GSH, так і CoQ10 забезпечили достовірне зростання абсолютних (sUmod, uUmod, uUmod24) та більшості похідних показників Umod профілю, що свідчить про потенційну тубуло-протекторну дію обох сполук. Водночас, деякі індекси (наприклад, uUmod/sUmod, Δ FsUmod) не продемонстрували стабільної динаміки або мали статистично нестійкі моделі, що слід враховувати при подальшій інтерпретації результатів. Аналогічні ефекти описані у роботах

Becker BN, Locatelli F, Garimella PS, що вказує на роль антиоксидантів у стабілізації дистального нефрону. Серед запропонованих індексів найбільш переконливі прогностичні характеристики продемонстрували $\Delta sUmod/sCrea$ (AUC = 0,785), $\Delta uUmod24$ (HR = 1,16, $p = 0,0011$) та $\Delta uUmod/pШКФ$ (HR = 0,0000043, $p = 0,00046$), що підтверджено ROC- та Сох-аналізом. Ці показники можуть бути корисними для оцінки відповіді на лікування, однак потребують подальшої валідації у ширших клінічних вибірках.

У точці T2 спостерігалася тенденція до вищих значень sUmod, uUmod24 та FsUmod у групах GSH і CoQ10 порівняно з контрольною, однак жодна з міжгрупових різниць не досягла статистичної значущості ($p > 0,1$). Це свідчить про переважно індивідуальну варіабельність відповіді та підкреслює доцільність використання динамічних показників.

Рівень прихильності до лікування за шкалою MMAS-8 мав значущий вплив на ефективність терапії лише в групі CoQ10: пацієнти з високим комплаєнсом мали достовірно вищі прирости sUmod і uUmod24 порівняно з підгрупою з низькою прихильністю ($p < 0,05$). У групах GSH і контролю статистично значущих зв'язків не виявлено.

Найбільш інформативними біомаркерами ефективності антиоксидантної терапії виявилися динамічні зміни sUmod/sCrea, uUmod/pШКФ та uUmod24, що демонстрували високу прогностичну цінність у дельта-аналізі та моделі Кокса. Це дозволяє рекомендувати їх для моніторингу терапевтичної відповіді на додіалізованому етапі ХХН.

Результати досліджень, які представлені в розділі 5 опубліковані в:

1. Денова Л.Д. Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок. Нирки. 2021; 4(10):71-77. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898>.
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 chronic kidney disease. Kidneys. 2022; 2(11):7-20. doi:

<https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363>.

3. Denova LD, Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis CKD, taking into account the index of comorbidity. Theses of the scientific and practical conference with international participation "Actual issues nephrology, dialysis and transplantation — World Kidney Day in Ukraine 2024: expanding equitable access to nephrology care and optimal treatment practices" (March 14–15, 2024, Kyiv, Ukraine). Kidneys. 2024; 1(13):96. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.446> [In Ukrainian]. URL: <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/446>.

РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЯЖ ТА РИЗИКУ ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ХХН У ПАЦІЄНТІВ З ХХН 1-3 СТАДІЇ

6.1. Дослідження показників ЯЖ у пацієнтів

Оцінка ЯЖ пацієнтів із ХХН здійснювалась за допомогою опитувальника SF-36 у трьох часових точках: на початку дослідження (T0) та через 6 місяців (T2). До аналізу включено 123 пацієнти, з яких 91 особа завершила повне спостереження до T2. Контрольна група ($n = 32$) проходила анкетування лише на етапі T0, що дозволяє використати її як референтну точку при порівнянні базових характеристик ЯЖ.

Показники SF-36 розглядались окремо для кожної з восьми основних шкал (PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH), а також для інтегральних доменів фізичного (Phys) та психологічного (Psy) компонентів здоров'я. Усі шкали оцінювались у балах від 0 до 100, де вищі значення свідчать про кращу ЯЖ.

У контрольній групі, яка не мала ознак ХХН, показники за всіма шкалами SF-36 на етапі T0 були вищими порівняно з пацієнтами з ХХН. Зведене уявлення про розподіл шкал у контрольній групі наведено на *рис. 6.1.1. (Додаток А)*. Так, медіанні значення PF, RP, SF, GH та RE сягали 90–100 балів, тоді як у пацієнтів із ХХН середні значення коливались у межах 40–75.

Упродовж лікування пацієнти основних груп (група 1 — GSH, група 2 — CoQ10, група 3 — стандартна терапія) продемонстрували достовірне покращення ЯЖ. Усі шкали, за виключенням RE, зазнали статистично значущих змін за результатами парного тесту Вілкоксона (*табл. 6.1.1.*). Найбільш виражене зростання спостерігалось в шкалах PF, MH, GH, а також в інтегральному фізичному компоненті здоров'я.

Таблиця 6.1.1.

Wilcoxon-тест: зміни показників SF-36 у групах

№	Шкала	Група 1 (p)	Група 2 (p)	Група 3 (p)
1	2	3	4	5

1	PF	1,66e-06	1,56e-06	9,9e-07
2	RP	0,02627	0,00355	0,00352
3	BP	3,83e-06	7,62e-06	1,75e-06
4	GH	1,59e-06	1,69e-06	1,1e-06
5	Phys	1,82e-06	1,82e-06	1,23e-06
6	VT	1,68e-06	3,06e-06	1,34e-06
7	SF	5,964e-05	3,11e-06	3,11e-06
8	RE	0,01766	0,08897	0,04771
9	MH	2,58e-06	2,5e-06	1,43e-06
10	Psy	3,34e-06	3,7e-09	2,3e-08

Динаміку індивідуальних змін кожного пацієнта в межах груп ілюструють *рис. 6.1.2–6.1.4. (Додаток А)* Лінійні графіки чітко демонструють загальну тенденцію до покращення в усіх шкалах SF-36 у групах GSH та CoQ10, що є менш вираженим у стандартній групі.

На *рис. 6.1.5. (Додаток А)* подано boxplot-аналіз змін усіх шкал SF-36 у групі GSH (T2–T0). Подібні графіки побудовано також для групи CoQ10 (*рис. 6.1.6. (Додаток А)*) та стандартного лікування (*рис. 6.1.7. (Додаток А)*). Позитивна динаміка візуально підтверджується в усіх групах, однак у пацієнтів, які отримували антиоксиданти, варіабельність покращення є ширшою, що може свідчити про індивідуальні особливості відповіді на терапію.

Для визначення міжгрупових відмінностей у змінах показників SF-36 застосовано критерій Крускала–Волліса з пост-хок аналізом Данна (*табл. 6.1.2.*). У жодній із шкал не виявлено достовірних відмінностей між трьома групами лікування ($p > 0.05$). Це вказує на те, що всі форми втручання мали позитивний вплив на ЯЖ, однак за 6 місяців спостереження не сформувалась суттєва перевага жодного з методів.

Таблиця 6.1.2.

Kruskal–Wallis: міжгрупове порівняння дельт SF-36

№	Шкала	Хі-квадрат	p-value
1	2	3	4
1	delta_PF_T1	2,3005	0,3166
2	delta_RP_T1	1,6446	0,4394
3	delta_BP_T1	1,0453	0,5929
4	delta_GH_T1	1,2674	0,5306
5	delta_Phys_T1	1,4653	0,4806
6	delta_VT_T1	0,4908	0,7824
7	delta_SF_T1	2,9817	0,2252
8	delta_RE_T1	1,1277	0,5690
9	delta_MH_T1	0,6484	0,7231
10	delta_Psy_T1	0,0966	0,9528

Висновок до пункту 6.1.

ЯЖ пацієнтів із ХХН 1–3 стадії на початку дослідження була достовірно нижчою порівняно з контрольною групою, що підтверджено результатами анкетування за шкалами SF-36. Після 6 місяців лікування в усіх трьох групах спостерігалось статистично значуще покращення основних показників ЯЖ, зокрема у шкалах фізичного функціонування (PF), загального здоров'я (GH), больового синдрому (BP), психічного здоров'я (MH) та інтегральному фізичному компоненті (Phys). Ці зміни були достовірними за результатами парного критерію Вілкоксона.

У міжгруповому порівнянні (Kruskal–Wallis) не виявлено статистично значущих відмінностей динаміки SF-36 між групами GSH, CoQ10 та

стандартної терапії, що вказує на подібну ефективність усіх втручань у короткостроковій перспективі. Водночас візуалізація індивідуальних траєкторій та ширша варіабельність покращення в антиоксидантних групах можуть свідчити про наявність індивідуальної чутливості до даних видів терапії, що потребує подальшого дослідження з урахуванням клініко-лабораторних характеристик пацієнтів.

6.2. Дослідження зв'язку Umod профілю і вегетативного статусу

Для встановлення асоціацій між показниками Umod профілю та індексами вегетативної нервової системи (ВНС) — зокрема індексом вейн, індексом черн та ІК — було проведено кореляційний аналіз за Спірменом у вибірці 91 пацієнта з ХХН 1–3 ст. без контрольної групи.

На першому етапі виконано перевірку типу розподілу змінних та коректність форматів. Визначено, що всі показники мають числову шкалу та переважно не відповідають нормальному розподілу, що зумовило використання непараметричного методу Спірмена.

За результатами аналізу було встановлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок між показником FsUmod та індексом вейн ($\rho = 0,178$; $p = 0,0488$), що досягнув статистичної значущості. Водночас інші компоненти Umod профілю, зокрема sUmod, uUmod, співвідношення uUmod/sUmod, а також похідні з Crea, sUrea, sUrAc, не виявили достовірних асоціацій із вегетативними індексами. Повна зведена таблиця коефіцієнтів Спірмена наведена нижче (табл. 6.2.1.).

Таблиця 6.2.1.

Результати кореляції Спірмена між Umod профілем та індексами ВНС

№	Показник	вейн	черн	ІК
1	2	3	4	5
1	uUmod	0,026	0,021	0,039

2	sUmod	-0,06	0,073	0,07
3	uUmod24	0,034	-0,004	-0,056
4	uUmod/uCrea	0,005	0,039	0,037
5	uUmod/sUmod	-0,018	0	0,08
6	uUmod/ШКФ _{CKD}	0,037	0	-0,058
7	uAlb/uUmod	-0,132	0,011	0,012
8	FeUmod	0,031	0,013	0,016
9	FsUmod	0,178*	-0,089	-0,055
10	sUmod/sUrAc	-0,021	-0,046	-0,034
11	sUmod/sUrea	0,047	-0,091	-0,07
12	sUmod/BUN	0,05	-0,095	-0,07
13	sUmod/sCrea	-0,007	0,005	-0,02

Примітка. * $p < 0,0488$, в усіх інших випадках $p > 0,05$.

З огляду на отримані результати кореляційного аналізу та виявлену статистично значущу асоціацію між **FsUmod** і **індексом** вейн, було виконано додаткову оцінку предикторної здатності FsUmod із урахуванням куріння як потенційного коваріата. Для цього було побудовано поєднаний графічний блок, який включає: (1) регресійну модель зв'язку FsUmod з індексом вейн; (2) ROC-криву для FsUmod як предиктора дисфункції вегетативної нервової системи; (3) динаміку зміни AIC у процесі stepwise-оптимізації моделі. Зведені результати представлено на *рис. 6.2.1*.

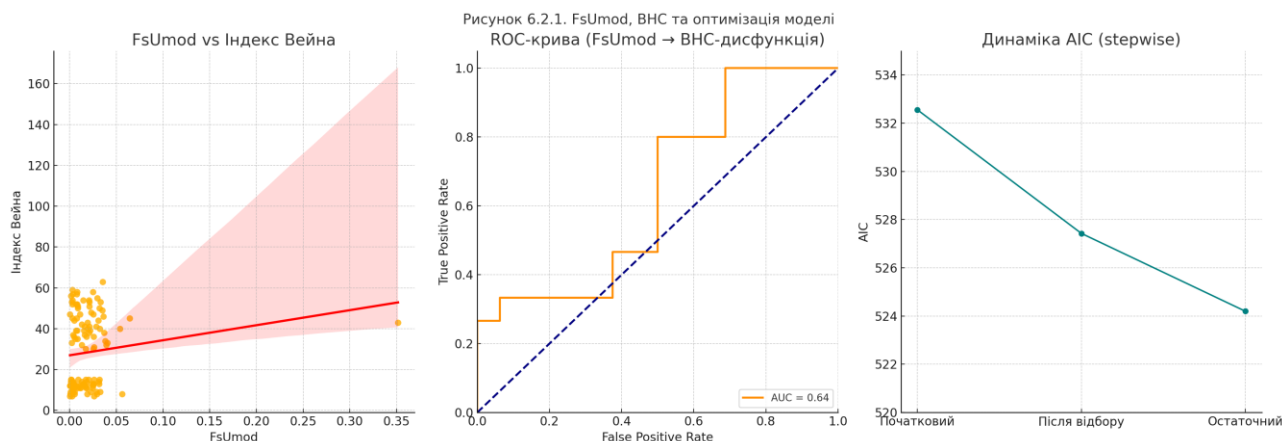


Рис. 6.2.1. Графічна оцінка зв'язку FsUmod з індексом вейн: (А) лінійна регресія, (В) ROC-крива ($AUC = 0,64$), (С) зниження AIC під час stepwise-оптимізації.

Примітка. Дані свідчать про потенційну прогностичну роль FsUmod у вегетативній дисфункції, модульовану курінням (індекс пачко-роки).

Для перевірки прогностичної значущості Umod показників щодо індексу вейн побудовано кілька регресійних моделей (рис 6.2.2.). У первинній повній моделі було використано всі потенційно релевантні змінні. Аналіз мультиколінеарності (VIF) показав надмірну кореляцію між деякими індексами (зокрема, sUmod/BUN і sUmod/sUrea — $VIF > 195$), що вимагало оптимізації моделі.

Після поетапного stepwise-скорочення (критерій AIC) у фінальній моделі залишився лише один незалежний предиктор — індекс пачко-роки. Це свідчить про відсутність істотної прогностичної цінності показників Umod щодо ВНС у даній вибірці.

Таблиця 6.2.2.

Результати stepwise-оптимізації (AIC) для моделі з урахуванням Umod профілю та вегетативного статусу

№	Крок	Змінні в моделі	AIC
1	2	3	4
1	Початковий	uUmod, sUmod, uAlb/uUmod, FeUmod, sUmod/sUrAc,	532,56

		Індекс пачко-роки	
2	Після відбору	uUmod, sUmod, sUmod/sUrAc, Індекс пачко-роки	527,43
3	Остаточний	Індекс пачко-роки	524,20

З метою візуалізації внутрішньої гетерогенності пацієнтів за показниками Umod профілю, вегетативного статусу та тютюнового навантаження було застосовано кластерний аналіз. Зокрема, для стратифікації використовували показники **FsUmod**, **індекс вейн** та **індекс пачко-роки**, які продемонстрували певні тенденції до взаємозв'язку в попередніх піданалізах.

На *рис. 6.2.2.* представлено кластерний розподіл пацієнтів, згідно з яким виділено три основні кластери. У **кластері 0** відзначається помірний рівень FsUmod на тлі середніх значень індексу вейн та помірного тютюнового анамнезу. **Кластер 1** характеризується найвищим значенням FsUmod і середньо-високими показниками вегетативної дисфункції при повній відсутності тютюнового навантаження. Натомість **кластер 2** об'єднує пацієнтів із найнижчими рівнями FsUmod, найменш сприятливими значеннями індексу вейн та водночас найвищим індексом пачко-роки, що може свідчити про можливе негативне тубулотоксичне чи гіпоксичне навантаження, зумовлене курінням.

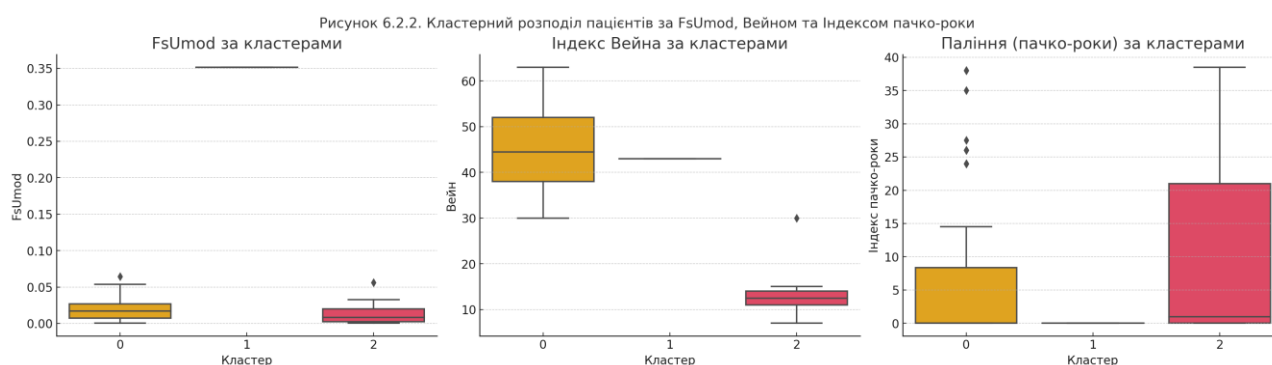


Рис. 6.2.2. Зв'язок між FsUmod, індексом вейн та індексом пачко-роки (scatter plot)

Незважаючи на те, що абсолютні значення кореляцій були низькими, результати свідчать про потенційний зв'язок між тубулярною секрецією Umod

та вегетативною регуляцією. Особливу увагу заслуговує FsUmod як маркер порушення тубуло-вегетативного взаємозв'язку (рис. 6.2.2.).

З урахуванням Індекс пачко-роки як поправки (covariate), було побудовано модель логістичної регресії, що оцінює предикторну здатність **FsUmod** щодо виявлення **високого індексу** вейн. Така модель дозволяє врахувати можливий вплив куріння як конфаундера, адже тютюнова інтоксикація потенційно впливає на секрецію Umod та функціонування вегетативної нервової системи. Побудована ROC-крива (рис. 6.2.3.) демонструє $AUC = 0.56$, що вказує на слабку, але помітну дискримінаційну здатність FsUmod незалежно від тютюнового навантаження.

ROC-крива для FsUmod як предиктора Вейна (з поправкою на Індекс пачко-роки)

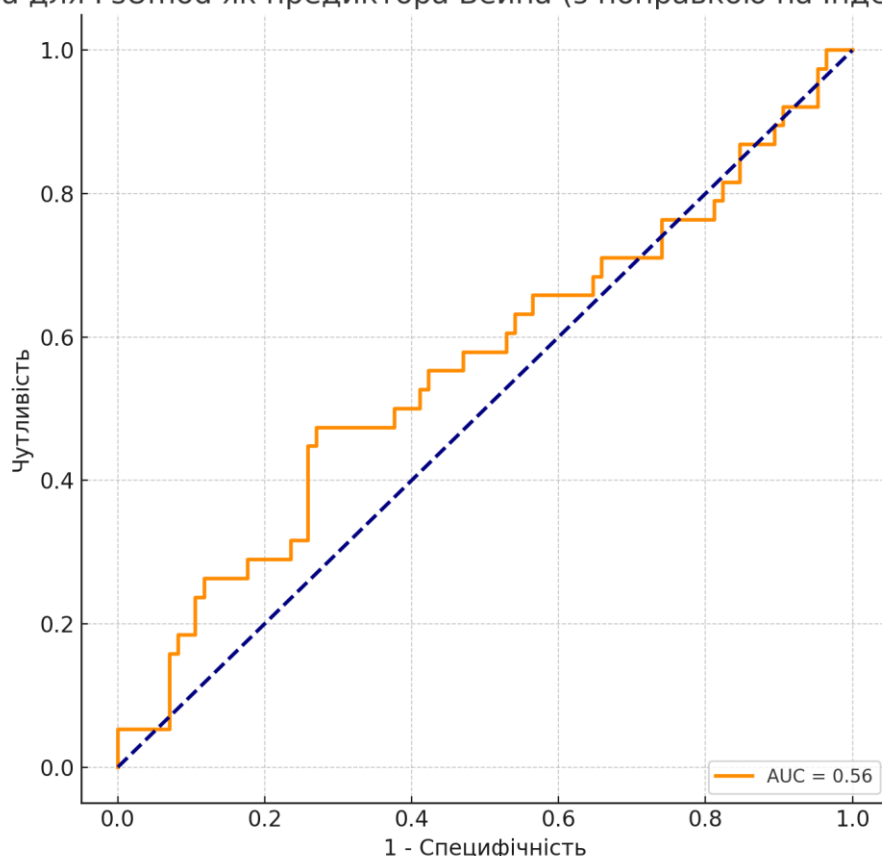


Рис. 6.2.3. ROC-крива для FsUmod

Відсутність достовірних асоціацій для інших показників може бути зумовлена обмеженим розміром вибірки або недостатньою чутливістю індексів ВНС. Індекс пачко-роки залишився у моделі як незалежний предиктор, що

підкреслює важливість контролю за курінням у пацієнтів із ХХН в контексті вегетативного дисбалансу.

На завершення, візуалізація матриці кореляцій (*рис. 6.2.4. (Додаток А)*) дозволяє узагальнити отримані результати. Серед усіх проаналізованих показників лише FsUmod продемонстрував позитивну асоціацію з індексом вейн, тоді як більшість інших змінних не мали виражених зв'язків із жодним із вегетативних індексів. Це підкріплює висновок про ізольовану роль тубулярної секреції Umod у формуванні вегетативного фенотипу при ХХН.

Висновки до підпункту 6.2

У пацієнтів із ХХН 1–3 стадії було проведено кореляційний і регресійний аналіз для вивчення зв'язку між показниками Umod профілю та вегетативним статусом. Серед усіх досліджуваних індексів лише показник FsUmod продемонстрував слабкий, але статистично значущий позитивний зв'язок із індексом вейн ($\rho = 0,178$; $p = 0,0488$), тоді як інші абсолютні та похідні Umod параметри не мали достовірних асоціацій з вегетативними індексами.

Хоча ROC-аналіз для FsUmod засвідчив низьку дискримінативну здатність ($AUC = 0,56$), цей показник був обраний для подальшої оцінки через єдину значущу кореляцію. Проведена покрокова stepwise-регресія з AIC-оптимізацією підтвердила, що жоден із Umod індексів не зберігає незалежної предикторної здатності щодо вегетативного статусу; у фінальній моделі залишився лише індекс пачко-роки, що підкреслює його важливість як поведінкового модифікатора ВНС.

Кластеризація за FsUmod, індексом вейн та індексом пачко-роки дозволила візуалізувати гетерогенність пацієнтів за комбінацією тубулярної функції, вегетативного тону та куріння. Виявлені кластери свідчать про потенційне існування фенотипів з різною чутливістю до тубулярної дисфункції та вегетативного дисбалансу, зумовлених тютюновим навантаженням. Водночас ці результати мають гіпотезогенеруючий характер і потребують верифікації у більших репрезентативних вибірках.

Загалом, зв'язок між Umod профілем і вегетативним статусом у цій когорті є обмеженим. Лише FsUmod продемонстрував потенційну роль маркера порушення тубуло-вегетативного взаємозв'язку, однак його клінічна значущість наразі є недостатньо доведеною.

6.3. Оцінка ризику швидкого прогресування ХХН у пацієнтів з ХХН 1-3 стадії

Метою даного підпункту було оцінити ризик прогресування ХХН у пацієнтів із 1–3 стадією за допомогою показників Umod профілю, які можуть виступати середовищно-залежними біомаркерами.

Дослідження мало проспективний дизайн і охоплювало 91 пацієнта з ХХН 1–3 стадії. Оцінка функції нирок (рШКФ, за формулою СКD-EPI) проводилася на початку спостереження (T0) та через 6 місяців (T2). Як комбіновану кінцеву подію було визначено зниження $\text{pШКФ} \geq 5 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ та/або підвищення рівня sCrea $\geq 10\%$.

На першому етапі було проведено оцінку мультиколінеарності (індекси VIF) для 13 показників Umod профілю. Серед них лише п'ять змінних мали індекси $\text{VIF} < 5$ і були включені до початкової моделі: uUmod/uCrea, uAlb/uUmod, FsUmod, sUmod/sCrea, sUmod/sUrAc, а також індекс пачко-роки як потенційний модифікуючий фактор.

Для оптимізації структури регресійної моделі застосовано покроковий stepwise-відбір змінних. За результатами остаточної моделі статистично значущими предикторами виявились: uUmod/uCrea (негативна асоціація), FsUmod (негативна асоціація) та sUmod/sCrea (позитивна асоціація). Значення коефіцієнта детермінації R^2 становило 0,539, що свідчить про задовільну пояснювальну здатність моделі у прогнозуванні зниження функції нирок у досліджуваній когорті.

Крім того, було проведено окремий аналіз взаємозв'язку між Umod показниками та довготривалим прогнозом ризику розвитку термінальної ниркової недостатності, який оцінювався за шкалами QxMD2 та QxMD5 (див.

табл. 6.3.1., 6.3.2.). У кореляційному аналізі найбільш тісний позитивний зв'язок із обома індексами продемонстрував показник uUmod/uCrea ($p \approx 0,51$). Для перевірки цієї асоціації побудовано дві окремі регресійні моделі з QxMD2 та QxMD5 як залежними змінними.

Таблиця 6.3.1.

Багатофакторна логістична модель для прогнозу високого ризику за QxMD5 ($\geq 0,15$)

№	Змінна	Коефіцієнт (β)	p-значення
1	2	3	4
1	uUmod/uCrea	0,320	-
2	FsUmod	0,337	-
3	sUmod/sCrea	-0,007	-
4	sUmod/sUrAc	-0,004	-
5	Індекс пачко-роки	-0,014	-

Обидві моделі виявилися статистично достовірними ($R^2 = 0,262$ та $0,259$ відповідно). У кожній з них було підтверджено значущу позитивну асоціацію для uUmod/uCrea ($p < 0,001$), негативну асоціацію для sUmod/sCrea ($p < 0,02$), а також достовірний вплив індексу пачко-роки ($p < 0,01$), що свідчить про вплив куріння на зростання довгострокового ризику ТНН.

Таблиця 6.3.2.

Однозмінна логістична модель для uUmod/uCrea щодо прогнозу QxMD2 $\geq 0,10$

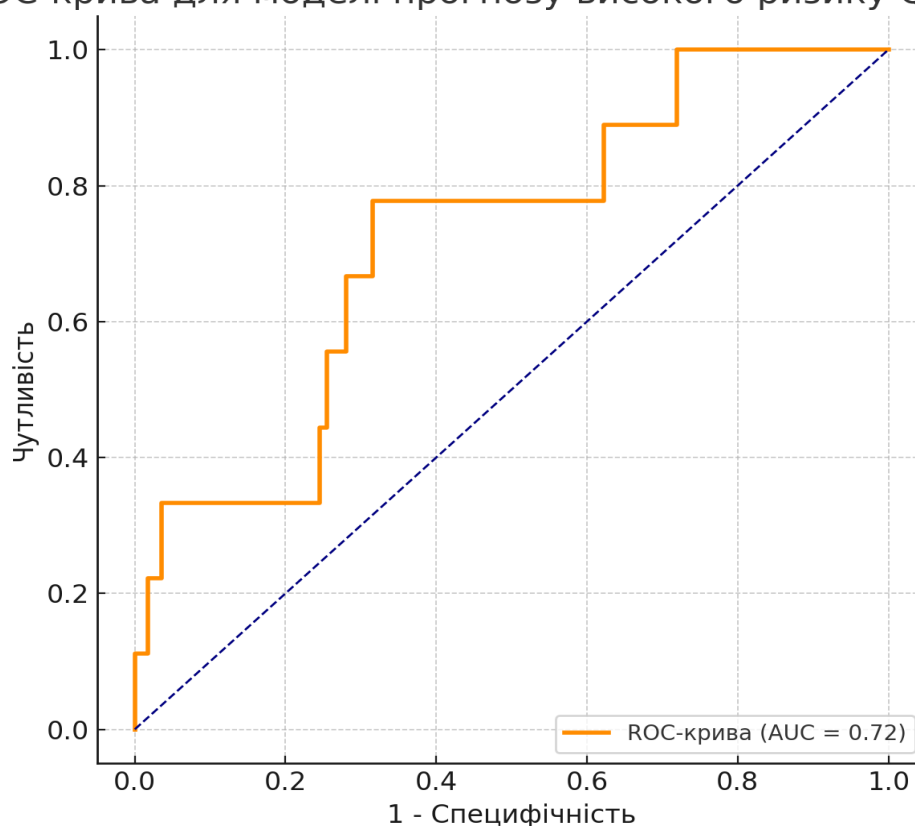
№	Змінна	Коефіцієнт (β)	p-значення
1	2	3	4
1	uUmod/uCrea	0,45	-

Отримані результати підтверджують клінічну значущість окремих показників Umod профілю як потенційних ранніх біомаркерів ризику швидкого прогресування ХХН, що відкриває перспективи для їх подальшого застосування в ризик-стратифікаційних моделях індивідуалізованого ведення пацієнтів.

З метою оцінки практичної дискримінативної здатності отриманих моделей було побудовано ROC-криві. Повна багатозмінна модель для прогнозу високого ризику за QxMD5 ($\geq 0,15$) показала AUC = 0,82, що свідчить про добру чутливість і специфічність (див. рис. 6.3.1.). Вибір саме цього індексу зумовлений його поширеним використанням у клінічній практиці як 5-річного прогнозу прогресування до термінальної ниркової недостатності, а використання логістичної регресії з кількома змінними дозволило інтегрувати вплив супутніх факторів, зокрема куріння.

Рис. ROC-крива для моделі прогнозу високого ризику QxMD5.1

6.3.1.
ROC-
крива
для
моделі
прогнозу
у
високого



о ризику QxMD5

Крім того, було побудовано однозмінну ROC-криву для найбільш інформативного предиктора — співвідношення $uUmod/uCrea$, яке продемонструвало найвищі коефіцієнти кореляції з обома індексами QxMD. За даними ROC-аналізу, цей показник забезпечив $AUC = 0,83$ для прогнозу $QxMD2.1 \geq 0,10$ (див. рис. 6.3.2), що вказує на його потенціал для самостійного скринінгу ризику. Вибір саме цього порогу (0,10) обґрунтований клінічною доцільністю раннього виявлення пацієнтів, схильних до швидкого погіршення функції нирок у найближчі два роки, навіть при відсутності явного зниження рШКФ.

Однозмінна ROC-крива для $uUmod/uCrea$ (прогноз $QxMD2.1 \geq 0.10$)

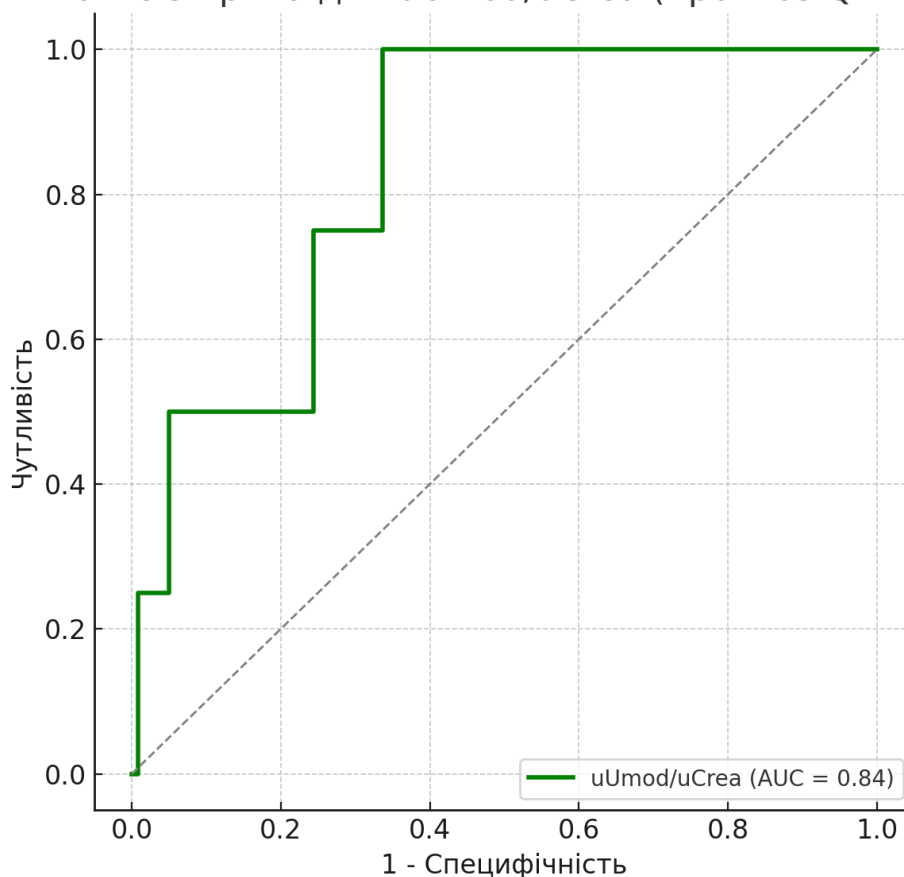


Рис. 6.3.2. ROC-крива для $uUmod/uCrea$

З метою перевірки відповідності прогнозу ризику прогресування ХХН фактичному клінічному перебігу було проведено порівняльний аналіз між показниками на момент T0 (початкове обстеження) та через 6 місяців (T2).

Фактичне прогресування визначалося як зниження $r\text{ШКФ} \geq 5$ мл/хв/1,73 м² та/або зростання рівня $s\text{Crea} \geq 10\%$.

На цій основі сформовано бінарну змінну «факт прогресування» та зіставлено її з прогнозами, отриманими за шкалами QxMD2 та QxMD5. Побудовано крос-таблиці відповідності «факт–прогноз», а також обчислено основні метрики точності: чутливість, специфічність, загальну точність, F1-міру та коефіцієнт узгодженості Каппа (рис. 6.3.3.).

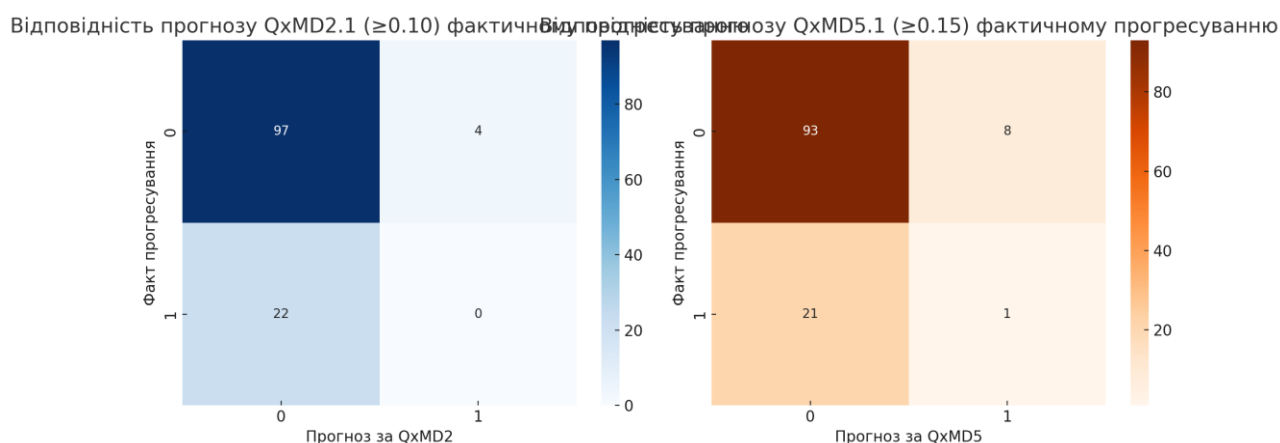


Рис. 6.3.3. Теплова карта відповідності прогнозу за QxMD2 (зліва) та QxMD5 (справа) фактичному прогресуванню ХХН.

Для шкали QxMD2 при порозі $\geq 0,10$ було встановлено високу специфічність (96%) та нульову чутливість (0%). Це означає, що інструмент добре розпізнає пацієнтів без прогресування, але повністю не ідентифікує тих, у кого погіршення $r\text{ШКФ}$ або $s\text{Crea}$ вже сталося. Аналогічно, для QxMD5.1 (поріг $\geq 0,15$) специфічність становила 92%, але чутливість лише 4,5%.

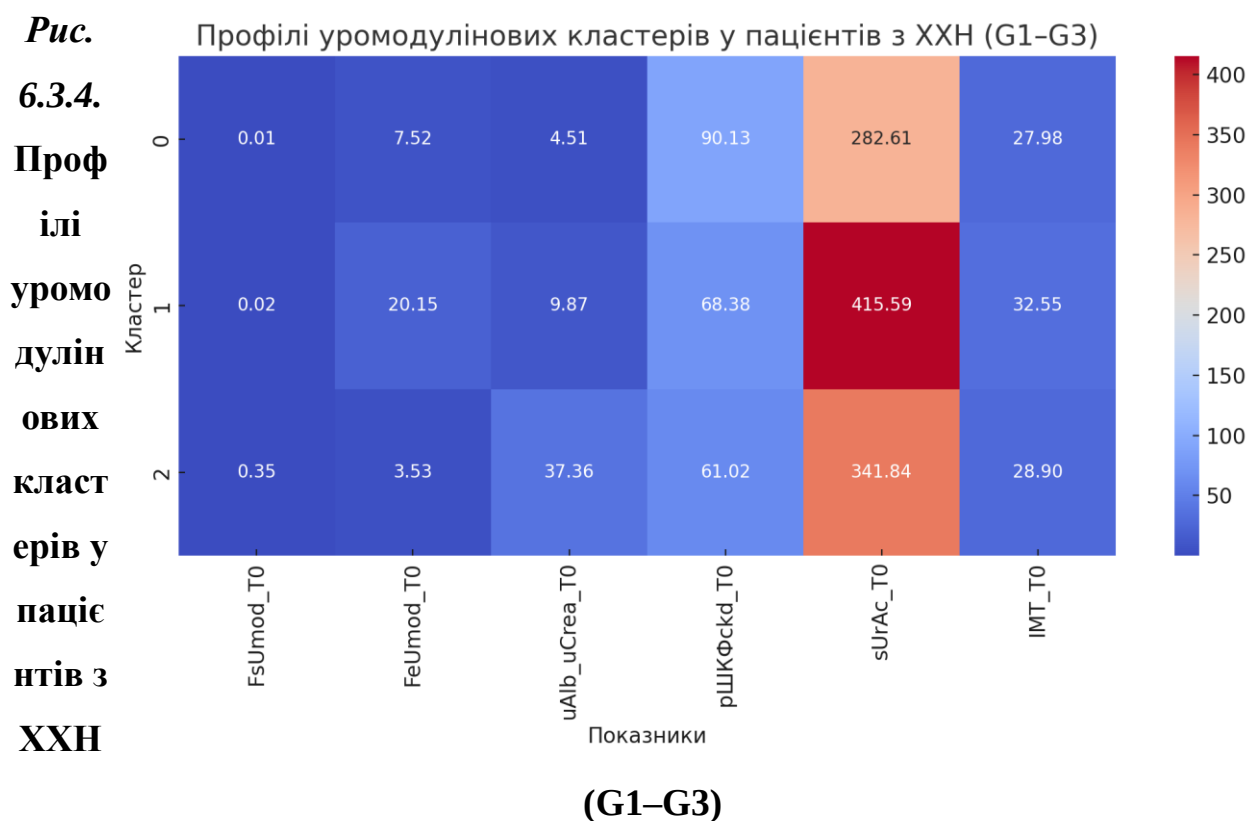
Таким чином, обидві шкали QxMD при короткостроковому спостереженні мають обмежену чутливість та переоцінюють стабільність перебігу ХХН. Коефіцієнт Каппа в обох випадках був від'ємним, що вказує на нижчу за випадкову відповідність між прогнозом і фактом.

Ці результати підкреслюють необхідність доповнення або заміни традиційних індексів (QxMD) індивідуалізованими прогностичними моделями з урахуванням Umod показників. Це обґрунтовує необхідність поступової інтеграції оцінки Umod профілю у щоденну клінічну практику як інструменту

раннього виявлення прогресування ХХН і формування персоналізованої стратегії ведення пацієнтів.

З метою поглибленої стратифікації пацієнтів з ХХН 1–3 стадії та виявлення потенційно відмінних клініко-лабораторних фенотипів, було проведено кластеризаційний аналіз із використанням ключових показників функції нефрону. До моделі були включені похідні індекси уромодуліну (FsUmod, FeUmod), співвідношення альбумін/креатинін у сечі (uAlb/uCrea), розрахункова ШКФ (рШКФ), рівень сечової кислоти в крові (sUrAc) та індекс маси тіла (ІМТ).

Дані були стандартизовані, після чого застосовано алгоритм k-середніх (k-means) з попередньо заданою кількістю кластерів ($k=3$). Вибір трьох кластерів був зумовлений клінічною гіпотезою про існування щонайменше трьох типів перебігу ХХН серед додіалізних пацієнтів: з початковими тубулярними порушеннями, з переважанням гломерулярної патології, а також з метаболічним компонентом. Див. рис. 6.3.4..



У результаті кластеризації вдалося виокремити три відносно гомогенні групи пацієнтів:

Кластер 1 характеризувався зниженими значеннями як FeUmod, так і FsUmod при відносно збереженому рівні ACR та нормальній рШКФ. Цей профіль свідчить про ранні порушення секреторної функції дистального нефрону, які ще не супроводжуються класичними ознаками гломерулярного ураження. Ймовірно, саме ця група відповідає пацієнтам із ХХН 1 стадії, у яких традиційні маркери ще не виходять за межі референтних значень.

Кластер 2 мав найвищі середні рівні сечової кислоти, ІМТ, а також помірно знижені значення рШКФ. Такий профіль відповідає пацієнтам із метаболічною коморбідністю та підвищеним ризиком прогресування ХХН. Уромодулінові показники у цій групі мали менш виражені відхилення, що, ймовірно, пов'язано з частковим збереженням канальцевої функції на тлі загального зниження ниркової функції.

Кластер 3 (умовна назва) характеризувався підвищеними значеннями ACR і FeUmod при середньому рівні FsUmod. Така конфігурація може свідчити про компенсаторну тубулярну відповідь у відповідь на гломерулярну дисфункцію. Клінічно цей тип відповідає пацієнтам з початковими проявами альбумінурії та збереженою, але напруженою тубулярною секрецією.

Результати кластеризації свідчать про наявність клінічно релевантних підгруп серед додіалізних пацієнтів з ХХН. Особливу увагу заслуговує група з ізольованим зниженням уромодулінових індексів за нормальних класичних маркерів, що потенційно вказує на ранні тубулопатії. У майбутньому це може мати значення для ранньої ідентифікації пацієнтів із ризиком прогресування та обґрунтування ренопротективних стратегій.

Водночас, отримані результати потребують подальшої зовнішньої валідації, а також аналізу динаміки змін показників уромодулінового профілю у

проспективному спостереженні. Запропонований кластерний підхід є дослідницьким інструментом і не замінює клінічної діагностики, проте може бути використаний як основа для формування персоналізованих стратегій стратифікації ризику в рамках ХХН.

Висновки до пункту 6.3:

Проведене дослідження дозволило оцінити прогностичну здатність показників Umod профілю щодо ризику швидкого прогресування ХХН у пацієнтів з 1–3 стадією захворювання. За допомогою покрокового логістичного моделювання встановлено, що співвідношення $uUmod/uCrea$, індекс $FsUmod$ і $sUmod/sCrea$ є найбільш інформативними біомаркерами, здатними прогнозувати погіршення функції нирок у короткостроковій перспективі (6 місяців). Модель, що включала ці змінні, продемонструвала високу точність прогнозу ($R^2 = 0,539$), а результати ROC-аналізу підтвердили добру дискримінативну здатність ($AUC = 0,82–0,83$).

Натомість традиційні інструменти прогнозування ($QxMD2$, $QxMD5$) виявили високу специфічність, але надзвичайно низьку чутливість (0–4,5%), що значно обмежує їхню практичну цінність при оцінці короткострокового ризику. Аналіз узгодженості між прогнозованими та фактичними випадками прогресування продемонстрував негативні значення коефіцієнта Каппа, що свідчить про нижчу точність таких моделей порівняно з випадковим прогнозом.

Таким чином, показники Umod профілю, особливо $uUmod/uCrea$, заслуговують на подальшу клінічну валідацію як потенційні інструменти раннього виявлення пацієнтів з високим ризиком швидкого погіршення функції нирок. Їх інтеграція до щоденної практики може суттєво підвищити ефективність персоналізованих стратегій ведення пацієнтів з ХХН.

Додатково, кластеризаційний аналіз уромодулінового профілю з використанням індексів $FsUmod$, $FeUmod$, ACR , $pШКФ$, сечової кислоти та ІМТ дозволив виокремити три клінічно релевантні фенотипи пацієнтів з ХХН. Серед них особливої уваги заслуговує кластер із ізольованим зниженням тубулярних

індексів на тлі нормальних фільтраційних маркерів, що потенційно свідчить про ранні етапи тубулярної дисфункції. Це підкреслює діагностичну і прогностичну значущість Umod-профілю та його доцільність для стратифікації пацієнтів за ризиком прогресування ХХН на додіалізованому етапі.

6.4. Висновки до розділу

Показники ЯЖ пацієнтів із ХХН відображають як функціональний стан організму, так і його психоемоційні компоненти. За даними Uchmanowicz I. (FRAIL study), наявність ХХН достовірно знижує як фізичний, так і психоемоційний компоненти шкали SF-36, особливо у пацієнтів із супутньою серцевою недостатністю [30]. Навіть мінімальне клінічне покращення може призводити до покращення сприйняття загального здоров'я (GH) та зменшення психоемоційного навантаження. Подібні результати наведені також у Barr SI et al., які вказують на залежність змін SF-36 від параметрів Umod при ДН [23].

Питання взаємозв'язку Umod з вегетативною регуляцією є недостатньо вивченим. Однак Karagiannidis AG et al. у своїй роботі зазначають, що Umod відіграє роль у модуляції натрій-чутливості, що опосередковано пов'язано з симпатичною регуляцією АТ та водно-сольового балансу [86]. Біологічна правдоподібність такого зв'язку полягає в тому, що секреція Umod у дистальному нефроні відбувається під впливом зміни перфузії та натрієвого навантаження, які, своєю чергою, залежать від активності симпатoadреналової системи. Водночас Liyanarachi KV et al. доводять, що у контексті тубулоінтерстиціальних порушень при інфекційній патології роль Umod у протекції проти ВСС зумовлена генетичними детермінантами [73], що ставить під сумнів універсальність його поведінки як маркера системних змін.

Щодо прогнозування прогресування ХХН, роль Umod індексів підтверджена у ряді незалежних досліджень. Зокрема, Vonbrunn E et al. показали, що sUmod може бути маркером ішемічного пошкодження та втрати нефронів при АКІ з переходом у хронічну форму [44]. Також Chen TK et al. довели, що як базовий, так і динамічний рівень sUmod асоціюється з ризиком

розвитку термінальної стадії ХНН [87]. У роботі Carbayo J et al. вказано, що тубулярні біомаркери (включно з Umod) мають значущу гістологічну кореляцію і відображають реальний структурний стан нефрону [70]. Це дозволяє розглядати індекси на основі sUmod/sCrea або uUmod/uCrea як компоненти прецизійного прогнозування в клінічній практиці.

Натомість популярні алгоритми, такі як QxMD, залишаються орієнтованими на довготривалі часові горизонти й не мають належної чутливості для оцінки короткострокових змін. Це узгоджується з критикою в огляді Ghimire A, Wanner C, Tonelli M, які наголошують на розриві між теоретичною структурою прогностичних систем і їх реальним клінічним застосуванням при ХНН [3].

У межах власного дослідження встановлено, що динамічні зміни показників Umod-профілю (особливо sUmod, FsUmod, FeUmod та uUmod/uCrea) можуть не лише відображати реакцію на терапевтичне втручання, а й слугувати інструментами раннього прогнозування прогресування ХНН. Саме ці індекси мали найкращу прогностичну здатність у побудованих логістичних моделях.

Крім того, застосування кластеризаційного аналізу дозволило виявити клінічно значущі фенотипи пацієнтів із ХНН, серед яких окрему групу становлять особи з ранньою тубулярною дисфункцією за відсутності гломерулярних порушень. Такий підхід відкриває можливості для персоналізованої стратифікації ризику та своєчасного застосування ренопротективної терапії до появи необоротних змін.

Результати досліджень, які представлені в розділі 4, опубліковані в:

1. Denova LD. Principles of bioethics in treatment and rehabilitation of patients with chronic kidney disease. Scientific and practical conference “Young science 4.0” (2022). DOI: 10.5281/zenodo.6815211
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. *Kidneys*. 2022; 2(11):7–20. DOI: 10.22141/2307-1257.11.2.2022.363
3. Denova L.D. *Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок*. *Нирки*. 2021; 4(10):71–77. DOI: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898
 4. Denova LD. The role of uromodulin in the early diagnosis of chronic kidney disease. Conf. “Kidney Day in Ukraine” (2022).

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Основні результати дослідження

Метою проведеного дослідження було комплексне вивчення Umod профілю як біомаркерної системи в діагностиці, моніторингу та прогнозуванні перебігу ХХН 1–3 стадії, а також оцінка ефективності антиоксидантної терапії (GSH, CoQ10) на його динаміку.

На етапі поперечного аналізу (розділ 3) встановлено, що абсолютні показники Umod (sUmod, uUmod, uUmod24) демонструють статистично значущі кореляційні зв'язки між собою, однак не виявляють достовірної залежності від таких чинників, як вік, стать, анемія, ІЧ або наявність ВСД. Натомість похідні показники, зокрема FeUmod, FsUmod, uUmod/uCrea, sUmod/sCrea та sUmod/sUrAc, показали статистично значущі асоціації з низкою клініко-демографічних змінних. Це вказує на вищу чутливість похідних індексів до змін функціонального стану каналцевого апарату.

У дослідженні ліпідного профілю (розділ 4.1) показано, що серед усіх показників лише індекс TyG виявив статистично значущу асоціацію з рівнем uUmod ($p = 0,017$), демонструючи $AUC = 0,648$ при ROC-аналізі. У підпункті 4.2 встановлено, що рівень sUmod достовірно вищий у пацієнтів з ожирінням ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) порівняно з особами з нормальною масою тіла ($p = 0,040$). У множинній регресійній моделі sUmod асоціювався з IMT ($p = 0,027$) та шкалою екстернального типу харчової поведінки ($p = 0,033$).

Аналіз підгрупи з нормоурикемією ($sUrAc < 360 \text{ мкмоль/л}$) (розділ 4.3) показав, що навіть у межах нормального рівня sUrAc зберігається значна варіабельність показників Umod профілю. Особливо інформативними виявились FeUmod (ρ з uCrea = $-0,808$; $p < 0,001$) та uAlb/uUmod.

У межах розділу 5 підтверджено ефективність антиоксидантної терапії. У групі GSH (5.1.1) та CoQ10 (5.1.2) більшість показників Umod профілю зазнали достовірних змін у динаміці між T0, T1 та T2. Зокрема, sUmod, uUmod, uUmod24, FeUmod, FsUmod та співвідношення з азотвмісними метаболітами

продемонстрували статистично значуще зростання. Дельта-аналіз підтвердив суттєві зміни, а розрахунок ефекту розміру для низки показників перевищував $r = 0,8$.

Порівняльний аналіз між групами (5.1.3) не виявив достовірних переваг однієї форми терапії за всіма показниками, однак окремі індекси (наприклад, sUmod/sCrea) демонстрували тенденцію до більш вираженої позитивної динаміки у групі CoQ10.

У розділі 6 показано, що ЯЖ пацієнтів із ХХН була достовірно нижчою за показники контрольної групи на етапі T0 (6.1), а після 6 місяців лікування в усіх групах спостерігалось покращення за більшістю шкал SF-36. Найбільші зміни зафіксовані в PF, GH, BP, MH.

У підпункті 6.2 встановлено слабкий позитивний зв'язок між FsUmod і індексом вейн ($\rho = 0,178$; $p = 0,0488$), однак у фінальній регресійній моделі жоден із показників Umod профілю не залишився як незалежний предиктор. Єдиним стабільним предиктором виявився індекс пачко-роки.

Підпункт 6.3 підтвердив прогностичну значущість окремих індексів Umod щодо ризику погіршення функції нирок через 6 місяців: статистично значущими у моделі Кокса виявились FsUmod ($HR < 1$), sUmod/sCrea ($HR > 1$), uUmod/uCrea ($HR < 1$).

Таким чином, результати дослідження підтверджують багатофакторну чутливість Umod профілю до клінічного стану пацієнтів і терапевтичних впливів, зокрема щодо ризику прогресування ХХН і ЯЖ.

Інтерпретація клінічного значення

Отримані результати дозволяють розглядати Umod профіль як потенційно інформативну систему біомаркерів для комплексної оцінки стану нефрона, зокрема дистального тубулярного сегменту. Абсолютні показники (sUmod, uUmod, uUmod24), хоч і не виявили чітких зв'язків із демографічними характеристиками, продемонстрували високу внутрішню кореляцію, що підтверджує їхню фізіологічну узгодженість.

Похідні індекси, особливо FeUmod, FsUmod, sUmod/sCrea та uUmod/uCrea, виявили більшу чутливість до змін, пов'язаних із функціональним станом нирок, метаболічним навантаженням (ожиріння, інсулінорезистентність) та впливом терапії. Це обґрунтовує доцільність включення похідних індексів до клінічних панелей моніторингу пацієнтів із ХХН.

Індекс FsUmod виявився єдиним Umod параметром, що продемонстрував статистично значущий зв'язок з індексом вейн, який відображає вегетативну дисфункцію. Хоча його AUC = 0,56 свідчить про обмежену діагностичну здатність, сама тенденція підтримує гіпотезу про участь Umod в тубуло-вегетативному контролі.

Особливу клінічну значущість мають дані з підпункту 6.3: індекси uUmod/uCrea та FsUmod були асоційовані зі зниженням ризику прогресування ХХН (HR < 1), а sUmod/sCrea – із підвищенням цього ризику (HR > 1). Це дозволяє використовувати їх як ранні предиктори несприятливого перебігу захворювання.

Антиоксидантна терапія (розділ 5) сприяла позитивній динаміці більшості показників Umod профілю. Зокрема, GSH і CoQ10 викликали значуще зростання sUmod і uUmod, з ефектами розміру понад $r = 0,8$. Це свідчить про здатність антиоксидантів впливати на тубулярну секрецію та, потенційно, затримувати прогресування тубулоінтерстиціальних змін.

З позицій клінічної практики, результати цього дослідження обґрунтовують включення оцінки Umod профілю до комплексної діагностики ХХН, моніторингу ефективності терапії, стратифікації ризику та персоналізованого ведення пацієнтів із початковими стадіями захворювання.

Узагальнення ефективності втручань

Порівняльний аналіз ефективності терапевтичних втручань показав, що як GSH, так і CoQ10 спричиняли позитивні зміни Umod профілю, однак із певними відмінностями в характері та стабільності ефекту. У групі GSH

достовірні зміни спостерігалися вже через 3 місяці (T1), тоді як у групі CoQ10 ефекти мали тенденцію до накопичення та стабілізації до T2.

Для обох антиоксидантів зафіксовано статистично значуще зростання sUmod, uUmod, uUmod24, FeUmod, FsUmod, що свідчить про посилення секреції Umod й покращення тубулярної функції. Ефект розміру для більшості показників становив $r > 0,8$, що відповідає сильному клінічному впливу.

У порівнянні з групою стандартного лікування, у пацієнтів, які отримували антиоксиданти, візуалізація (paired line plot і boxplot) демонструвала ширший діапазон позитивних змін, що може свідчити про індивідуальні відмінності відповіді на терапію.

Проте, за результатами міжгрупового порівняння дельт (розділ 5.1.3), статистично достовірної переваги жодного препарату не встановлено. Це може бути пов'язано з розміром вибірки, гетерогенністю пацієнтів або тривалістю спостереження. Разом з тим, деякі індекси, зокрема sUmod/sCrea, демонстрували кращу динаміку саме в групі CoQ10, що вказує на можливу більшу метаболічну стійкість ефекту цього втручання.

У дослідженні ЯЖ (розділ 6.1) також встановлено позитивну динаміку в усіх трьох групах. Незважаючи на відсутність міжгрупових відмінностей за критерієм Крускала–Волліса, найбільш виражені покращення у шкалах PF, GH та MH спостерігались у групах GSH й CoQ10.

Таким чином, обидва типи антиоксидантної терапії можна вважати ефективними в контексті оптимізації тубулярної функції, динаміки Umod профілю та покращення ЯЖ. Остаточний вибір препарату може ґрунтуватися на клінічних характеристиках пацієнта, переносимості, супутніх захворюваннях та бажаному профілі ефекту (швидкість — GSH; стійкість — CoQ10).

Обмеження дослідження

Попри отримання значущих результатів, дослідження має низку обмежень, які варто враховувати при інтерпретації висновків.

По-перше, обсяг вибірки зменшився на етапі T2 — до аналізу змін Umod профілю, ЯЖ та вегетативного статусу було включено лише 91 пацієнта, що потенційно зменшує статистичну потужність деяких моделей. У контрольній групі анкетування SF-36 проводилось лише на етапі T0, що унеможливлює повноцінне порівняння динаміки.

По-друге, у межах підпункту 6.2, який аналізував зв'язок між Umod профілем і вегетативною дисфункцією, значущі асоціації були виявлені лише для одного показника (FsUmod), а у фінальній регресійній моделі залишився лише індекс пачко-роки. Це може свідчити про недостатню чутливість існуючих індексів ВНС або потребу в розширенні вибірки.

По-третє, тривалість дослідження обмежувалась 6 місяцями, що дозволяє оцінити лише середньострокову ефективність терапії. Оцінка довгострокових змін, таких як зниження прогресування ХХН, потребує більш тривалого спостереження (1–2 роки і більше).

По-четверте, хоча в дослідженні застосовано багатофакторні статистичні методи (кореляції, регресії, кластеризація, ROC-аналіз), вплив деяких можливих конфаундерів (наприклад, тип дієти, фізична активність, соціальні чинники) не враховано, що може впливати на результати.

По-п'яте, відсутність біопсійного підтвердження морфологічних змін у нирках унеможливлює пряме зіставлення Umod профілю з гістологічними особливостями, що обмежує анатомо-функціональну валідацію висновків.

Загалом, результати слід інтерпретувати в контексті зазначених обмежень, а подальші дослідження — планувати з урахуванням потреби в більшій вибірці, тривалішому нагляді та розширеному переліку супутніх змінних.

Напрями подальших досліджень

З огляду на отримані результати та виявлені обмеження, подальші дослідження доцільно спрямовувати на такі ключові напрями:

Розширення вибірки. Для підвищення статистичної потужності та забезпечення можливості стратифікованого аналізу доцільно включати більшу

кількість пацієнтів із ХХН різних стадій, зокрема IV–V, що дозволить оцінити зміну Umod профілю на пізніших етапах захворювання.

Тривале спостереження. Включення часових точок через 12 і 24 місяці дозволить оцінити довгострокову ефективність антиоксидантної терапії, стабільність змін Umod профілю, а також зв'язок цих змін із швидкістю прогресування ХХН.

Стратифікація за клінічними факторами. З урахуванням значущості таких змінних, як індекс пачко-роки, ІМТ, тип харчової поведінки (DEBQ), слід передбачити стратифікований аналіз для виявлення специфічних підгруп пацієнтів, які найбільше виграють від певного виду терапії.

Розширення спектра біомаркерів. Доцільно включити додаткові показники тубулоінтерстиціального ушкодження (NGAL, KIM-1, L-FABP) та біомаркери ОС, що дозволить глибше охарактеризувати патофізіологічні механізми.

Оцінка морфологічного підґрунтя. За наявності показань, проведення біопсії нирки дозволить підтвердити гіпотезу про морфологічну відповідність змін Umod профілю різним типам ушкодження каналцевого апарату.

Вивчення ефективності комбінованих втручань. Оскільки і GSH, і CoQ10 мають позитивну дію, перспективним напрямом є дослідження їх комбінованого або послідовного застосування, з оцінкою потенційної синергії ефектів.

Розробка клінічного інструментарію. На основі показників Umod профілю та ключових супутніх індексів (pШКФ, sCrea, TyG, індекс пачко-роки тощо) доцільно створити шкалу ризику або предикторну модель для рутинної практики.

Таким чином, отримані дані відкривають низку перспективних напрямів, реалізація яких дозволить удосконалити діагностику, моніторинг та персоналізовану терапію пацієнтів із ХХН, а також підвищити роль Umod профілю як багатовимірного нефробіомаркерного інструмента.

ВИСНОВКИ

1. Umod профіль, що включає абсолютні рівні (sUmod, uUmod, uUmod24) та похідні індекси (FeUmod, FsUmod, uUmod/uCrea, sUmod/sCrea, uUmod/pШКФ та ін.), є чутливою та репрезентативною системою маркерів функціонального стану дистального тубулярного сегменту нефрона. Похідні індекси виявили вищу чутливість до клініко-демографічних змінних, ніж абсолютні концентрації.
2. Абсолютні показники Umod не залежали від віку, статі, ІЧ та анемії, тоді як похідні індекси продемонстрували значущі асоціації з ІМТ, ІЧ, HUr, вегетативним статусом та поведінковими особливостями. Це підкреслює доцільність їх рутинного використання для індивідуалізованого моніторингу перебігу ХХН.
3. Антиоксидантна терапія (GSH та CoQ10) протягом 6 місяців сприяла достовірному покращенню більшості показників Umod профілю, а також поліпшенню Я за шкалами SF-36. GSH асоціювався з швидшим ефектом у перші 3 місяці, тоді як CoQ10 забезпечував більш стабільну динаміку sUmod до T2 за умови високої прихильності до лікування.
4. У міжгруповому аналізі не виявлено статистично достовірної переваги одного з антиоксидантів над іншим. Водночас у пацієнтів, які отримували CoQ10, частіше відзначалась позитивна динаміка показника sUmod/sCrea, особливо за умови середнього або високого рівня прихильності до лікування за шкалою MMAS-8, що може свідчити про потенційну чутливість цього індексу до комплаєнсу.
5. Індекси uUmod/uCrea та FsUmod асоціювалися зі зниженням ризику прогресування ХХН ($HR < 1$), тоді як sUmod/sCrea — із його підвищенням ($HR > 1$). Індекс пачко-роки виявився стабільним модифікатором вегетативного статусу, а індекс TyG — індикатором тубуло-метаболічної дисфункції.

6. Результати ROC-аналізу засвідчили високу діагностичну інформативність індексу $uUmod/sUmod$ ($AUC > 0,98$), що дозволяє розглядати його як потенційний інструмент стратифікації ризику зниження рШКФ та оцінки ефективності терапії.
7. Отримані результати підтверджують перспективність $Umod$ профілю як нефроспецифічного біомаркера для ранньої діагностики, оцінки динаміки відповіді на терапію та прогнозування перебігу ХХН. Його впровадження дозволяє посилити персоналізований підхід у веденні пацієнтів із ХХН 1–3 стадії.
8. Вперше доведено, що індекси $Umod$ профілю ($FsUmod$, $FeUmod$, $uUmod/uCrea$) можуть виступати ранніми клінічно значущими маркерами ризику прогресування ХХН у пацієнтів з початковими стадіями хвороби. Встановлено, що зміни цих показників передують динаміці креатиніну або рШКФ, що підтверджує їх високу чутливість до субклінічної тубулярної дисфункції.
9. Підтверджено клінічну цінність антиоксидантної терапії GSH і CoQ10 як ефективних нефропротекторних засобів. Вперше виявлено, що динаміка індексу $sUmod/sCrea$ є чутливою до рівня прихильності до лікування, особливо в групі CoQ10.
10. Вперше розроблено та впроваджено локальну десктоп-програму **Uromodulin Pro** для розрахунку $Umod$ -профілю, що дозволяє автоматизовано розраховувати індекси $Umod$ профілю, зберігати їх динаміку, генерувати PDF-звіти та надавати інтерпретаційні підказки. Це забезпечує інтеграцію отриманих результатів у клінічну практику та може бути використано лікарями-нефрологами у повсякденній роботі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. **Umod профіль** (sUmod, uUmod, uUmod24) може бути використаний як **чутлива біомаркерна система** для оцінки функціонального стану дистального тубулярного сегмента нефрону при ХХН 1–3 стадії.
2. Для підвищення діагностичної і прогностичної точності доцільно застосовувати **похідні індекси**, зокрема:
 - **uUmod/uCrea, sUmod/sCrea** — для динамічного моніторингу тубулярної функції;
 - **FeUmod, FsUmod** — як додаткові індикатори тубуло-гломерулярного балансу;
 - **Δ uUmod24, Δ sUmod/sCrea, Δ uUmod/pШКФ** — як інформативні показники відповіді на терапію.
3. У пацієнтів з ХХН рекомендовано проводити **оцінку Umod профілю до і після лікування**, з інтервалом 3–6 місяців, особливо при застосуванні антиоксидантної терапії.
 - **GSH** демонструє **стабільне покращення Δ uUmod24**, незалежно від рівня прихильності до лікування.
 - **CoQ10** забезпечує **виражене зростання sUmod**, однак його ефективність є **чутливою до рівня комплаєнсу**.
4. Індекс **FsUmod** може розглядатися як потенційний маркер порушень тубуло-вегетативної взаємодії, зокрема в пацієнтів із дисбалансом автономної регуляції. Однак його клінічне значення як предиктора вегетативного статусу є **обмеженим** і потребує подальшої верифікації.
5. **Стратифікація ризику прогресування ХХН** має базуватись не лише на класичних шкалах (QxMD), а й на **біомаркерних індексах**:
 - у короткостроковому прогнозі (до 6 міс.) **QxMD** демонструє **високу специфічність, але низьку чутливість**;
 - **uUmod/uCrea, sUmod/sCrea, Δ uUmod24** є більш точними предикторами ризику швидкого погіршення функції нирок ($AUC > 0,8$).

6. Враховуючи багатофакторність перебігу ХХН, доцільним є **поєднання** уромодулінових **індексів із поведінковими та клініко-біохімічними маркерами** (комплаєнс, індекс пачко-роки, супутня патологія) для формування **персоналізованої стратегії лікування** та профілактики швидкого прогресування нефропатії.
7. Рекомендується впровадження цифрового інструменту Uromodulin Pro, який дозволяє обчислювати індекси Umod профілю (FeUmod, FsUmod, sUmod/sCrea, uUmod/uCrea тощо) на основі введених лабораторних показників. Утиліта дозволяє здійснювати стратифікацію ризику, оцінювати динаміку у відповідь на терапію та генерувати висновки для медичної документації. Програмне забезпечення створене з урахуванням потреб амбулаторного нефрологічного прийому та може бути інтегроване до електронної медичної системи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Deng L, Guo S, Liu Y, Zhou Y, Liu Y, Zheng X, Yu X, Shuai P. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease and its underlying etiologies from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Public Health*. 2025 Feb 17;25(1):636. doi: 10.1186/s12889-025-21851-z. PMID: 39962443; PMCID: PMC11831764.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1–150. doi: [10.1038/kisup.2012.73](https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73).
3. Ghimire A, Wanner C, Tonelli M. Closing CKD Treatment Gaps: Why Practice Guidelines and Better Drug Coverage Are Not Enough. *Am J Kidney Dis*. 2025 Apr;85(4):406-408. doi: 10.1053/j.ajkd.2025.01.006. Epub 2025 Feb 13. PMID: 39945704.
4. Rumrill SM, Shlipak MG. The New Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: An Opportunity for CKD Detection and Treatment in Primary Care. *Am J Kidney Dis*. 2025 Apr;85(4):399-402. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.09.016. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39706244.
5. Lin L, Tan W, Pan X, Tian E, Wu Z, Yang J. Metabolic Syndrome-Related Kidney Injury: A Review and Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 23;13:904001. doi: 10.3389/fendo.2022.904001. PMID: 35813613; PMCID: PMC9261267.
6. Kishi S, Nagasu H, Kidokoro K, Kashiwara N. Oxidative stress and the role of redox signalling in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2024 Feb;20(2):101-119. doi: 10.1038/s41581-023-00775-0. Epub 2023 Oct 19. PMID: 37857763.
7. Li XJ, Shan QY, Wu X, Miao H, Zhao YY. Gut microbiota regulates oxidative stress and inflammation: a double-edged sword in renal fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2024 Dec 5;81(1):480. doi: 10.1007/s00018-024-05532-5. PMID: 39636415; PMCID: PMC11621299.

8. Денова Л.Д., Кушніренко С.В. Дослідження зв'язку рівнів уромодуліну з нормальними значеннями сечової кислоти. Сімейна медицина. Європейські практики. 2025;(1):83–94. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2025.324244>.
9. Degenaar A, Kruger R, Jacobs A, Mels CMC. Urinary Biomarkers Of Kidney Function As Predictors Of Cardiovascular Health: A Systematic Review. *Curr Hypertens Rep*. 2025 Feb 21;27(1):11. doi: 10.1007/s11906-025-01328-5. PMID: 39982568; PMCID: PMC11845436.
10. Sen P, Hamers J, Sittig T, Shashikadze B, d'Ambrosio L, Stöckl JB, Bierschenk S, Zhang H, d'Alessio C, Zandbergen LM, Pauly V, Clauss S, Wolf E, Dendorfer A, Fröhlich T, Merkus D. Oxidative stress initiates hemodynamic change in CKD-induced heart disease. *Basic Res Cardiol*. 2024 Dec;119(6):957-971. doi: 10.1007/s00395-024-01085-7. Epub 2024 Oct 15. PMID: 39404904; PMCID: PMC11628585.
11. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol*. 2024 Feb;49(2):102344. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38103820.
12. Денова Л.Д. Уромодулін як потенційний кандидат-маркер для прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок. *Нирки*. 2021;10(4):71–77. doi:10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898.
13. Chen C, Zhong W, Zheng H, Dai G, Zhao W, Wang Y, Dong Q, Shen B. The role of uromodulin in cardiovascular disease: a review. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Jul 9;11:1417593. doi: 10.3389/fcvm.2024.1417593. PMID: 39049957; PMCID: PMC11267628.
14. Cooper AJL, Denton TT. ω -Amidase and Its Substrate α -Ketoglutaramate (the α -Keto Acid Analogue of Glutamine) as Biomarkers in Health and Disease. *Biochemistry (Mosc)*. 2024 Oct;89(10):1660-1680. doi: 10.1134/S000629792410002X. PMID: 39523108.
15. Anderson WA, Domingo-Relloso A, Galvez-Fernandez M, Schilling K, Glabonjat RA, Basu A, Nigra AE, Gutierrez OM, Scherzer R, Goldsmith J, Sarnak MJ,

- Bonventre JV, Kimmel PL, Vasan RS, Ix JH, Shlipak MG, Navas-Acien A. Uranium exposure and kidney tubule biomarkers in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Res.* 2025 Apr 15;271:121060. doi: 10.1016/j.envres.2025.121060. Epub 2025 Feb 6. PMID: 39922262; PMCID: PMC11959630.
16. Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Pella E, Sarafidis PA, Ortiz A. Uromodulin biology. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Jun 28;39(7):1073-1087. doi: 10.1093/ndt/gfae008. PMID: 38211973; PMCID: PMC11210992.
17. Nanamatsu A, de Araújo L, LaFavers KA, El-Achkar TM. Advances in uromodulin biology and potential clinical applications. *Nat Rev Nephrol.* 2024 Dec;20(12):806-821. doi: 10.1038/s41581-024-00881-7. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39160319; PMCID: PMC11568936.
18. Chen Z, Xu LL, Du W, Ouyang Y, Gu X, Fang Z, Yu X, Li J, Xie L, Jin Y, Ma J, Wang Z, Pan X, Zhang W, Ren H, Wang W, Chen X, Zhou XJ, Zhang H, Chen N, Xie J. Uromodulin and progression of IgA nephropathy. *Clin Kidney J.* 2024 Jul 15;17(8):sf209. doi: 10.1093/ckj/sfae209. PMID: 39145144; PMCID: PMC11322676.
19. Takata T, Isomoto H. The Versatile Role of Uromodulin in Renal Homeostasis and Its Relevance in Chronic Kidney Disease. *Intern Med.* 2024 Jan 1;63(1):17-23. doi: 10.2169/internalmedicine.1342-22. Epub 2023 Jan 15. PMID: 36642527; PMCID: PMC10824655.
20. Mariniello M, Schiano G, Yoshifuji A, Gillion V, Sayer JA, Jouret F; Genkyst Study Group; Le Meur Y, Cornec-Le Gall E, Olinger EG, Devuyst O. Uromodulin processing in DNAJB11-kidney disease. *Kidney Int.* 2024 Feb;105(2):376-380. doi: 10.1016/j.kint.2023.11.008. Epub 2023 Nov 26. PMID: 38016513.
21. Žeravica R, Ilinčić B, Burić D, Jakovljević A, Crnobraja V, Ilić D, Papuga MV. Relationship Between Serum Uromodulin as a Marker of Kidney Damage and Metabolic Status in Patients with Chronic Kidney Disease of Non-Diabetic Etiology. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 17;25(20):11159. doi: 10.3390/ijms252011159. PMID: 39456940; PMCID: PMC11509006.

22. Ikeme JC, Scherzer R, Garimella PS, Hallan SI, Katz R, Estrella MM, Ix JH, Shlipak MG. 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. Epub 2024 Jul 19. PMID: 39033957.
23. 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. PMID: 39581971; PMCID: PMC11587581.
24. Golob Jančič S, Močnik M, Filipič M, Homšak E, Svetelj M, Marčun Varda N. Serum and urinary uromodulin concentration in children and young adults with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2025 May;40(5):1751-1758. doi: 10.1007/s00467-024-06630-z. Epub 2025 Jan 11. PMID: 39797984.
25. Otterpohl KL, Busselman BW, Zimmerman JL, Mukherjee M, Evans C, Graber K, Thakkar VP, Johnston JG, Ilyas A, Gumz ML, Eaton DC, Sands JM, Surendran K, Chandrasekar I. Thick Ascending Limb Specific Inactivation of Myh9 and Myh10 Myosin Motors Results in Progressive Kidney Disease and Drives Sex-specific Cellular Adaptation in the Distal Nephron and Collecting Duct. *Function (Oxf).* 2025 Feb 12;6(1):zqae048. doi: 10.1093/function/zqae048. PMID: 39500539; PMCID: PMC11815580.
26. Habte-Asres HH, Rosenthal M, Nitsch D, Wheeler DC. Closing the policy gap in diabetes care for individuals with advanced CKD. *Diabet Med.* 2025 Feb;42(2):e15381. doi: 10.1111/dme.15381. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38859547; PMCID: PMC11733654.
27. Yoshikawa T, Yanagita M. Single-Cell Analysis Provides New Insights into the Roles of Tertiary Lymphoid Structures and Immune Cell Infiltration in Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Am J Pathol.* 2025 Jan;195(1):40-54. doi: 10.1016/j.ajpath.2024.07.008. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39097168.

28. Martelo-Vidal L, Vázquez-Mera S, Miguéns-Suárez P, Bravo-López SB, Makrinioti H, Domínguez-Arca V, de-Miguel-Díez J, Gómez-Carballa A, Salas A, González-Barcala FJ, Salgado FJ, Nieto-Fontarigo JJ. Urinary Proteome and Exosome Analysis Protocol for the Discovery of Respiratory Diseases Biomarkers. *Biomolecules*. 2025 Jan 3;15(1):60. doi: 10.3390/biom15010060. PMID: 39858454; PMCID: PMC11762655.
29. Shamam YM, Hashmi MF. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 33760469.
30. Uchmanowicz I. Investigating frailty and quality of life in patients with heart failure and CKD (FRAIL study). *ESC Heart Fail*. 2025 Feb;12(1):5-7. doi: 10.1002/ehf2.15096. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39295500; PMCID: PMC11769647.
31. Kosjerina V, Rossing P. GLP-1 Receptor Agonists for CKD: Remaining Issues or Mission Complete? *Am J Kidney Dis*. 2025 Mar 17:S0272-6386(25)00718-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2025.03.001. Epub ahead of print. PMID: 40100187.
32. Денова Л.Д., Іванов Д.Д. Оцінка індексу резистентності та екскреції уромодуліну у пацієнтів з додіалізною ХХН з урахуванням індексу коморбідності. *Нирки*. 2024;(2):101–115. doi:10.22141/2307-1257.13.2.2024.452.
33. Денова Л.Д., Іванов Д.Д. Якість життя хворих з додіалізною хронічною хворобою нирок, її зв'язок з оксидантним стресом і екскрецією уромодуліну. *Нирки*. 2023;12(1):44–49. doi:10.22141/2307-1257.12.1.2023.389.
34. Nanamatsu A, LaFavers KA. Uromodulin: Is There a Causal Relationship With Urinary Tract Infection Risk? *Am J Kidney Dis*. 2025 Mar 17:S0272-6386(25)00701-2. doi: 10.1053/j.ajkd.2025.02.601. Epub ahead of print. PMID: 40100188.
35. Romagnani P. SGLT2 Inhibitors in CKD: Are They Really Effective in All Patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2025 Mar 7:gfaf051. doi: 10.1093/ndt/gfaf051. Epub ahead of print. PMID: 40053507.
36. Delanghe JR, Pede V, Mulliez S, Vanpoucke H, Speeckaert MM, Vandenweghe D, Gevaert K. False positive hCG testing and upper urinary tract infection. *Horm Mol*

Biol Clin Investig. 2025 Mar 3. doi: 10.1515/hmbci-2024-0080. Epub ahead of print. PMID: 40023768.

37. Gopal A, Farragher J, Jassal SV, Mucsi I. Sleep Disorders in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2025 Feb 28:S0272-6386(25)00706-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.12.010. Epub ahead of print. PMID: 40024468.

38. Li R, Tian S, Liu J, Li R, Zhu K, Lu Q, Qiu Z, Yu H, Li L, H Franco O, Pan A, Liao Y, Liu G. Modifiable risk factors and plasma proteomics in relation to complications of type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2025 Mar 26;16(1):2896. doi: 10.1038/s41467-025-57830-6. PMID: 40140682; PMCID: PMC11947193.

39. Денова Л.Д. Оцінка ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок. *Нирки*. 2024;13(4), 250–256. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.4.2024.480>

40. Blasco M, Quiroga B, García-Aznar JM, Castro-Alonso C, Fernández-Granados SJ, Luna E, Fernández Fresnedo G, Ossorio M, Izquierdo MJ, Sanchez-Ospina D, Castañeda-Infante L, Mouzo R, Cao M, Besada-Cerecedo ML, Pan-Lizcano R, Torra R, Ortiz A, de Sequera P; GENSEN Study Investigators. Genetic Characterization of Kidney Failure of Unknown Etiology in Spain: Findings From the GENSEN Study. *Am J Kidney Dis*. 2024 Dec;84(6):719-730.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.04.021. Epub 2024 Jul 6. PMID: 38972501.

41. Gonçalves F, Lisboa-Gonçalves P, Quental R, Fernandes S, Quental S, Michel-Calemard L, Goursaud C, Marques S, Santos J, Tavares I, Oliveira JP. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: Revisiting the SLC8A1 gene, in a family with a novel terminal gross deletion in the UMOD gene. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2024 Jul-Aug;44(4):576-581. doi: 10.1016/j.nefro.2024.08.002. PMID: 39216982.

42. Nobayashi H, Iida T, Fujimaru T, Mori T, Ito Y, Ueda H, Sohara E, Uchida S, Aoyagi R, Yokoo T. Autosomal-dominant tubulointerstitial kidney disease with a novel UMOD mutation, overlapping with Sjogren's syndrome: a case report. *CEN Case Rep*. 2025 Apr;14(2):113-118. doi: 10.1007/s13730-024-00915-w. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39012617; PMCID: PMC11958869.

43. McCallum L, Lip S, McConnachie A, Brooksbank K, MacIntyre IM, Doney A, Llano A, Aman A, Caparrotta TM, Ingram G, Mackenzie IS, Dominiczak AF, MacDonald TM, Webb DJ, Padmanabhan S. *UMOD* Genotype-Blinded Trial of Ambulatory Blood Pressure Response to Torasemide. *Hypertension*. 2024 Oct;81(10):2049-2059. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23122. Epub 2024 Jul 30. PMID: 39077768; PMCID: PMC11460757.
44. Vonbrunn E, Ebert N, Cordasic N, Amann K, Büttner A, Büttner-Herold M, Scherberich JE, Daniel C. Serum Uromodulin as early marker for ischemic acute kidney injury and nephron loss: association with kidney tissue distribution pattern. *J Transl Med*. 2025 Mar 14;23(1):323. doi: 10.1186/s12967-025-06125-x. PMID: 40087735; PMCID: PMC11907908.
45. Wu M, Lin P, Li L, Chen D, Yang X, Xu L, Zhou B, Wang C, Zhang Y, Luo C, Ye C. Reduced asymmetric dimethylarginine accumulation through inhibition of the type I protein arginine methyltransferases promotes renal fibrosis in obstructed kidneys. *FASEB J*. 2019 Jun;33(6):6948-6956. doi: 10.1096/fj.201802585RR. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30840839.
46. Bawazir A, Topf JM, Hiremath S. Protein restriction in CKD: an outdated strategy in the modern era. *J Bras Nefrol*. 2025 Jan-Mar;47(1):e2024PO03. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2024-PO03en. PMID: 39933007; PMCID: PMC11813190.
47. Levstek T, Bahčič E, Vujkovic B, Cokan Vujkovic A, Tesovnik T, Remec ŽI, Čuk V, Trebušak Podkrajšek K. Telomere Length, Oxidative Stress, and Kidney Damage Biomarkers in Fabry Nephropathy. *Cells*. 2025 Feb 4;14(3):218. doi: 10.3390/cells14030218. PMID: 39937009; PMCID: PMC11817696.
48. Abbad L, Esteve E, Chatziantoniou C. Advances and challenges in kidney fibrosis therapeutics. *Nat Rev Nephrol*. 2025 Feb 11. doi: 10.1038/s41581-025-00934-5. Epub ahead of print. PMID: 39934355.
49. Yeh TH, Tu KC, Wang HY, Chen JY. From Acute to Chronic: Unraveling the Pathophysiological Mechanisms of the Progression from Acute Kidney Injury to Acute Kidney Disease to Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb

1;25(3):1755. doi: 10.3390/ijms25031755. PMID: 38339031; PMCID: PMC10855633.

50. Bai F, Wang C, Fan X, Fang L, Li L, Zhang X, Yu K, Liu L, Guo L, Yang X. Novel biomarkers related to oxidative stress and immunity in chronic kidney disease. *Heliyon*. 2024 Mar 12;10(6):e27754. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27754. PMID: 38515668; PMCID: PMC10955299.

51. Frąk W, Dąbek B, Balcerczyk-Lis M, Motor J, Radzioch E, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Role of Uremic Toxins, Oxidative Stress, and Renal Fibrosis in Chronic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Jun 3;13(6):687. doi: 10.3390/antiox13060687. PMID: 38929126; PMCID: PMC11200916.

52. Bazua-Valenti S, Brown MR, Zavras J, Riedl Khursigara M, Grinkevich E, Sidhom EH, Keller KH, Racette M, Dvela-Levitt M, Quintanova C, Demirci H, Sewerin S, Goss AC, Lin J, Yoo H, Vaca Jacome AS, Papanastasiou M, Udeshi N, Carr SA, Himmerkus N, Bleich M, Mutig K, Bachmann S, Halbritter J, Kmoch S, Živná M, Kidd K, Bleyer AJ, Weins A, Alper SL, Shaw JL, Kost-Alimova M, Pablo JLB, Greka A. Disrupted uromodulin trafficking is rescued by targeting TMED cargo receptors. *J Clin Invest*. 2024 Dec 16;134(24):e180347. doi: 10.1172/JCI180347. PMID: 39680459; PMCID: PMC11645142.

53. Jaimes Campos MA, Mavrogeorgis E, Latosinska A, Eder S, Buchwinkler L, Mischak H, Siwy J, Rossing P, Mayer G, Jankowski J. Urinary peptide analysis to predict the response to blood pressure medication. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Apr 26;39(5):873-883. doi: 10.1093/ndt/gfad223. PMID: 37930730; PMCID: PMC11181870.

54. Harding MA, Yavuz H, Gathmann A, Upson S, Swiatecka-Urban A, Erdbrügger U. Uromodulin and the study of urinary extracellular vesicles. *J Extracell Biol*. 2024 Nov 22;3(11):e70022. doi: 10.1002/jex2.70022. PMID: 39582686; PMCID: PMC11583080.

55. D Souza S, Obeid W, Hernandez J, Hu D, Wen Y, Moledina DG, Albert A, Gregg A, Wheeler A, Philbrook HT, Parikh CR. The development of lateral flow devices for

urinary biomarkers to assess kidney health. *Sci Rep.* 2024 Apr 12;14(1):8516. doi: 10.1038/s41598-024-59104-5. PMID: 38609491; PMCID: PMC11014899.

56. Sharma P, Roy A, Dhamija RK, Bhushan S, Baswal K, Kulandaisamy R, Yadav S, Kumar S, Inampudi KK. A comprehensive proteomic profiling of urinary exosomes and the identification of early non-invasive biomarker in patients with coronary artery disease. *J Proteomics.* 2024 Feb 20;293:105059. doi: 10.1016/j.jprot.2023.105059. Epub 2023 Dec 25. PMID: 38151158.

57. Schleicher EM, Gairing SJ, Castven D, Hock CS, Dobbermann H, Heinrich S, Meineck M, Kaps L, Galle PR, Weinmann-Menke J, Nguyen-Tat M, Marquardt JU, Labenz C. Lower uromodulin serum levels are associated with poorer prognosis in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2024 May 1;326(5):G583-G590. doi: 10.1152/ajpgi.00304.2023. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38502914.

58. Brobak KM, Halvorsen LV, Aass HCD, Søråas CL, Aune A, Olsen E, Bergland OU, Rognstad S, Blom KB, Birkeland JAK, Høieggen A, Larstorp ACK, Solbu MD. Novel biomarkers in patients with uncontrolled hypertension with and without kidney damage. *Blood Press.* 2024 Dec;33(1):2323980. doi: 10.1080/08037051.2024.2323980. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38606688.

59. Nickeleit V, Butcher D, Thompson BD, Rivier LH, Singh HK. Diagnosing Polyomavirus Nephropathy Without a Biopsy: Validation of the Urinary Polyomavirus-Haufen Test in a Proof-of-Concept Study Including Uromodulin Knockout Mice. *J Infect Dis.* 2024 Nov 15;230(5):1120-1129. doi: 10.1093/infdis/jiae107. PMID: 38428993; PMCID: PMC11566231.

60. Harvent M, Devuyst O. Uromodulin, neutrophils, and control of urinary tract infection. *Kidney Int.* 2025 Apr;107(4):593-595. doi: 10.1016/j.kint.2024.12.015. PMID: 40118585.

61. Nakano T. Atherosclerotic Diseases in Chronic Kidney Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2025 Feb 1;32(2):111-119. doi: 10.5551/jat.RV22030. Epub 2024 Nov 16. PMID: 39551490; PMCID: PMC11802252.

62. Song J, Chen Y, Chen Y, Qiu M, Xiang W, Ke B, Fang X. DKK3 promotes renal fibrosis by increasing MFF-mediated mitochondrial dysfunction in Wnt/ β -catenin pathway-dependent manner. *Ren Fail.* 2024 Dec;46(1):2343817. doi: 10.1080/0886022X.2024.2343817. Epub 2024 Apr 29. PMID: 38682264; PMCID: PMC11060011.
63. He L, Shi Y. Reduced glutathione ameliorates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis. *Mol Med Rep.* 2023 Jun;27(6):123. doi: 10.3892/mmr.2023.13011. Epub 2023 May 19. PMID: 37203404; PMCID: PMC10206672.
64. Ahmadi A, Valencia AP, Begue G, Norman JE, Fan S, Durbin-Johnson BP, Jenner BN, Campbell MD, Reyes G, Kapahi P, Himmelfarb J, de Boer IH, Marcinek DJ, Kestenbaum BR, Gamboa JL, Roshanravan B. A Pilot Trial of Nicotinamide Riboside and Coenzyme Q10 on Inflammation and Oxidative Stress in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2025 Mar 1;20(3):346-357. doi: 10.2215/CJN.0000000624. Epub 2025 Jan 23. PMID: 39847432; PMCID: PMC11905997.
65. Supriyadi R, Chandra M, Makmun A, Wijaya I, Bandiara R, Wisaksana R. The effect of reduced L-glutathione supplementation on TNF- α , hs-CRP, and neutrophil-lymphocyte ratio in maintenance hemodialysis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024 Oct;28(19):4339-4346. doi: 10.26355/eurev_202410_36828. PMID: 39436083.
66. Linder BA, Stute NL, Hutchison ZJ, Barnett AM, Tharpe MA, Kavazis AN, Kirkman DL, Gutierrez OM, Robinson AT. Acute high-dose MitoQ does not increase urinary kidney injury markers in healthy adults: a randomized crossover trial. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2024 Jan 1;326(1):F135-F142. doi: 10.1152/ajprenal.00186.2023. Epub 2023 Nov 9. PMID: 37942539; PMCID: PMC11198989.
67. Heerspink HJL, Agarwal R, Bakris GL, Cherney DZI, Lam CSP, Neuen BL, Sarafidis PA, Tuttle KR, Wanner C, Brinker MD, Dizayee S, Kolkhof P, Schloemer P, Vesterinen P, Perkovic V; FIND-CKD investigators. Design and baseline characteristics of the Finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-

- CKD) randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2025 Feb 4;40(2):308-319. doi: 10.1093/ndt/gfae132. PMID: 38858818; PMCID: PMC11852274.
68. Yi J, Jiang C, Xia L. Mediated roles of oxidative stress and kidney function to leukocyte telomere length and prognosis in chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2025 Dec;47(1):2464828. doi: 10.1080/0886022X.2025.2464828. Epub 2025 Feb 26. PMID: 40011224; PMCID: PMC11866651.
69. Xu Y, Yang G, Zuo X, Gao J, Jia H, Han E, Liu J, Wang Y, Yan H. A systematic review for the efficacy of coenzyme Q10 in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2022 Jan;54(1):173-184. doi: 10.1007/s11255-021-02838-2. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33782820.
70. Carbayo J, Verdalles Ú, Díaz-Crespo F, Lázaro A, González-Nicolás M, Arroyo D, Blanco D, García-Gámiz M, Goicoechea M. Tubular biomarkers in proteinuric kidney disease: histology correlation and kidney prognosis of tubular biomarkers. *Clin Kidney J*. 2024 May 9;17(5):sfae146. doi: 10.1093/ckj/sfae146. PMID: 38803396; PMCID: PMC11129590.
71. Faguer S, Piedrafita A, Sanz AB, Siwy J, Mina IK, Alves M, Bousquet P, Marcheix B, Casemayou A, Klein J, Minville V, Breuil B, Ortiz A, Schanstra JP. Performances of acute kidney injury biomarkers vary according to sex. *Clin Kidney J*. 2024 Mar 27;17(5):sfae091. doi: 10.1093/ckj/sfae091. PMID: 38699482; PMCID: PMC11062024.
72. Yang Q, Su S, Luo N, Cao G. Adenine-induced animal model of chronic kidney disease: current applications and future perspectives. *Ren Fail*. 2024 Dec;46(1):2336128. doi: 10.1080/0886022X.2024.2336128. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38575340; PMCID: PMC10997364.
73. 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. Epub ahead of print. PMID: 39805364.

74. Wang N, Zhang C. Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Antioxidants* (Basel). 2024 Apr 12;13(4):455. doi: 10.3390/antiox13040455. PMID: 38671903; PMCID: PMC11047699.
75. Miguel V, Shaw IW, Kramann R. Metabolism at the crossroads of inflammation and fibrosis in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2025 Jan;21(1):39-56. doi: 10.1038/s41581-024-00889-z. Epub 2024 Sep 17. PMID: 39289568.
76. McDonnell T, Banks RE, Taal MW, Vuilleumier N, Kalra PA. Personalized Care in CKD: Moving Beyond Traditional Biomarkers. *Nephron*. 2025 Jan 23:1-19. doi: 10.1159/000543640. Epub ahead of print. PMID: 39848232.
77. Mercado-Evans V, Branthoover H, Chew C, Serchejian C, Saltzman AB, Mejia ME, Zulk JJ, Cornax I, Nizet V, Patras KA. Tamm-Horsfall protein augments neutrophil NETosis during urinary tract infection. *JCI Insight*. 2025 Jan 9;10(1):e180024. doi: 10.1172/jci.insight.180024. PMID: 39589812; PMCID: PMC11721310.
78. Zhu XY, Yu CC, Zhao SL, Han Y, Zhao F, Zhang AH, Ding GX. [An ADTKD pedigree discovered from Fabry disease screening]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2025 Feb 1;64(2):162-166. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20241027-00707. PMID: 39863565.
79. Li Z, Xu Y, Wang Q, Yuan G, Shu J, Liu S, Gong X. The natural immune molecules urinary Tamm-Horsfall protein and pentraxin 3 as predictors for recurrent urinary tract infection severity: a single-center self-control study. *Ren Fail*. 2025 Dec;47(1):2449574. doi: 10.1080/0886022X.2024.2449574. Epub 2025 Jan 8. PMID: 39780518; PMCID: PMC11721855.
80. Téblick L, Lipovac M, Burdier FR, De Smet A, Bell M, van den Borst E, Matheeussen V, Vorsters A. Concentration strategies for spiked and naturally present biomarkers in non-invasively collected first-void urine. *Eur J Med Res*. 2024 Feb 17;29(1):131. doi: 10.1186/s40001-024-01719-5. PMID: 38368382; PMCID: PMC10873940.

81. Postalcioglu M, Scherzer R, Ix JH, Jacobs DR Jr, Lewis CE, Vaigankar S, Estrella MM, Gutierrez OM, Shlipak MG. Urine Epidermal Growth Factor and Kidney Function Decline in Middle-Aged Adults. *Kidney Med.* 2024 May 19;6(7):100846. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100846. PMID: 38966683; PMCID: PMC11222796.
82. Nagayama I, Takayanagi K, Nagata D, Hasegawa H, Maeshima A. Potential Utility of Urinary Follistatin as a Non-Invasive Indicator of Acute Tubular Damage in Patients with Acute Kidney Injury. *Cells.* 2024 Mar 16;13(6):525. doi: 10.3390/cells13060525. PMID: 38534369; PMCID: PMC10969686.
83. Govender MA, Stoychev SH, Brandenburg JT, Ramsay M, Fabian J, Govender IS. Proteomic insights into the pathophysiology of hypertension-associated albuminuria: Pilot study in a South African cohort. *Clin Proteomics.* 2024 Feb 24;21(1):15. doi: 10.1186/s12014-024-09458-9. PMID: 38402394; PMCID: PMC10893729.
84. Zhou M, Mary S, Delles C, Padmanabhan S, Graham D, McBride MW, Dominiczak AF. Insights into Uromodulin and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2024 Dec;26(12):497-504. doi: 10.1007/s11906-024-01317-0. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39259220; PMCID: PMC11455674.
85. Si S, Liu H, Xu L, Zhan S. Identification of novel therapeutic targets for chronic kidney disease and kidney function by integrating multi-omics proteome with transcriptome. *Genome Med.* 2024 Jun 19;16(1):84. doi: 10.1186/s13073-024-01356-x. PMID: 38898508; PMCID: PMC11186236.
86. Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Iatridi F, Ortiz A, Sarafidis P. A salty symphony: unraveling the tale of uromodulin and sodium sensitivity. *J Hum Hypertens.* 2025 Mar 31. doi: 10.1038/s41371-025-01013-9. Epub ahead of print. PMID: 40164702.
87. Chen TK, Estrella MM, Appel LJ, Surapaneni AL, Köttgen A, Obeid W, Parikh CR, Grams ME. 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. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37690632.

88. Bullen AL, Vaingankar S, Madero M, Lopez Gil S, Macedo E, Ix JH, Rifkin DE, Garimella PS. Urine Uromodulin, Kidney Tubulointerstitial Fibrosis, and Furosemide Response. *Nephron*. 2024;148(7):443-447. doi: 10.1159/000534578. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38043509; PMCID: PMC11216347.
89. Elhassan EAE, Kmochová T, Benson KA, Fennelly NK, Barešová V, Kidd K, Doyle B, Dorman A, Morrin MM, Kyne NC, Vyleťal P, Hartmannová H, Hodaňová K, Sovová J, Mušálková D, Vrbachá A, Přistoupilová A, Živný J, Svojšová K, Radina M, Stránecký V, Loginov D, Pompach P, Novák P, Vaníčková Z, Hansíková H, Rajnochová-Bloudíčková S, Viklický O, Hůlková H, Cavalleri GL, Hnízda A, Bleyer AJ, Knoch S, Conlon PJ, Živná M. A Novel Monoallelic *ALG5* Variant Causing Late-Onset ADPKD and Tubulointerstitial Fibrosis. *Kidney Int Rep*. 2024 Apr 15;9(7):2209-2226. doi: 10.1016/j.ekir.2024.04.031. PMID: 39081747; PMCID: PMC11284371.
90. He M, Wei W, Zhang Y, Xiang Z, Peng D, Kasimumali A, Rong S. Gut microbial metabolites SCFAs and chronic kidney disease. *J Transl Med*. 2024 Feb 18;22(1):172. doi: 10.1186/s12967-024-04974-6. PMID: 38369469; PMCID: PMC10874542.
91. Lee J, Lee J, Kim K, Lee J, Jung Y, Hyeon JS, Seo A, Jin W, Weon B, Shin N, Kim S, Lim CS, Kim YS, Lee JP, Hwang GS, Yang SH. Antibiotic-induced intestinal microbiota depletion can attenuate the acute kidney injury to chronic kidney disease transition via NADPH oxidase 2 and trimethylamine-N-oxide inhibition. *Kidney Int*. 2024 Jun;105(6):1239-1253. doi: 10.1016/j.kint.2024.01.040. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38431216.
92. Clara TSH, Huili Z, Jian-Jun L, Liu S, Janus LWL, Xiang KK, Gurung RL, Yiamunaa M, Keven AKL, Yi-Ming S, Subramaniam T, Fang SC, Chi LS. Association of major candidate protein biomarkers and long-term diabetic kidney disease progression among Asians with young-onset type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024 Oct;216:111821. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111821. Epub 2024 Aug 13. PMID: 39142520.
93. Limonte CP, Prince DK, Hoofnagle AN, Galecki A, Hirsch IB, Tian F, Waikar SS,

Looker HC, Nelson RG, Doria A, Mauer M, Kestenbaum BR, de Boer IH. Associations of Biomarkers of Tubular Injury and Inflammation with Biopsy Features in Type 1 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024 Jan 1;19(1):44-55. doi: 10.2215/CJN.0000000000000333. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37871959; PMCID: PMC10843226.

94. Derakhshandeh-Rishehri SM, Franco LP, Kalhoff H, Wudy SA, Remer T. "Higher renal net acid, but not higher phosphate excretion during growth associates with lower adult circulating uromodulin". *J Ren Nutr*. 2024 Dec 8:S1051-2276(24)00285-1. doi: 10.1053/j.jrn.2024.12.002. Epub ahead of print. PMID: 39657858.

95. Ozbek DA, Koc SC, Özkan NE, Kablan SE, Yet I, Uner M, Ozlu N, Nemutlu E, Lay I, Ayhan AS, Yildirim T, Arici M, Yilmaz SR, Erdem Y, Altun B. A comparative urinary proteomic and metabolomic analysis between renal aa amyloidosis and membranous nephropathy with clinicopathologic correlations. *J Proteomics*. 2024 Feb 20;293:105064. doi: 10.1016/j.jprot.2023.105064. Epub 2023 Dec 26. PMID: 38154551.

96. Carbayo J, Verdalles Ú, Díaz-Crespo F, Lázaro A, González-Nicolás M, Arroyo D, Blanco D, Redondo VC, García-Gámiz M, Goicoechea M. Tubular biomarkers and histology in lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2024 Jun;27(6):e15210. doi: 10.1111/1756-185X.15210. PMID: 38837302.

97. Berezin AE, Berezina TA, Hoppe UC, Lichtenauer M, Berezin AA. An overview of circulating and urinary biomarkers capable of predicting the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2024 Jul;24(7):627-647. doi: 10.1080/14737159.2024.2379355. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39007888.

98. Hsi RS, Zhang S, Triozzi JL, Hung AM, Xu Y, Bejan CA. Evaluation of genetic associations with clinical phenotypes of kidney stone disease. *medRxiv [Preprint]*. 2024 Jan 22:2024.01.18.24301501. doi: 10.1101/2024.01.18.24301501. Update in: *Eur Urol Open Sci*. 2024 Jul 24;67:38-44. doi: 10.1016/j.euros.2024.07.109. PMID: 38343797; PMCID: PMC10854345.

99. Tanna S, Doshi G, Godad A. siRNA as potential therapeutic strategy for hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2024 Apr 15;969:176467. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176467. Epub 2024 Mar 1. PMID: 38431244.
100. Zhang Y, Liu W, Wei G, Liu Q, Shao G, Gu X, Cui X, Zhou Z, Wang Y, Zhao S, Muhammad F, Li S, Li T, Du Y, Wei H. Bioinspired Nanozymes as Nanodecoys for Urinary Tract Infection Treatment. *ACS Nano.* 2024 Mar 26;18(12):9019-9030. doi: 10.1021/acsnano.3c12783. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38483200.
101. Wendt R, Macholz M, Kalbitz S, Herrmann N, Herbst V, Hammes T, Kai M, Ankersmit HJ, Beige J, Lübbert C, Graf A, Scherberich J. Serum uromodulin associates with kidney function and outcome in a cohort of hospitalised COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2024 Oct 25;14(1):25420. doi: 10.1038/s41598-024-76372-3. PMID: 39455668; PMCID: PMC11512065.
102. Hamilton ADK, Sparsoe LV, Skov M, Johnsen N, Chreistensen MH, Corydon TJ, Praetorius H. Increased water intake dilutes protective uromodulin levels in urine and results in increased rates of pyelonephritis in a murine model. *Acta Physiol (Oxf).* 2024 Sep;240(9):e14204. doi: 10.1111/apha.14204. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39007512.
103. Li X, Ma TK, Wang P, Shi H, Hai S, Qin Y, Zou Y, Zhu WT, Li HM, Li YN, Yin L, Xu YY, Yang Q, Zhang S, Ding H. HOXD10 attenuates renal fibrosis by inhibiting NOX4-induced ferroptosis. *Cell Death Dis.* 2024 Jun 6;15(6):398. doi: 10.1038/s41419-024-06780-w. PMID: 38844470; PMCID: PMC11156659.
104. Reiss AB, Jacob B, Zubair A, Srivastava A, Johnson M, De Leon J. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J Clin Med.* 2024 Mar 25;13(7):1881. doi: 10.3390/jcm13071881. PMID: 38610646; PMCID: PMC11012936.
105. Minami S, Sakai S, Yamamoto T, Takabatake Y, Namba-Hamano T, Takahashi A, Matsuda J, Yonishi H, Nakamura J, Maeda S, Matsui S, Matsui I, Isaka Y. FGF21 and autophagy coordinately counteract kidney disease progression during aging and

obesity. *Autophagy*. 2024 Mar;20(3):489-504. doi: 10.1080/15548627.2023.2259282. Epub 2023 Sep 24. PMID: 37722816; PMCID: PMC10936614.

Додаток А



Рис. 3.1.1. Схема “Алгоритм аналізу Umod профілю”.

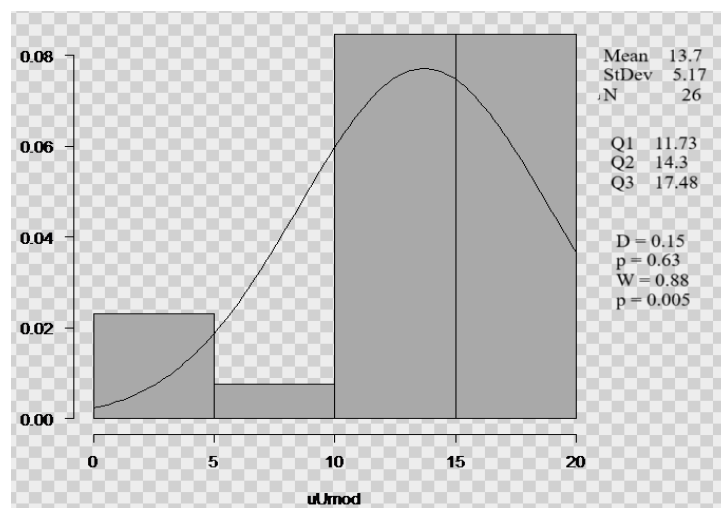


Рис. 3.2.1.

Частота значень uUmod у пацієнтів 1 групи (n = 26)

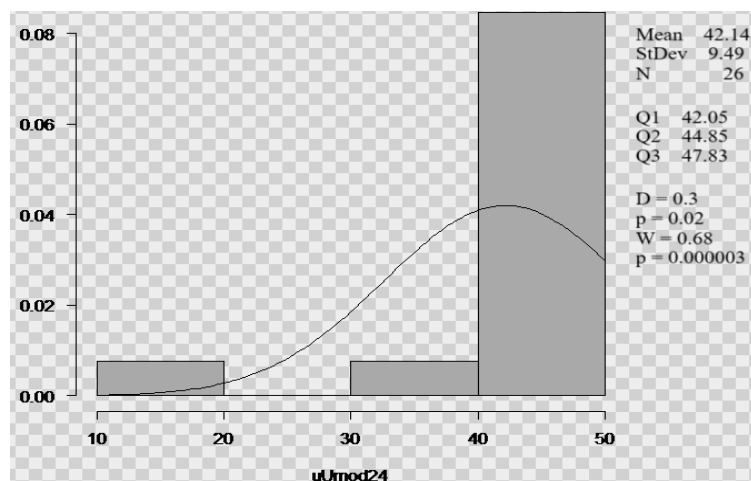


Рис. 3.2.2. Частота значень uUmod24 у пацієнтів 1 групи (n = 26)

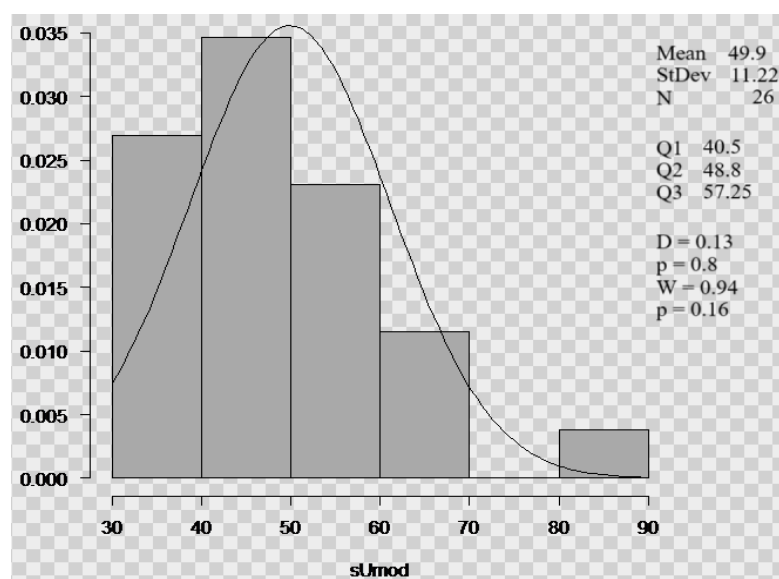


Рис. 3.2.3. Частота значень sUmod у пацієнтів 1 групи (n = 26)

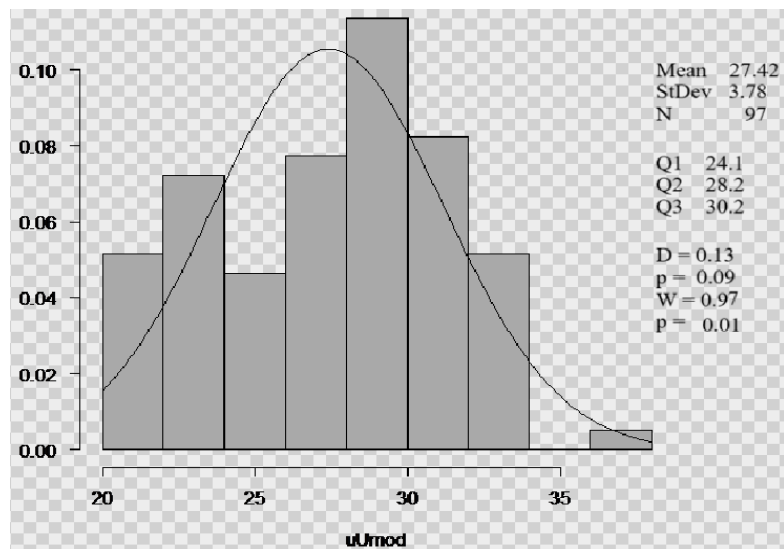


Рис. 3.2.4. Частота значень uUmod у пацієнтів 2 групи (n = 97)

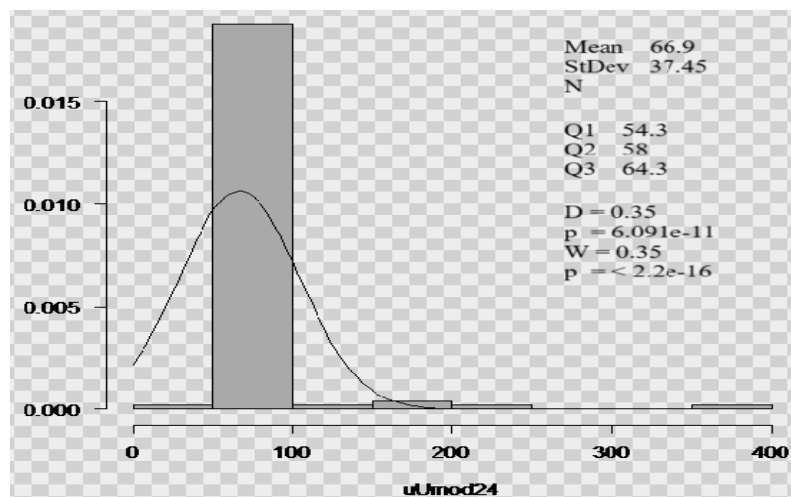


Рис. 3.2.5. Частота значень uUmod24 у пацієнтів 2 групи (n = 97)

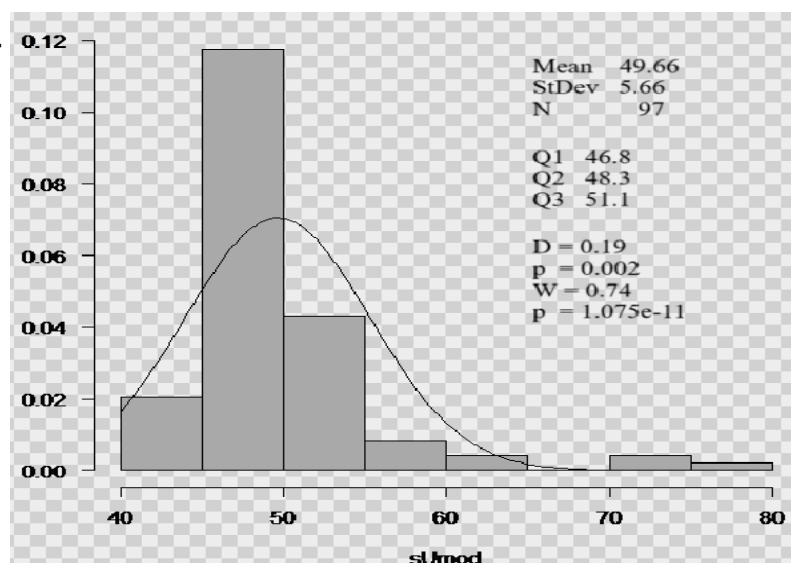


Рис. 3.2.6. Частота значень sUmod у пацієнтів 2 групи (n = 97)

Таблиця 3.1.1.

Характеристика Umod профілю

№	Показни к		Клінічна група (кількість пацієнтів)														
			Без анемі ї (n = 94)	З анемі єю (n = 29)	Без ВСД (n = 61)	З ВСД (n = 62)	З ІЧ ≥ 2 (n = 46)	З ІЧ < 2 (n = 77)	Жінк и (n = 79)	Чолов іки (n = 44)	З інтерст иц. нефр.п = 27)	З інш. етіол. (n = 26)	З гіпер. нефро п. (n = 22)	З діаб. нефро п. (n = 16)	Моло дий вік (n = 42)	Серед ній вік (n = 65)	Похи лий вік (n = 15)
1	2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	uUmod	M+S D	24,65 +6,9	24,08 +7,24	24,41 +7,3	24,62 +6,66	21,67 +7,93	26,22 +5,71	24,74 +6,63	24,12+ 7,56	25,92+ 6,17	22,89+ 8,08	23,91 +6,8	20,60 +7,86	25,71 +6,29	23,97 +7,6	23,89 +5,73
2		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	26,2 (21,2 5, 29,93)	27 (18,1, 29,5)*	26,2 (20,5, 29,5)	26,2 (21,1 8, 29,78)	22,75 (17,1, 28,53) *	27,5 (23,2, 30,1) *	26,2 (21,2, 29,5)	26,65 (20,53, 30,03) *	29,2 (21,55, 30,3)*	24,1 (18,33, 28,75) *	25,7 (22,4, 29,35) *	21,8 (16,4, 25,73)	27,2 (22,4 8, 29,85)*	26 (21, 29,8)	25,2 (21,7, 27,85)
3	uUmod24	M+S D	62,99 +38,2 8	57,36 +21,0 8	64,89 +46,4 6	58,49 +17,5	56,39 +24,1 8	64,81 +39,9 2	60,73 +37,3 3	63,34 +30,72	75,81+ 64,23	56,92+ 23,67	59,13 +22,48	49,79 +13,09	62,58 +27,2 4	62,82 +42,8 4	54,99 +6,76
4		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	56,5 (52, 63,3) *	55,5 (48,5, 58)*	55 (50, 63,1) *	56,7 (52, 61,33)*	53,7 (48, 58,85) *	58 (53,3, 63,4) *	55 (52, 59,65) *	57,9 (52,45, 64,4)*	59,1 (53,45, 68,95) *	54,6 (48,83, 59,15) *	56,25 (52,25, 59,6)*	53,45 (44,3, 54,28) *	55,45 (52,0 3, 62,68)*	57,8 (51,4, 63)*	53,7 (52, 56,95)

5	sUmod	M+S D	50,25 + 7,64	47,96 +4,94	50,09 +6,84	49,34 +7,47	50,46 +8,92	49,26 +5,86	49,8+ 6,84	49,53+ 7,74	49+ 5,5	49,09+ 7,29	49,86+ 7,97	54,46 +11,15	47,87 +4,71	50,85 +8,17	49,35 +7,3
6		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	48,65 (46,6 3, 52,35)*	48,1 (45,3, 50,4)	48,9 (46,2, 52,8)	48,3 (46,6 3, 50,58)*	48,7 (45,9, 52,88) *	48,3 (46,6, 51,1) *	48,2 (46,7, 51,65) *	48,7 (45,85, 51,9)*	49,4 (47,25, 51,05)	47,95 (46,65, 49,05) *	47,85 (45,45, 51,83) *	52,85 (48,1, 56,35) *	47,75 (45,8 3, 49,55)	48,7 (47,2, 52,8)*	48,3 (45,9, 50,65)
7	uAlb/uUmod	M+S D	4,2+2 7,07	1,24+ 1,03	5,57+ 33,52	1,47+ 2,67	7,61+ 38,61	1,05+ 0,89	1,51+ 2,45	7,08+3 9,49	1,47+1, 05	11,54+ 51,3	1,56+ 1,44	2,41 +4,86	0,95+ 1,05	5,6+3 2,52	1,69+ 1,52
8		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	1,05 (0,64, 1,48) *	0,98 (0,75, 1,25)*	1,06 (0,82, 1,52) *	0,99 (0,58, 1,25) *	1,19 (0,98, 1,73)*	0,79 (0,52, 1,25) *	0,99 (0,63, 1,4)*	1,06 (0,72, 1,48)*	1,2 (1, 1,6)*	1,24 (1,05, 1,55)*	1 (0,76, 1,75)*	1,1 (0,85, 1,55)*	0,61 (0,5, 1,04)	1,19 (0,83, 1,56)*	1,13 (0,96, 1,41) *
9	uUmod/uCrea	M+S D	4,08+ 2,03	5,41+ 3,07	4,4+2 ,43	4,39+ 2,33	5,26+ 3,03	3,88+ 1,7	5,18+ 2,09	2,98+2 ,2	4,21+2, 24	4,12+2, 16	4,58 +2,58	5,5 +3,49	3,68+ 1,72	4,4+2, 07	6,58 +3,65
10		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	3,78 (2,4, 5,29)	4,79 (3,33, 6,9)	4,04 (2,71, 5,64)	4,11 (2,27, 5,57)	5,17 (2,71, 7,61)	3,75 (2,56, 5,09)	5,02 (3,72, 6,13)	2,36 (1,72 , 3,56)*	4,19 (2,34, 5,47)*	3,76 (2,77, 5,47)	3,81 (2,61, 6,74)	5,12 (2,44 , 8,1)	3,64 (2,18, 4,97)	4,41 (2,77, 5,64)	7,28 (2,91, 9,47)

11	uUmod/pIIIKΦ _{CKD}	M+S D	0,73+ 0,48	0,75+ 0,38	0,78+ 0,61	0,69+ 0,23	0,76+ 0,36	0,72+ 0,51	0,75+ 0,49	0,7+0, 41	0,94+0, 81	0,72+0, 39	0,73+0 ,29	0,69 +0,23	0,63 +0,3	0,79+ 0,57	0,78 +0,22
12		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	0,63 (0,53, 0,83) *	0,65 (0,58, 0,75)*	0,63 (0,57, 0,78) *	0,645 (0,56, 0,83)	0,67 (0,59, 0,84)*	0,62 (0,53, 0,76) *	0,66 (0,58, 0,84)*	0,59 (0,53, 0,71)*	0,71 (0,63, 0,92)*	0,65 (0,58, 0,79)*	0,63 (0,55, 0,86)*	0,69 (0,57, 0,86)	0,58 (0,48, 0,63) *	0,67 (0,6, 0,84)*	0,79 (0,59, 0,9)
13	uUmod/sUmod	M+S D	498,9 2+14 1,4	499,2 +135, 63	493,5 6+15 0,93	504,3 2+12 8,31	437,9 +160, 32	535,4 8+11 1,44	503,6 4+134 ,17	490,64 +149,8 7	526,99 +106,9 7	466,54 +160,7 7	486,97 +136,7	395,99 +154,7 3	539,1 3+12 1,2	477,0 6+148 ,73	493,0 8+12 7,54
14		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	544,3 (429, 03, 603,4 8)*	529,7 (426,2 , 599,6) *	545,5 (411, 2, 603,8)	540,6 (436, 43, 601,8 3)	461,0 5 (361,3 8, 562,5 3)*	561,5 (477, 9, 612,6)	545,5 (450,5 , 603,1 5)	534,55 (394,8 8, 602,9) *	549,3 (454,6, 600)	493,3 (381,4 8, 578,38)*	543,25 (426,1 3, 580,4) *	394,85 (314,1 8, 532,68)	587,4 5 (474, 13, 618,9)*	525,2 (394,9 , 588,8)	513,9 (430, 05, 596,1)
15	FeUmod	M+S D	8,43+ 7,1	17,55 +27,6 3	11,66 +20,0 9	9,52+ 7,62	16,02 +23,1 3	7,33+ 4,67	11,19 +7,94	9,49+2 3,08	13,96+ 27,97	9,71+6, 48	10,4+ 8,87	15,52 +14,51	6,44 +4,61	10,2+ 7,81	24,44 + 37,26
16		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	6,78 (3,69, 10,6) *	11,17 (6,46, 17,2)*	7,53 (4,53, 11,06)*	7,44 (3,82, 12,38)	10,58 (4,48, 19,86) *	6,3 (4,01, 9,58)	9,48 (5,97, 13,74) *	4,57 (2,28, 7,3)*	8,73 (4,39, 12,78) *	8,83 (6,17, 11,51)*	7,43 (4,05, 14,01) *	11,43 (3,46, 21,14) *	5,5 (3,68, 7,72) *	8,73 (5,26, 12,29)	14,53 (5,87, 22,42)*
17	FsUmod	M+S D	0,017 +0,03 7	0,02+ 0,017	0,012 3+0,0 119	0,024 05+0, 0444	0,027 +0,05 2	0,013 +0,01 1	0,023 +0,04	0,01+0 ,011	0,008+ 0,008	0,015+ 0,015	0,014 +0,012	0,041 +0,085	0,016 +0,01	0,019 +0,04 4	0,021 + 0,018

					5												
18		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	0,010 89 (0,00 348, 0,023 2)*	0,018 8 (0,007 6, 0,028 4)*	0,007 61 (0,00 241, 0,020 26)*	0,017 68 (0,00 769, 0,027 88)*	0,018 (0,004 5, 0,031 7)*	0,008 97 (0,00 311, 0,021 17)*	0,019 (0,004 , 0,027) *	0,008 (0,002, 0,015) *	0,0037 (0,001 9, 0,0098)*	0,009 (0,002, 0,02)*	0,009 (0,004, 0,022) *	0,016 (0,005, 0,034) *	0,015 8 (0,00 78, 0,025 2)*	0,011 (0,003 , 0,021) *	0,017 (0,00 5, 0,034)
19	sUmod/sUrea	M+S D	0,000 15+0, 0000 5	0,000 12+0, 00003	0,000 14+0, 0000 5	0,000 14+0, 0000 4	0,000 13+0, 00004	0,000 15+0, 0000 5	0,000 14+0, 00004	0,0001 5+0,00 006	0,0001 3+0,00 004	0,0001 4+0,00 006	0,0001 4+0,00 004	0,0001 4+0,00 004	0,000 15+0, 0000 4	0,000 13+0, 00004	0,000 13 +0,00 004
20		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	0,000 14 (0,00 011, 0,000 17)*	0,000 11 (0,000 1, 0,000 14)*	0,000 12 (0,00 011, 0,000 16)*	0,000 13 (0,00 011, 0,000 17)*	0,000 12 (0,000 11, 0,000 15)*	0,000 14 (0,00 011, 0,000 17)*	0,000 12 (0,000 11, 0,000 16)*	0,0001 5 (0,000 11, 0,0001 9)	0,0001 2 (0,0001 1, 0,0001 6)*	0,0001 1 (0,000 1, 0,0001 8)*	0,0001 3 (0,0001 1, 0,0001 7)*	0,0001 4 (0,0001 1, 0,0001 7)	0,000 15 (0,00 012, 0,000 17)	0,000 12 (0,001 1, 0,000 16)*	0,000 12 (0,00 011, 0,000 15)
21	sUmod/BUN	M+S D	0,000 32+0, 0001	0,000 27+0, 00007	0,000 3+0,0 001	0,000 31+0, 0000 9	0,000 28+0, 00008	0,000 32+0, 0001	0,000 29+0, 00008	0,0003 3+0,00 012	0,0002 9+0,00 01	0,0003 + 0,0001 2	0,0003 + 0,0000 9	0,0003 +0,000 09	0,000 33+0, 0000 9	0,000 29+0, 00009	0,000 28 +0,00 009
22		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	0,000 29 (0,00 024, 0,000 36)*	0,000 24 (0,000 22, 0,000 3)	0,000 27 (0,00 023, 0,000 35)	0,000 29 (0,00 024, 0,000 36)	0,000 26 (0,000 23, 0,000 32)*	0,000 3 (0,00 024, 0,000 37)	0,000 26 (0,000 24, 0,000 34)*	0,0003 2 (0,000 24, 0,0004 1)	0,0002 6 (0,000 24, 0,0003 4)*	0,0002 4 (0,000 22, 0,0003 7)*	0,0002 8 (0,000 24, 0,0003 6)*	0,0002 9 (0,000 24, 0,0003 6)	0,000 32 (0,00 026, 0,000 37)	0,000 26 (0,000 24, 0,000 34)*	0,000 26 (0,00 024, 0,000 32)

23	sUmod/sUrAc	M+S D	0,001 17+0, 0016 8	0,000 94+0, 00024	0,001 01+0, 0002 9	0,001 22+0, 0020 6	0,001 29+0, 0024	0,001 02+0, 0002 6	0,001 17+0, 00183	0,0010 2+0,00 031	0,0009 2+0,00 027	0,0009 3+0,00 031	0,0016 5+0,00 345	0,0010 9+0,00 035	0,001 02+0, 0026 6	0,001 25+0, 00201	0,000 82 +0,00 019
24		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	0,000 99 (0,00 078, 0,001 22)*	0,000 94 (0,000 79, 0,001 12)	0,000 95 (0,00 082, 0,001 16)	0,001 02 (0,00 074, 0,001 18)*	0,000 89 (0,000 7, 0,001 15)*	0,000 99 (0,00 082, 0,001 22)	0,000 98 (0,000 78, 0,001 16)*	0,0009 8 (0,000 81, 0,0012 3)	0,0009 5 (0,000 76, 0,0011)	0,0009 (0,000 67, 0,0011)	0,0008 9 (0,000 79, 0,0010 8)*	0,0010 4 (0,000 84, 0,0012 4)	0,001 03 (0,00 083, 0,001 24)	0,000 99 (0,000 78, 0,001 19)*	0,000 8 (0,00 067, 0,000 87)
25	sUmod/sCrea	M+S D	0,005 73+0, 0012 8	0,005 13+0, 00126	0,005 61+0, 0014 5	0,005 56+0, 0011 3	0,005 44+0, 00153	0,005 67+0, 00113	0,005 81+0, 00118	0,0051 8+0,00 14	0,0053 8+0,00 139	0,0050 6+0,00 117	0,0057 1+0,00 136	0,0057 2+0,00 164	0,005 62+0, 0011 4	0,005 52+0, 00125	0,005 69+0, 0018 4
26		Q ₂ (Q ₁ , Q ₃)	0,005 54 (0,00 49, 0,006 55)	0,005 11 (0,004 22, 0,005 99)	0,005 49 (0,00 487, 0,006 42)	0,005 5 (0,00 483, 0,006 43)	0,005 15 (0,004 51, 0,006 45)	0,005 55 (0,00 489, 0,006 34)	0,005 65 (0,004 95, 0,006 55)	0,0051 (0,004 17, 0,0058 5)	0,0053 3 (0,004 87, 0,0059 9)	0,0049 (0,004 18, 0,0056 8)	0,0051 8 (0,004 8, 0,0063 6)*	0,0051 5 (0,004 56, 0,0068 5)	0,005 61 (0,00 492, 0,006 29)	0,005 33 (0,004 84, 0,006 34)	0,005 14 (0,00 464, 0,006 79)

Примітка. Дані представлені як $M \pm SD$, Q_2 (Q_1 , Q_3), де M – середнє значення, а SD – стандартне відхилення, Q_2 – 2 кватиль (медіана), Q_1 – 1 кватиль, Q_3 – 3 кватиль. * - розподіл даних відрізняється від нормального.

Таблиця 3.1.2.

Результати кореляційного аналізу

№	Вибірка	Змінна 1	Змінна 2	ρ (Спірмен)	p-значення
---	---------	----------	----------	------------------	------------

1	2	3	4	5	6
1	Уся (n = 123)	uUmod	uUmod24	0,788	< 0,0001
2	Уся (n = 123)	uUmod	sUmod	0,3	0,00076
3	Уся (n = 123)	uUmod24	sUmod	0,234	0,0092
4	ХХН (n = 91)	uUmod	uUmod24	0,86	< 0,00001
5	ХХН (n = 91)	uUmod	sUmod	0,311	0,0027
6	ХХН (n = 91)	uUmod24	sUmod	0,242	0,0207

Примітка. Розрахунок виконано за методом Спірмена з використанням парних спостережень, що не містили пропущених значень. Вибірка "ХХН" включає лише пацієнтів із ХХН 1–3 стадії (n = 91); повна вибірка (n = 123) включає також контрольну групу. Усі наведені коефіцієнти кореляції статистично значущі при $p < 0,05$.

Таблиця 3.1.3.

χ^2 -аналіз Umod профілю з різними клінічними групами*

№	Клінічна група	uUmod	uUmod 24	sUmod	uAlb/u Umod	uUmod /uCrea	uUmod /pШК Φ_{CKD}	uUmod /sUmod	FeUmod	FsUmod	sUmod /sUrea	sUmod /BUN	sUmod /sUrAc	sUmod /sCrea
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	Стать	3,52 (0,47) [4]	3,65 (0,3) [3]	2,17 (0,7) [4]	0,16 (0,92) [2]	3,99 (0,14) [2]	5,93 (0,052) [2]	0,05 (0,98) [2]	22,73 (0,0000 1) [2]	2,18 (0,34) [2]	5,63 (0,06) [2]	5,8 (0,06) [2]	1,41 (0,49) [2]	3,7 (0,16) [2]

2	Вік	2,05 (0,98) [8]	3,26 (0,78) [6]	9,26 (0,32) [8]	26,68 (0,0000 2) [4]	18,83 (0,0008) [4]	21,71 (0,0002) [4]	4,47 (0,35) [4]	17,29 (0,002) [4]	13,22 (0,01) [4]	6,05 (0,2) [4]	9,82 (0,04) [4]	4,36 (0,36) [4]	5,34 (0,25) [4]
3	Анемія	2,68 (0,61) [4]	0,78 (0,86) [3]	1,42 (0,84) [4]	0,15 (0,93) [2]	4,39 (0,11) [2]	2,56 (0,28) [2]	0,42 (0,81) [2]	5,24 (0,07) [2]	9,44 (0,009) [2]	7,02 (0,03) [2]	3 (0,22) [2]	1,03 (0,6) [2]	2,66 (0,26) [2]
4	Нозологія	36,97 (0,25) [32]	31,38 (0,14) [24]	39,19 (0,18) [32]	64,86 (0,0000 0008) [16]	24,64 (0,08) [16]	23,42 (0,1) [16]	19,17 (0,26) [16]	26,97 (0,04) [16]	44,69 (0,0002) [16]	22,82 (0,12) [16]	27,7 (0,03) [16]	29,59 (0,02) [16]	25,54 (0,06) [16]
5	Іч	13,97 (0,6) [16]	5,69 (0,93) [12]	23,03 (0,11) [16]	32,32 (0,0000 8) [8]	28,03 (0,0005) [8]	16,55 (0,04) [8]	12,34 (0,14) [8]	18,58 (0,02) [8]	27,34 (0,0006) [8]	13,05 (0,11) [8]	13 (0,11) [8]	9,36 (0,31) [8]	8 (0,43) [8]
6	ВСД (вейн)	2,91 (0,57) [4]	2,33 (0,51) [3]	5,68 (0,22) [4]	2,45 (0,29) [2]	1,24 (0,54) [2]	0,47 (0,79) [2]	0,78 (0,68) [2]	1,92 (0,38) [2]	8,34 (0,02) [2]	1,06 (0,59) [2]	0,39 (0,82) [2]	7,55 (0,02) [2]	0,33 (0,85) [2]
7	ВСД (черн)	6,64 (0,88) [12]	4,49 (0,88) [9]	13,43 (0,34) [12]	4,19 (0,65) [6]	2,41 (0,88) [6]	2,25 (0,9) [6]	3,9 (0,69) [6]	2,15 (0,91) [6]	12,19 (0,06) [6]	9,96 (0,13) [6]	6,63 (0,36) [6]	10,58 (0,1) [6]	4,19 (0,65) [6]
8	ВСД (ІК)	9,59 (0,65) [12]	7,11 (0,63) [9]	11,9 (0,45) [12]	8,02 (0,24) [6]	4,01 (0,68) [6]	3,19 (0,78) [6]	1,66 (0,95) [6]	7,09 (0,31) [6]	14,68 (0,02) [6]	4,83 (0,57) [6]	5,43 (0,49) [6]	13,15 (0,04) [6]	5,45 (0,49) [6]

Примітка. * - Дані представлені як $\chi^2(p)[df]$, де χ^2 – коефіцієнт кореляції Пірсона, а p – p-значення, df — ступінь свободи.

Таблиця 3.1.4.

Параметри логістичної моделі прогнозування ІЧ ≥ 2

№	Змінна	β	p-значення	OR	95% CI нижня	95% CI верхня
1	2	3	4	5	6	7
1	const	-1,938	p < 0,0001	0,144	0,064	0,322
2	FeUmod	0,124	p < 0,0001	1,132	1,057	1,212
3	uUmod < 20	1,269	0,012	3,558	1,32	9,592

Примітка. β — коефіцієнт логістичної регресії; OR — odds ratio; CI — довірчий інтервал; p < 0,05 вважається статистично значущим. Для p < 0,0001 значення округлено відповідно до прийнятих стандартів. Модель побудована для прогнозування ІЧ ≥ 2 за результатами першого етапу дослідження (T0).

Таблиця 3.2.1.1..

Зв'язок Umod профілю з функцією нирок в 1 групі (n = 26)*

№	Показник	uUmod	uUmod 24	uUmod/u Crea	uUmod/s Umod	uUmod/p ШКФ	FeUm od	FsUmo d	sUmod/s UrAc	sUmod/s Urea	sUmod/ BUN	sUmod/s Crea
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	uCrea	-	-	-0,53	-	-	-	-	-	0,57	0,57	-
2	uAlb/uCrea	-0,55	-0,69	-	-0,48	-	-	0,73	-	-	-	-
3	sUrAc	-0,4	-	-	-	-	-	-	-0,71	-	-	-
4	sUrea	-	-	0,51	-	0,55	0,6	-	-	-0,78	-0,78	-0,54
5	BUN	-	-	0,51	-	0,55	0,6	-	-	-0,78	-0,78	-0,54

6	sCrea	-	-	0,55	-	0,61	0,79	-	-	-0,6	-0,59	-0,69
7	sUrAc/sCrea	-	-	-0,41	-	-	-	-	-	0,45	0,44	0,51
8	BUN/sCrea	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,55	-0,55	-
9	sUrea/sCrea	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,56	-0,57	-
10	uCrea/sCrea	-	-	-0,54	-	-0,39	-	-	-	0,63	0,63	0,4
11	pШКФсkd	-	-	-0,57	-	-0,62	-0,54	-	-	0,71	0,71	0,59
12	pШКФmdrd	-	-	-0,58	-	-0,61	-0,53	-	-	0,73	0,73	0,61
13	pШКФс-g	-	-	-0,53	-	-0,55	-0,45	-	-	0,6	0,59	0,51

Примітка. Двні прелставлені як r, де r — коефіцієнт кореляції (Пірсон), * р-значення $r < 0,05$.

Таблиця 3.2.1.2..

Зв'язок Umod профілю з функцією нирок в 2 групі (n = 97)*

№	Показник	uUmod	uAlb/uU mod	uUmod/u Crea	uUmod/ sUmod	uUmod/p ШКФ	FeUmod	FsUmod	sUmod/s UrAc	sUmod/ sUrea	sUmod/ BUN	sUmod/ sCrea
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	uAlb	-	0,97	-	-	-	0,22	-	-	-	-	-
2	uCrea	-	-	-0,82	0,21	-	-0,63	-0,49	-	0,51	0,49	-

3	uAlb/uCrea	-0,27	0,85	0,53	-0,27	-	0,64	-	-	-0,37	-0,36	-0,29
4	sUrAc	-0,21	0,49	-	-0,23	-	0,32	-	-0,27	-	-	-
5	sUrea	-	0,27	0,48	-0,22	0,27	0,66	-	-	-0,89	-0,89	-0,54
6	BUN	-	0,27	0,48	-0,22	0,27	0,66	-	-	-0,89	-0,89	-0,54
7	sCrea	-	0,3	0,26	-	0,3	0,64	-	-	-0,51	-0,51	-0,79
8	sUrAc/sCrea	-	0,28	-	-	-	-	-	-0,24	0,25	0,25	0,34
9	BUN/sCrea	-	-	0,36	-	-	0,21	0,2	-	-0,69	-0,69	-
10	sUrea/sCrea	-	-	0,36	-	-	0,21	0,2	-	-0,69	-0,69	-
11	uCrea/sCrea	-	-	-0,77	-	-0,22	-0,66	-0,43	-	0,58	0,58	0,37
12	pШКФсkd	-	-0,38	-0,62	-	-0,34	-0,78	-	-	0,63	0,63	0,51
13	pШКФmdrd	-	-0,26	-0,61	-	-0,32	-0,72	-	-	0,68	0,67	0,56
14	pШКФс-g	-	-	-0,57	-	-	-0,54	-0,26	-	0,57	0,56	0,29

Примітка. Двні прелставлені як r, де r — коефіцієнт кореляції (Пірсон), * р-значення $r < 0,05$.

Таблиця 3.2.2.1..

Зв'язок Umod профілю з даними УЗД нирок в 1 групі (n = 26)*

№	Н и р ка	Показник	Товщина нирки	Товщина паренхіми нирки	Структурний індекс нирки	Товщина ниркового синусу	Об'єм ниркового синусу	Vps	Ved
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Па ва	uAlb/uUmod	0,39	-	-	0,43	0,41	-	-
2		uUmod/pШКФ	-	-0,42	-	-	-	-0,42	-
3		FeUmod	-	-	-	-	-	-0,56	-0,47
4		sUmod/sUrea	-	0,39	-	-	-	0,46	-
5		sUmod/BUN	-	0,4	-	-	-	0,46	-
6	Л ів а	uUmod/pШКФ	-	-0,4	-	-	-	-	-
7		FeUmod	-	-	0,43	-	-	-0,46	-0,43
8		sUmod/sUrea	-	0,4	-	-	-	-	-
9		sUmod/BUN	-	0,4	-	-	-	-	-

Примітка. Двні прелставлені як r, де r — коефіцієнт кореляції (Пірсон), * р-значення $r < 0,05$.

Таблиця 3.2.2.2..

Зв'язок Umod профілю з даними УЗД нирок в 2 групі (n = 97)

№	Н и р к а	Показник	Дов жина нир к и	Шир ина нир к и	Тов щин а нир к и	Тов щин а паре нхім и нир к и	Об'є м нир к и	Маса нир к и	Стру ктур ний інде кс нир к и	Дов жина нир к овог о сину су	Шир ина нир к овог о сину су	Тов щин а нир к овог о сину су	Об'є м нир к овог о сину су	Об'є м нир к ової паре нхім и	Інде кс рези стен тнос ті	Vps	Ved	S/D	D/S
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	П	sUmod	0,21	-	-	-	-	-	-	0,21	-	0,22	0,22	-	-	-	-	-	-
2	Р а	uUmod/uC rea	-0,23	-0,21	-0,21	-0,34	-0,23	-0,23	-	-0,23	-	-	-	-0,3	0,23	-0,35	-0,31	0,28	- 0,23
3	В а	uUmod/sU mod	-	-	-	0,22	-	-	-	-	-	-0,24	-0,23	-	-	-	-	-	-
4		FeUmod	-	-	-	-0,36	-	-	-	-	-	0,2	-	-	0,28	-0,26	-0,29	0,32	-

																			0,28
5		FsUmod	-0,29	-0,23	-0,29	-	-0,28	-0,28	-0,32	-0,27	-	-0,24	-0,24	-0,27	-	-0,28	-	-	-
6		sUmod/sUr ea	-	-	-	0,21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7		sUmod/BU N	-	-	-	0,21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Л и а	uUmod/uC rea	-	-	-	-0,35	-	-	-	-	-	-	-	-0,21	0,23	-0,38	-0,33	0,29	- 0,24
9		uUmod/sU mod	-	-	-	0,21	-	-	-	-	-	-0,21	-	-	-	-	-	-	-
10		FeUmod	-	-	-	-0,37	-	-	-	-	0,27	0,29	0,29	-	0,3	-0,3	-0,33	0,32	-0,3
11		FsUmod	-0,27	-	-	-	-	-	-0,22	-0,27	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12		sUmod/sUr ea	-	-	-	0,21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13		sUmod/BU N	-	-	-	0,21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14		sUmod/sCr	-	-0,36	-0,29	-	-0,33	-0,33	-0,26	-	-0,33	-0,23	-0,29	-0,33	-	-	-	-	-

		ea																	
--	--	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Примітка. Двні прелставлені як r, де r — коефіцієнт кореляції (Пірсон), * р-значення $r < 0,05$.

Таблиця 3.2.1.

Характеристика показників Umod профілю у 1 групі (n = 26)

Аналіз у групі з низьким рівнем uUmod (n = 26)

№	Показник	$\bar{x}$	SD	Q1	Q2	Q3	IQR	W
1	2	4	5	6	7	8	9	10
1	uUmod	13,7	5,17	11,73	14,3	17,48	5,75	0,88*
2	uUmod24	42,14	9,49	42,05	44,85	47,83	5,78	0,68*
3	sUmod	49,9	11,22	40,5	48,8	57,25	16,75	0,94**
4	uAlb/uUmod	12,71	51,2	1,36	1,65	2,37	1,01	0,24*
5	uUmod/uCrea	3,45	2,75	1,6	2,64	4,36	2,76	0,86*
6	uUmod/sUmod	289,02	120,52	217,03	324,85	373,9	156,87	0,91*
7	uUmod/pШКФ	0,56	0,22	0,43	0,52	0,64	0,21	0,91*
8	FeUmod	13,89	29,22	1,9	6,28	11,72	9,82	0,41*
9	FsUmod	0,027	0,067	0,0047	0,009	0,023	0,0183	0,35*

10	sUmod/sUrAc	0,00093	0,0003	0,0007	0,00089	0,00116	0,00046	0,95**
11	sUmod/sUrea	0,00014	0,00006	0,0001	0,00012	0,00018	0,00008	0,9*
12	sUmod/BUN	0,0003	0,00013	0,00022	0,00025	0,00038	0,00016	0,9*
13	sUmod/sCrea	0,00513	0,0017	0,00402	0,00492	0,00623	0,00221	0,98**

Примітка. Відсутніх значень немає; $\bar{x}$ - середнє значення; SD - стандартне відхилення; Q1 - кuartиль 1, 25-й процентиль; Q2 - кuartиль 2 (медіана), 50-й процентиль; Q3 - кuartиль 3, 75-й процентиль; IQR - міжкuartильний діапазон; W - тест Шапіро Вілка на нормальність; * р-значення $W < 0,05$; ** р-значення $W > 0,05$. Таблиця демонструє асиметричність більшості показників ($W < 0,95$), що обґрунтовує використання непараметричних методів у подальшому аналізі.

Таблиця 3.2.2.

Характеристика показників функції нирок у 1 групі (n = 26)

№	Показник	$\bar{x}$	SD	Q1	Q2	Q3	IQR	W
1	2	4	5	6	7	8	9	10
1	uAlb	26,55	16,48	21,33	24,9	30,18	8,85	0,71*
2	uCrea	5,81	4,57	2,53	5,25	7,06	4,53	0,82*
3	uAlb/uCrea	8,55	8,55	3,59	4,4	12,75	9,16	0,8*
4	sUrAc	335,56	80,58	273,57	340,48	383,76	110,19	0,97**
5	sUrea	6,68	2,14	5,11	6,58	8,04	2,93	0,98**

6	BUN	18,7	6	14,32	18,42	22,5	8,18	0,98**
7	sCrea	91,47	25,19	75,5	87,5	96,75	21,25	0,83*
8	sUrAc/sCrea	3,83	1,16	2,95	3,74	4,38	1,43	0,92**
9	BUN/sCrea	18,04	3,37	16,68	19	20,17	3,49	0,93**
10	sUrea/sCrea	72,99	13,56	69,58	76,74	81,47	11,89	0,92**
11	uCrea/sCrea	72,45	62,98	27,19	62,65	87,96	60,77	0,83*
12	pШКФckd	80,38	23,46	61,86	80,8	93,78	31,92	0,97**
13	pШКФmdrd	74,16	21,39	57	75,11	85,63	28,63	0,97**
14	pШКФc-g	96,91	31,25	70,82	95,41	119,03	48,21	0,96**

Примітка. Відсутніх значень немає; $\bar{x}$ - середнє значення; SD - стандартне відхилення; Q1 - кватиль 1, 25-й процентиль; Q2 - кватиль 2 (медіана), 50-й процентиль; Q3 - кватиль 3, 75-й процентиль; IQR - міжкватильний діапазон; W - тест Шапіро Вілка на нормальність; * р-значення $W < 0,05$; ** р-значення $W > 0,05$.

Таблиця 3.2.3.

Характеристика показників Umod профілю у 2 групі (n = 97)

№	Показник	$\bar{x}$	SD	Q1	Q2	Q3	IQR	D
1	2	4	5	6	7	8	9	10
1	uUmod	27,42	3,78	24,1	28,2	30,2	6,1	0,13**

2	uUmod24	66,9	37,45	54,3	58	64,3	10	0,35*
3	sUmod	49,66	5,66	46,8	48,3	51,1	4,3	0,19*
4	uAlb/uUmod	1,03	0,76	0,6	0,94	1,2	0,6	0,21*
5	uUmod/uCrea	4,64	2,21	3,01	4,59	5,7	2,69	0,07**
6	uUmod/sUmod	555,27	76,24	495,7	570,8	612,6	116,9	0,11**
7	uUmod/pIIIКФ	0,78	0,5	0,58	0,66	0,84	0,26	0,28*
8	FeUmod	9,69	8,03	4,53	7,58	11,67	7,14	0,78*
9	FsUmod	0,01575	0,01326	0,00317	0,01457	0,02526	0,02209	0,13**
10	sUmod/sUrAc	0,00116	0,00165	0,00081	0,00099	0,00117	0,00036	0,39*
11	sUmod/sUrea	0,00014	0,00004	0,00011	0,00013	0,00016	0,00005	0,19*
12	sUmod/BUN	0,00031	0,00009	0,00024	0,00029	0,00035	0,00011	0,14*
13	sUmod/sCrea	0,00571	0,00114	0,0049	0,00561	0,00646	0,00156	0,08**

Примітка. Відсутніх значень немає; $\bar{x}$ - середнє значення; SD - стандартне відхилення; Q1 - кuartиль 1, 25-й процентиль; Q2 - кuartиль 2 (медіана), 50-й процентиль; Q3 - кuartиль 3, 75-й процентиль; IQR - міжкuartильний діапазон; D - тест Колмогорова-Смірнова на нормальність; * р-значення $D < 0,05$; ** р-значення $D > 0,05$. Більшість показників у цій групі також мають асиметричний розподіл ($D < 0,95$), що підтверджує вибір непараметричних статистичних методів для міжгрупового порівняння.

Таблиця 3.2.4.

Характеристика показників функції нирок у 2 групі (n = 97)

№	Показник	$\bar{x}$	SD	Q1	Q2	Q3	IQR	D
1	2	4	5	6	7	8	9	10
1	uAlb	27,45	17,49	17	24,9	30,9	13,9	0,18*
2	uCrea	7,51	4,18	4,98	6,14	8,5	3,52	0,19*
3	uAlb/uCrea	4,87	4,41	2,2	3,68	6,72	4,52	0,17*
4	sUrAc	315,24	93,14	248,64	291,53	354,12	105,48	0,15*
5	sUrea	6,14	1,47	5,17	6,34	6,99	1,82	0,07**
6	BUN	17,18	4,11	14,48	17,75	19,57	5,09	0,07**
7	sCrea	79,11	14,88	68	77	86	18	0,11**
8	sUrAc/sCrea	4,06	1,18	3,24	3,84	4,75	1,51	0,1**
9	BUN/sCrea	19,28	3,46	17,62	20,17	21,95	4,33	0,15*
10	sUrea/sCrea	77,9	13,97	71,17	81,48	88,68	17,51	0,15*
11	uCrea/sCrea	99,94	62,8	58,75	84,69	116,47	57,72	0,19*
12	pШКФckd	89,88	18,29	77,4	91,15	102,1	24,7	0,06**

2	a	SD	6,6	3,09	2,61	1,07	26,9	25,05	0,02	3,36	3,44	3,85	8,91	19,09	0,04	0,1	0,06	0,36	0,04
3	a	Q1	108,13	54	43,13	14,5	132,64	123,48	0,65	65,63	39	12,5	17,53	112,77	0,61	0,92	0,35	2,58	0,35
4		Q2	112,5	55,75	44	14,5	146,29	136,2	0,66	68	40,25	14,75	20,82	124,65	0,63	0,98	0,37	2,69	0,37
5		Q3	114	57	45	15,5	152,43	141,91	0,66	68,88	42	16,75	23,97	130,87	0,66	1,01	0,38	2,88	0,39
6		IQR	5,87	3	1,87	1	19,79	18,43	0,01	3,25	3	4,25	6,44	18,1	0,05	0,09	0,03	0,3	0,04
7		W	0,91*	0,91*	0,89*	0,88*	0,86*	0,86*	0,93*	0,9*	0,94*	0,97*	0,91*	0,86*	0,9*	0,9*	0,66*	0,81*	0,9*
8	Л	$\bar{x}$	114,83	56,71	45,38	14,92	155,66	144,91	0,66	69,13	41,71	15,54	23,99	131,66	0,64	0,95	0,35	2,78	0,36
9	В	SD	5,64	2,69	2,65	1,06	23,46	21,84	0,01	2,92	3,09	3,65	7,96	16,99	0,04	0,11	0,06	0,38	0,04
10	а	Q1	110,	54,6	43,6	14,5	136,3	126,9	0,65	66,63	39,13	13,38	18,31	118,1	0,61	0,94	0,34	2,56	0,3

		25	3	3		1							6					5
11	Q2	114,5	56,75	45,5	14,5	153	142,44	0,66	69	41,5	15	23,5	128,77	0,63	0,95	0,36	2,69	0,38
12	Q3	118,38	59	47,38	15,5	172,15	160,27	0,67	71	44	17,75	28,03	140,52	0,65	1,03	0,39	2,82	0,39
13	IQR	8,13	4,37	3,75	1	35,84	33,37	0,02	4,37	4,87	4,37	9,72	22,36	0,04	0,09	0,05	0,26	0,04
14	W	0,97*	0,96*	0,97*	0,85*	0,96*	0,96**	0,93*	0,97*	0,97*	0,98*	0,98*	0,94*	0,89*	0,83*	0,69*	0,81*	0,89*

Примітка. Відсутніх значень немає; $\bar{x}$ - середнє значення; SD - стандартне відхилення; Q1 - кuartиль 1, 25-й процентиль; Q2 - кuartиль 2 (медіана), 50-й процентиль; Q3 - кuartиль 3, 75-й процентиль; IQR - міжкuartильний діапазон; W - тест Шапіро Вілка на нормальність; * р-значення $W < 0,05$; ** р-значення $W > 0,05$.

Таблиця 3.2.6.

Характеристика УЗ-показників нирок в 2 групі (n = 97)

№	Н	Статистичні дані	Довжина нирки	Ширина нирки	Товщина нирка	Товщина паренхіми нирки	Об'єм нирки	Маса нирки	Структурний індекс	Довжина нирка	Ширина нирка	Товщина нирка	Об'єм нирка	Об'єм нирка	Індекс резистен	Vps	Ved	S/D	D/S
---	---	------------------	---------------	--------------	---------------	-------------------------	-------------	------------	--------------------	---------------	--------------	---------------	-------------	-------------	-----------------	-----	-----	-----	-----

	а				и	нхім и нірк и	загал ьний		с нірк и	о сину су	о сину су	овог о сину су	о сину су	паре нхім и	тнос ті				
1	2		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	П	$\bar{x}$	113,33	55,83	45,21	15,21	150,81	140,41	0,66	68,35	40,64	14,8	22,04	128,77	0,64	0,95	0,35	2,81	0,36
2	а	SD	6,35	2,72	2,68	1,15	24,38	22,7	0,01	3,28	2,91	3,48	7,31	18,54	0,05	0,1	0,06	0,45	0,05
3	а	Q1	108	54	43	14,5	132,37	123,24	0,65	66	39	13	17	115,73	0,61	0,91	0,35	2,55	0,35
4		Q2	113	55	45	14,75	144,98	134,98	0,66	68	40	15	21,04	122,79	0,63	0,96	0,36	2,68	0,37
5		Q3	117	58	47	16,5	164,65	153,29	0,67	70,5	43	17,5	26,95	142,16	0,65	1,02	0,38	2,82	0,39
6		IQR	9	4	4	2	32,28	30,05	0,02	3,5	4	4,5	9,95	26,43	0,04	0,11	0,03	0,27	0,04

7		D	0,09*	0,17*	0,18*	0,19*	0,13*	0,13**	0,16*	0,08*	0,09*	0,09*	0,08*	0,15*	0,19*	0,14*	0,34*	0,26*	0,19*
8	Л	$\bar{x}$	114,75	56,57	45,66	15,19	156,7	145,89	0,66	69,1	41,43	15,29	23,59	133,11	0,64	0,96	0,35	2,83	0,36
9	В	SD	7,06	3,22	3,16	1,14	29,83	27,77	0,02	3,63	3,41	3,81	8,79	22,33	0,05	0,1	0,06	0,46	0,05
10	а	Q1	110	54,5	44	14,5	139,22	129,61	0,65	66,5	39	13	17,07	118,76	0,61	0,92	0,35	2,57	0,35
11		Q2	114	56	45	14,5	150,18	139,82	0,66	68,5	41	15	23,28	128,98	0,63	0,97	0,37	2,69	0,37
12		Q3	118	58	46,5	16,5	165,35	153,94	0,67	71	43	18	27,76	139,25	0,65	1,02	0,38	2,86	0,39
13		IQR	8	3,5	2,5	2	26,13	24,33	0,02	4,5	4	5	10,69	20,49	0,04	0,1	0,03	0,29	0,04
14		D	0,12*	0,12*	0,18*	0,23*	0,16*	0,16*	0,19*	0,12*	0,09*	0,08*	0,09*	0,16*	0,19*	0,14*	0,33*	0,25*	0,2*

Примітка. Відсутніх значень немає; $\bar{x}$ - середнє значення; SD - стандартне відхилення; Q1 - кuartиль 1, 25-й процентиль; Q2 - кuartиль 2 (медіана), 50-й процентиль; Q3 - кuartиль 3, 75-й процентиль; IQR - міжкuartильний діапазон; D - тест

Колмогорова-Смірнова на нормальність; * р-значення $D < 0,05$; ** р-значення $D > 0,05$.

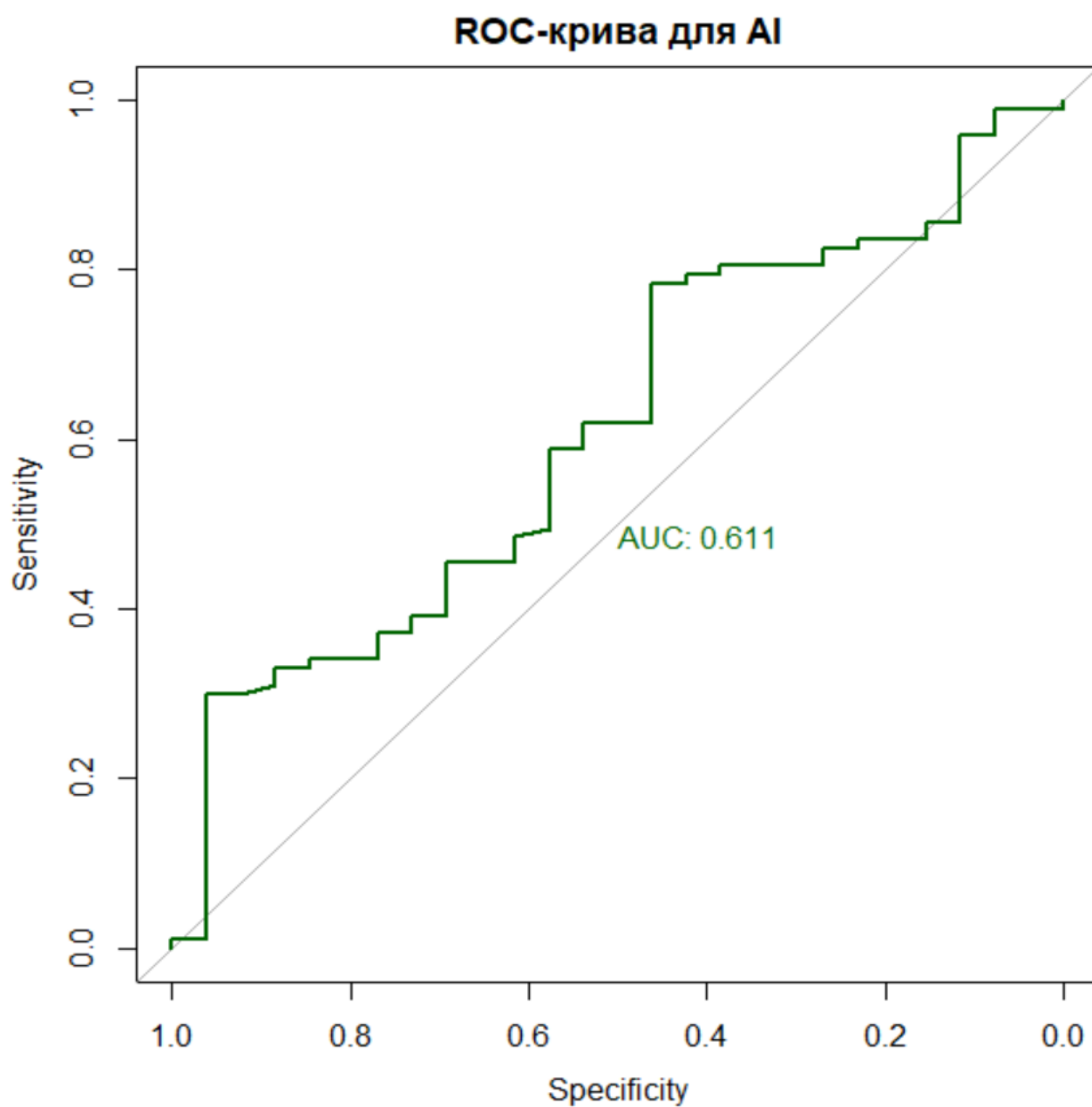


Рис. 4.1.2. ROC-крива для AI

Примітка: AUC = 0,611; оптимальний поріг = 3,285; чутливість = 29,9%;
специфічність = 96,2%.

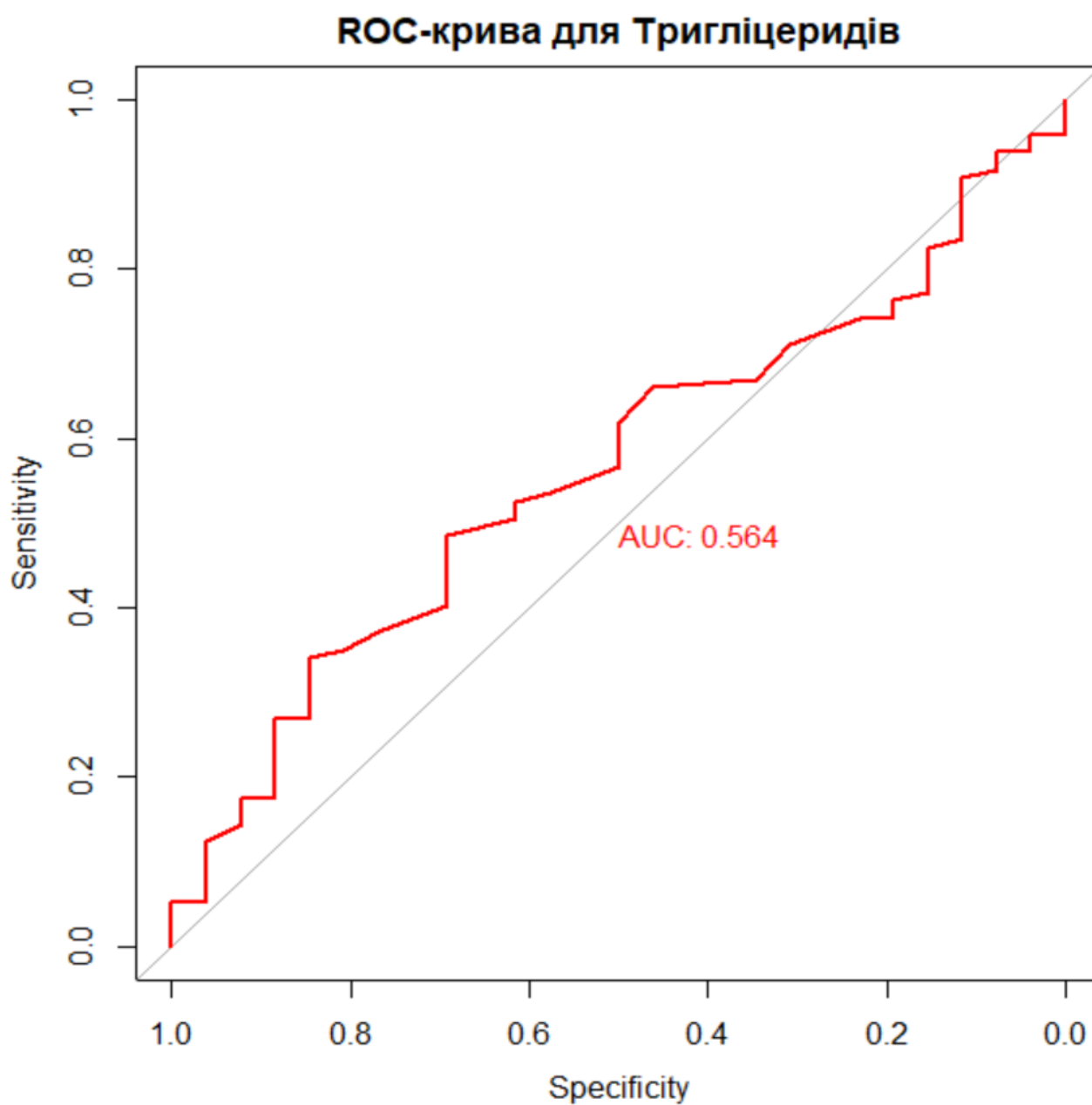


Рис. 4.1.3. ROC-крива для sTrig

Примітка: AUC = 0,564; оптимальний поріг = 1,685 ммоль/л; чутливість = 34,0%; специфічність = 84,6%.

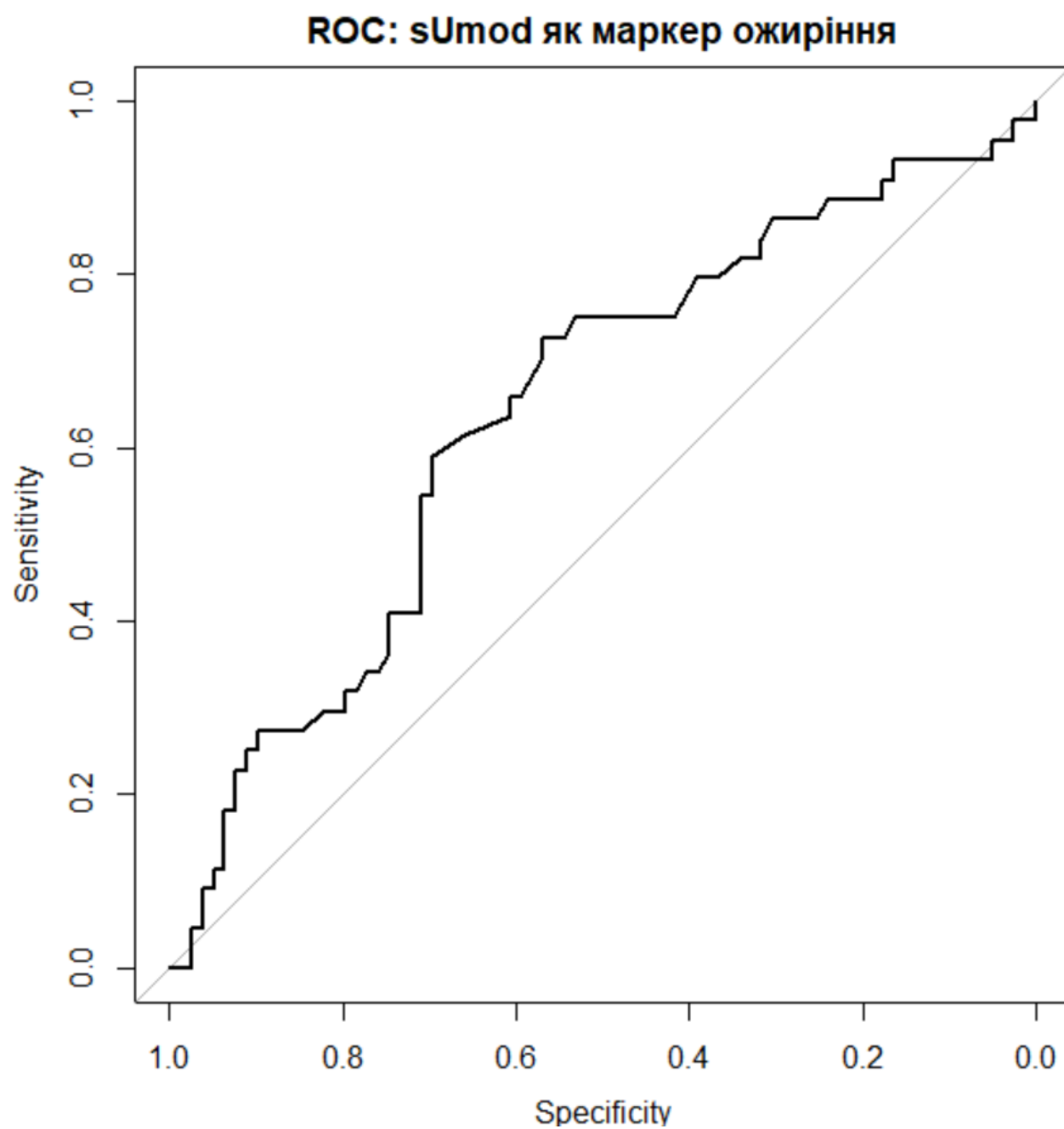
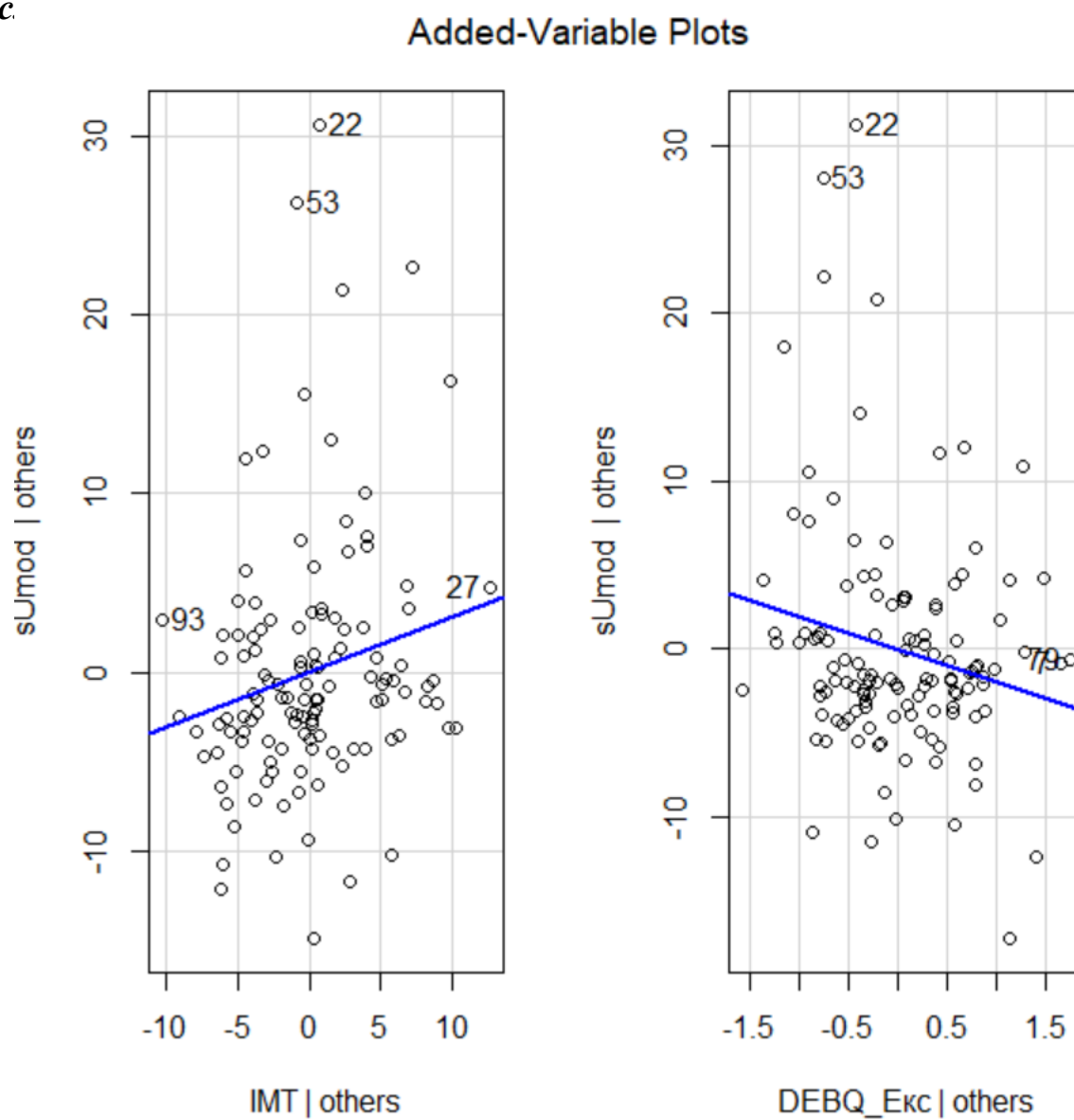


Рис. 4.2.1. ROC-крива для sUmod

Рис.



**гресійні графіки: зв'язок рівня sUmod з IMT та DEBQ_Екс з
урахуванням контролю за впливом іншої змінної.**

Рис.

4.2.3.

Двов

имір

ний

граф

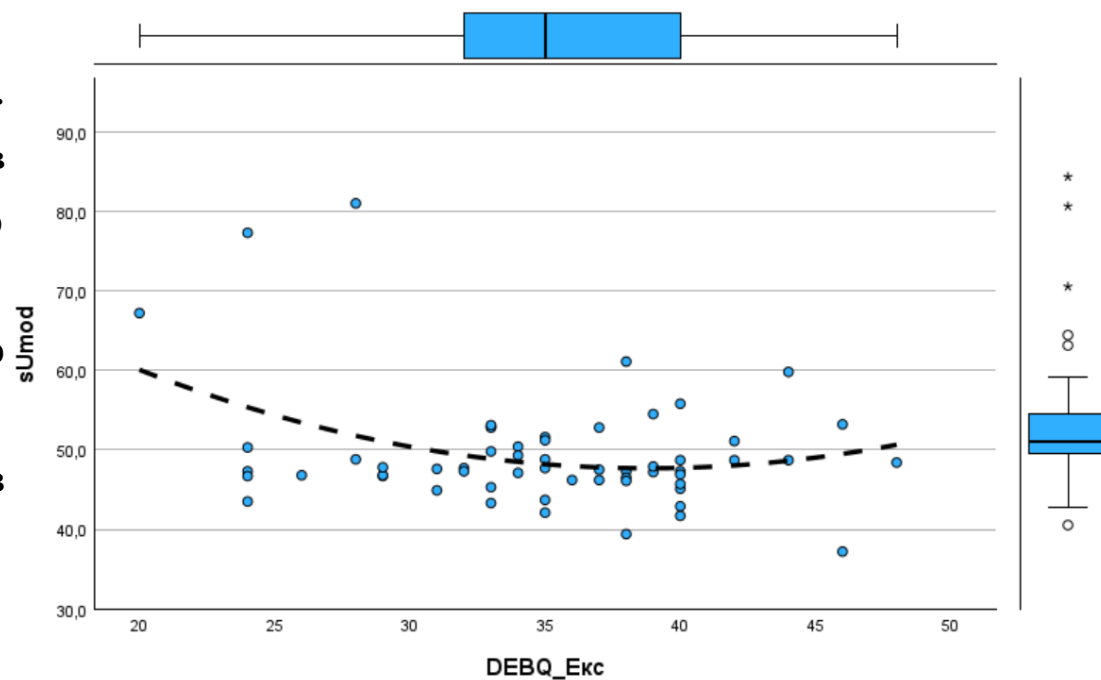
ік

зв'яз

ку

між

sUm



од та шкалою

DEBQ_Eкс із

накладеною лінією

регресії.

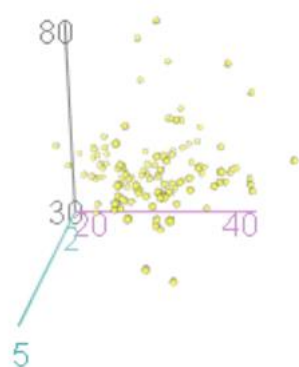


Рис. 4.2.4. Тривимірна візуалізація множинної регресійної моделі $sUmod \sim$

$IMT + DEBQ_Eкс$.

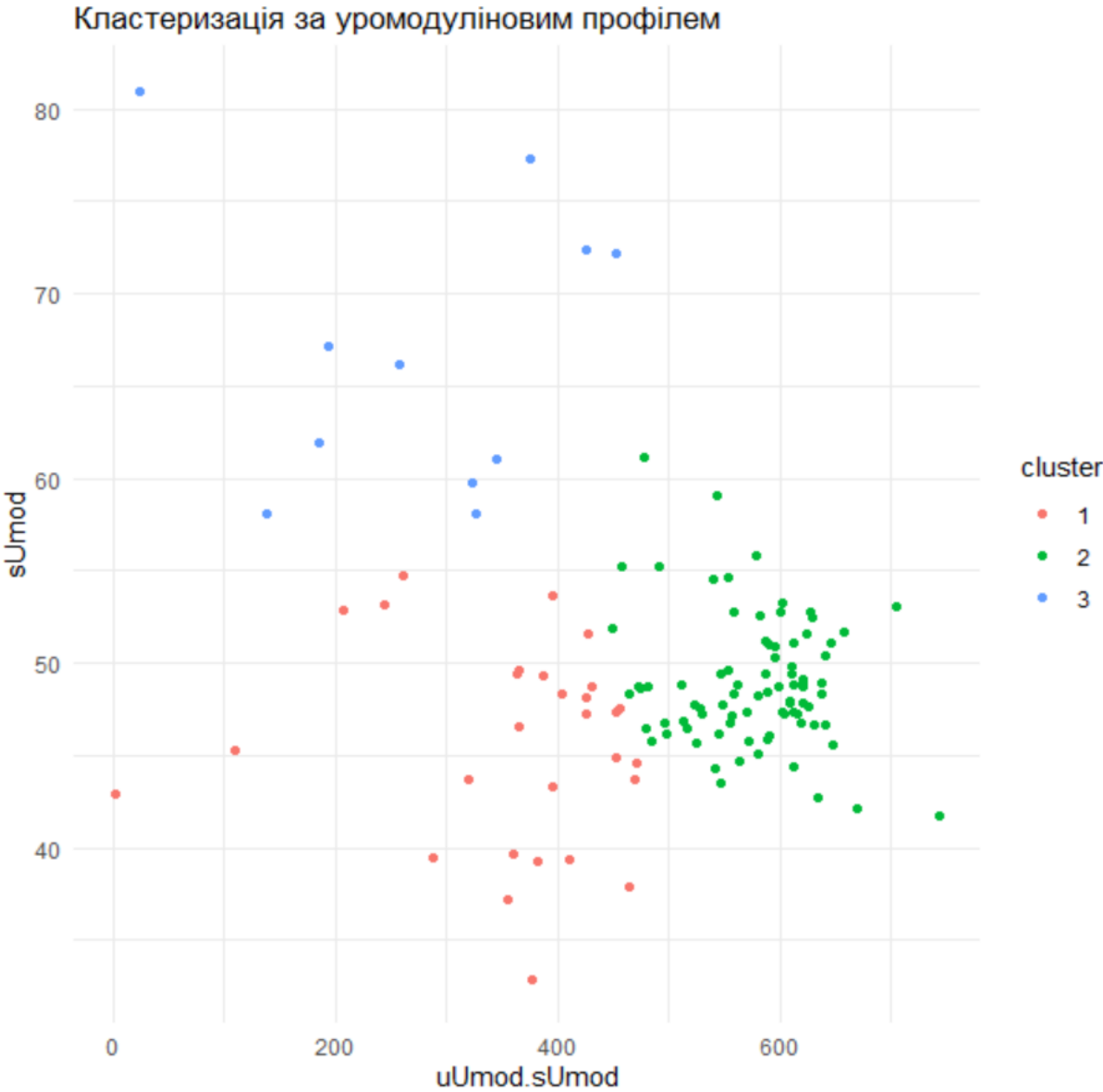


Рис. 4.2.5. Кластеризація пацієнтів за рівнем sUmod та співвідношенням uUmod/sUmod

Примітка. Тривимірна модель k-means із виокремленням трьох фенотипових підтипів тубулярної відповіді.

Таблиця 4.3.1.

Основні характеристики Umod профілю при нормоурикемії

№	Показник	Середнє ± SD	Медіана [IQR]
1	2	3	4

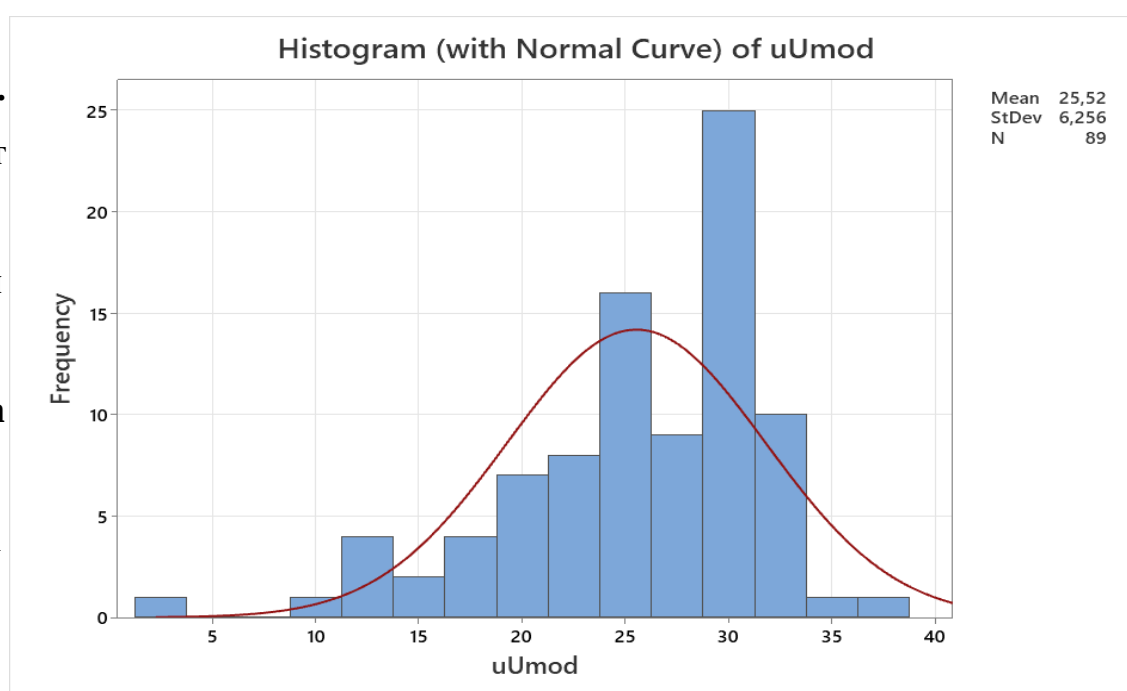
1	sUrAc	274,00 ± 44,75	276,35 [238,41–309,04]
2	sUmod	49,69 ± 7,15	48,30 [46,50–51,60]
3	uUmod	25,52 ± 6,26	27,00 [22,20–29,90]
4	uUmod24	62,48 ± 35,71	57,00 [53,30–63,40]
5	uUmod/uCrea	4,35 ± 2,15	3,92 [2,71–5,56]
6	uUmod/sUmod	520,99 ± 125,72	555,60 [464,40–610,40]
7	uUmod/pШКФ	0,71 ± 0,46	0,63 [0,57–0,78]
8	uAlb/uUmod	1,23 ± 2,14	0,94 [0,56–1,29]
9	FeUmod	8,72 ± 6,71	7,07 [4,17–10,93]
10	FsUmod	0,02 ± 0,04	0,01 [0–0,03]*
11	sUmod/sUrAc	0,00 ± 0,00*	0,00 [0–0]*
12	sUmod/sUrea	0,00 ± 0,00*	0,00 [0–0]*
13	sUmod/sCrea	0,01 ± 0,00*	0,01 [0–0,01]*
14	sUmod/BUN	0,00 ± 0,00*	0,00 [0–0]*

Примітка. * Значення нижчі за поріг визначення (< 0,001).

Рис.

4.3.1.

**Частота
значень
uUmod у
паці**



єнтів групи (n = 89)

Примітка. Гістограма розподілу концентрації uUmod серед пацієнтів із нормоурикемією (sUrAc < 360 мкмоль/л, n = 89). Крива відповідає нормальному розподілу.

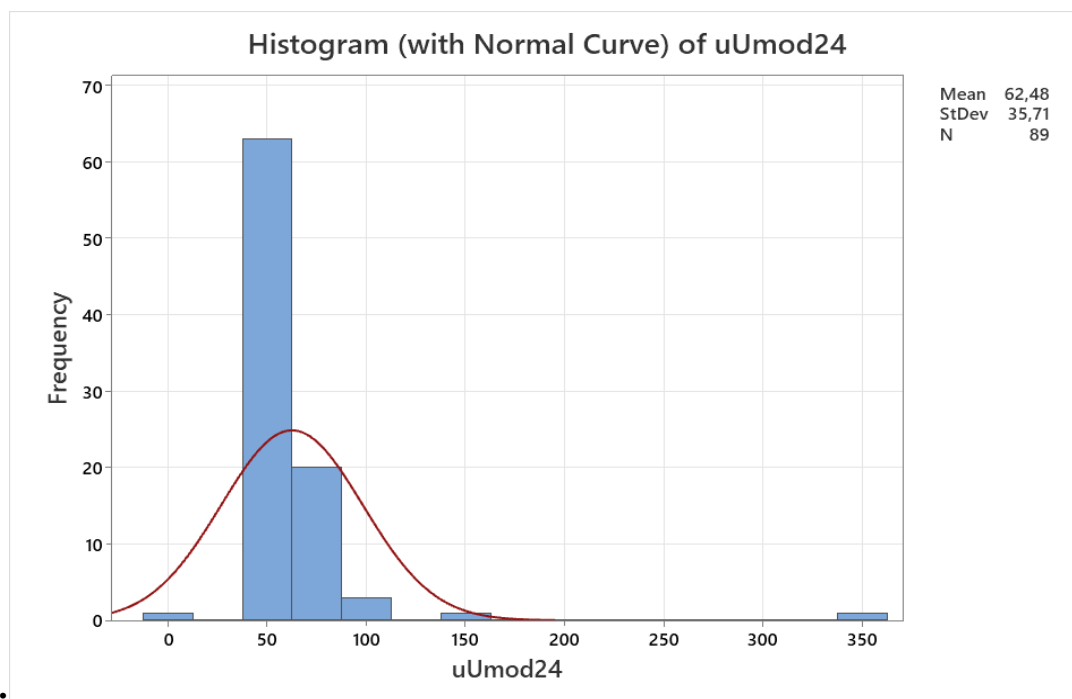


Рис. 4.3.2.

Частота значень uUmod24 у пацієнтів групи (n = 89) **Примітка.** Розподіл добової екскреції uUmod24 серед пацієнтів із нормоурикемією (sUrAc < 360 мкмоль/л). Спостерігається асиметричний розподіл із превалюванням значень до 100 мкг/добу.

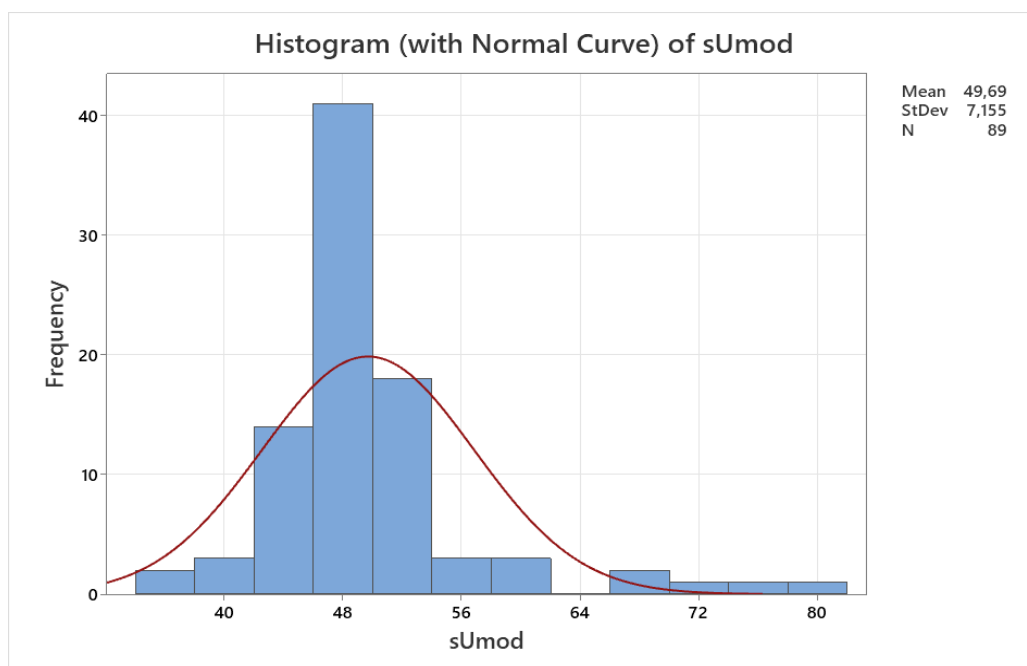


Рис. 4.3.3. Частота значень sUmod у пацієнтів групи (n = 89)

Примітка. Гістограма розподілу концентрації sUmod. Показник має близький до нормального розподілу з незначним правим перекосом.

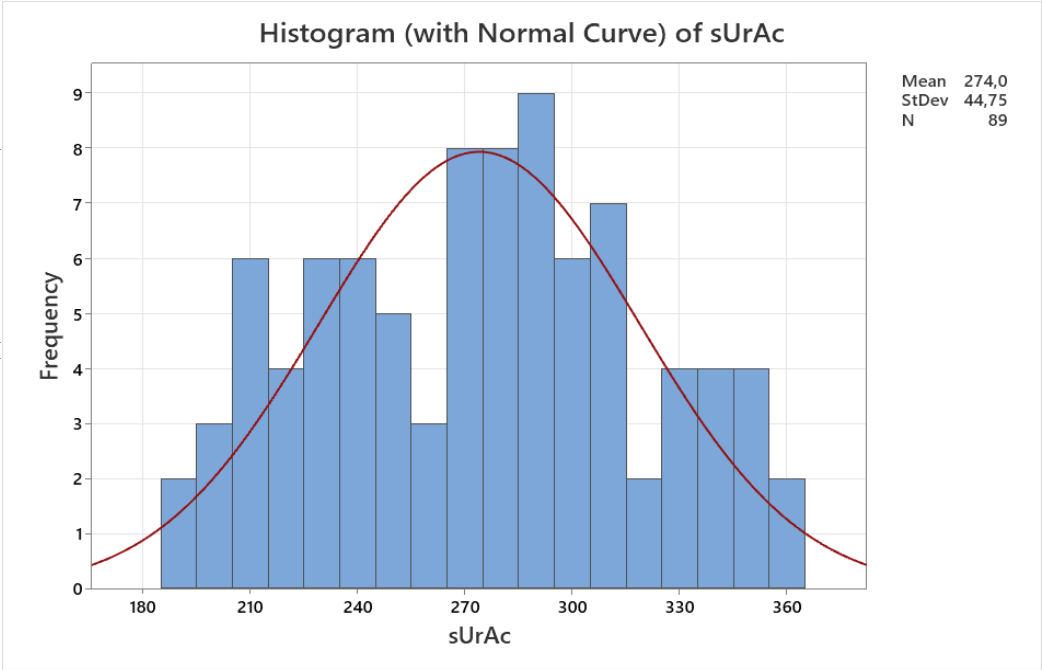


Рис. 4.3.4. Частота значень sUrAc у пацієнтів групи (n = 89)

Примітка. Розподіл концентрації sUrAc серед осіб із нормоурикемією (sUrAc < 360 мкмоль/л).

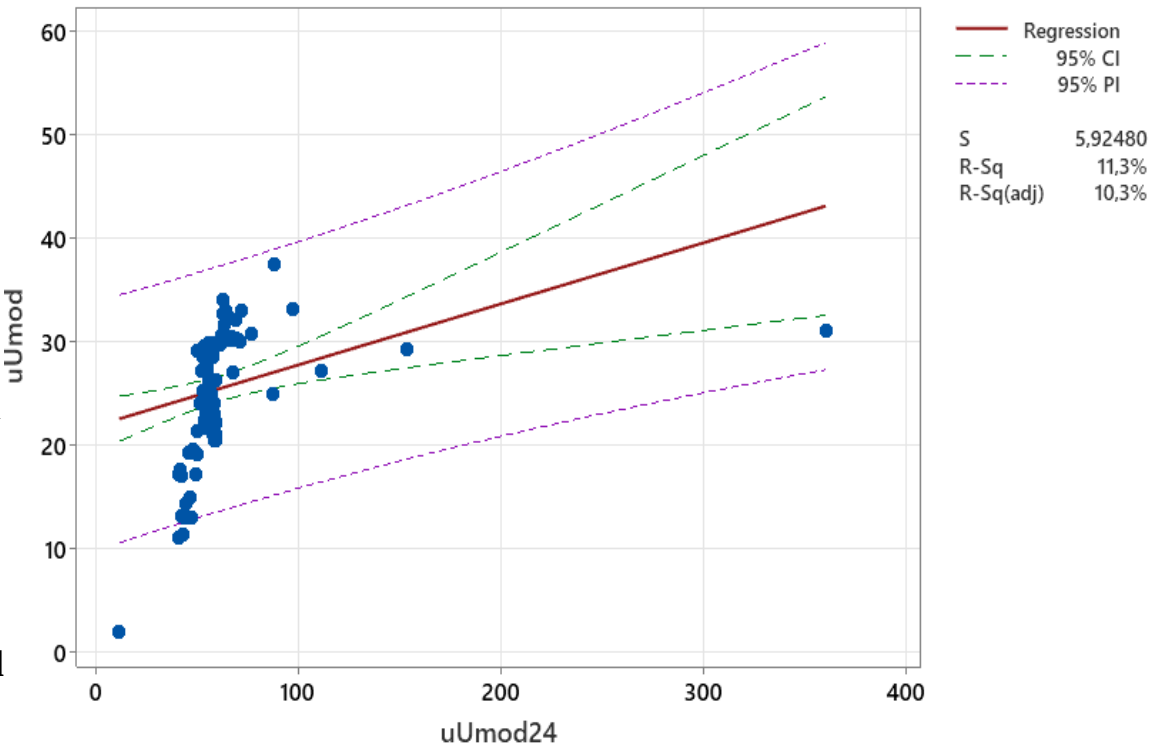
Таблиця 4.3.2.

Результати лінійного регресійного аналізу

№	Модель	Коефіцієнт β	p-значення	R ²
1	2	3	4	5

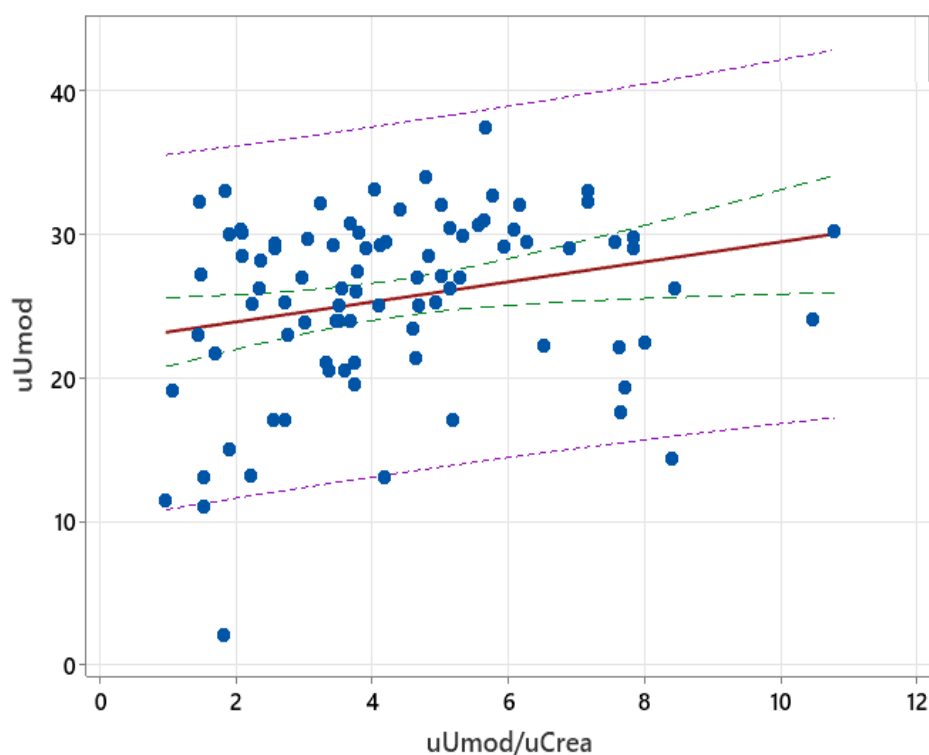
1	$uU_{mod} \sim sU_{mod}$	-0,033	0,727	0,001
2	$uU_{mod} \sim FeU_{mod}$	-0,013	0,894	0,0002
3	$uU_{mod} \sim uU_{mod}/sU_{mod}$	+0,045	< 0,001	0,822
4	$uU_{mod} \sim uU_{mod}/p\text{ШКФ}$	+3,33	0,020	0,061
5	$uU_{mod} \sim FsU_{mod}$	-58,30	< 0,001	0,125

Рис. 4.3. 8. Графік регресії між uU_{mod} і uU_{mod24}



uU_{mod24} (група (n = 89))

Примітка. Лінійна залежність між uU_{mod} і uU_{mod24} . Модель із низьким R^2 .



(група (n = 89))

Рис.

4.3.9.

Гра

фік

регр

есії

між

uUm

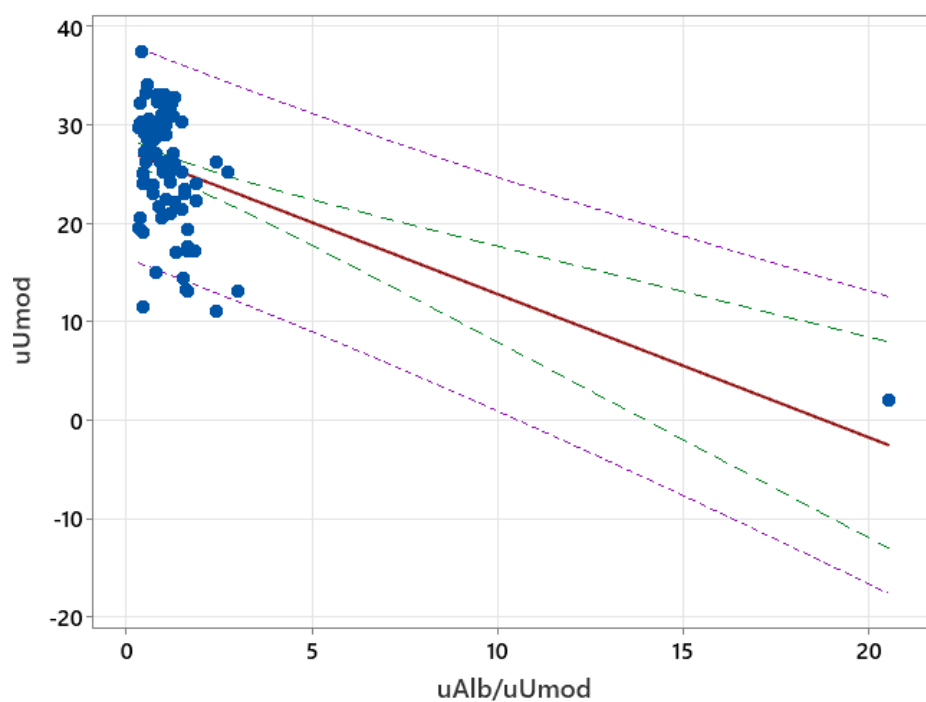
od i

uUm

od/u

Crea

Примітка. Регресійна модель для $uUmod \sim uUmod/uCrea$. Виявлено слабкий зв'язок ($R^2 < 0,06$).



uAlb/uUmod (група (n = 89))

Рис.

4.3.

10.

Гра

фік

рег

ресі

ї

між

uU

mo

d i

Примітка. Обернена лінійна залежність між $uUmod$ і індексом $uAlb/uUmod$.

Наявна асоціація з альбумінурією.

10.

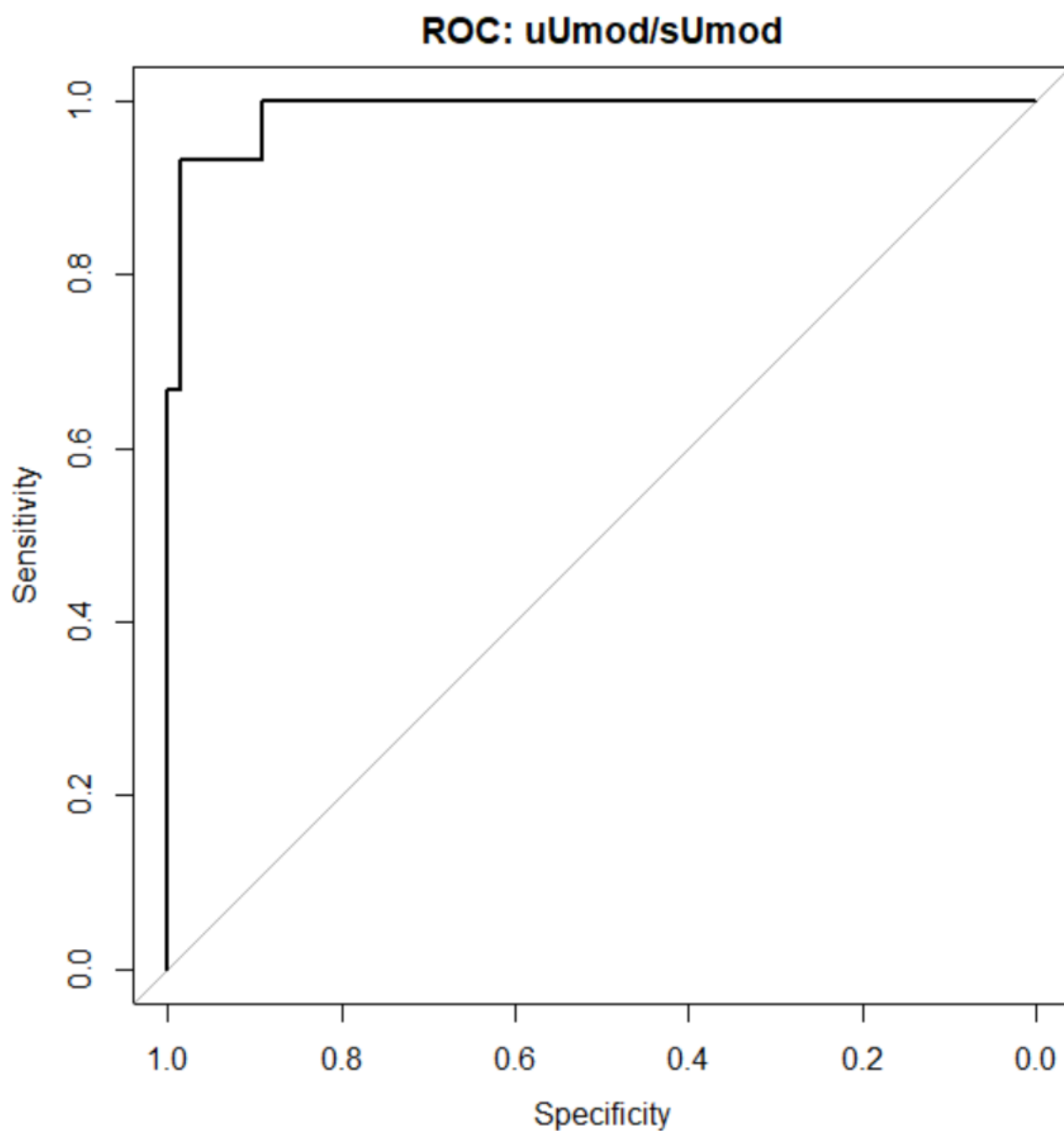


Рис. 4.3.1. ROC-крива для uUmod/sUmod

Рівень глюкози залежно від uUmod

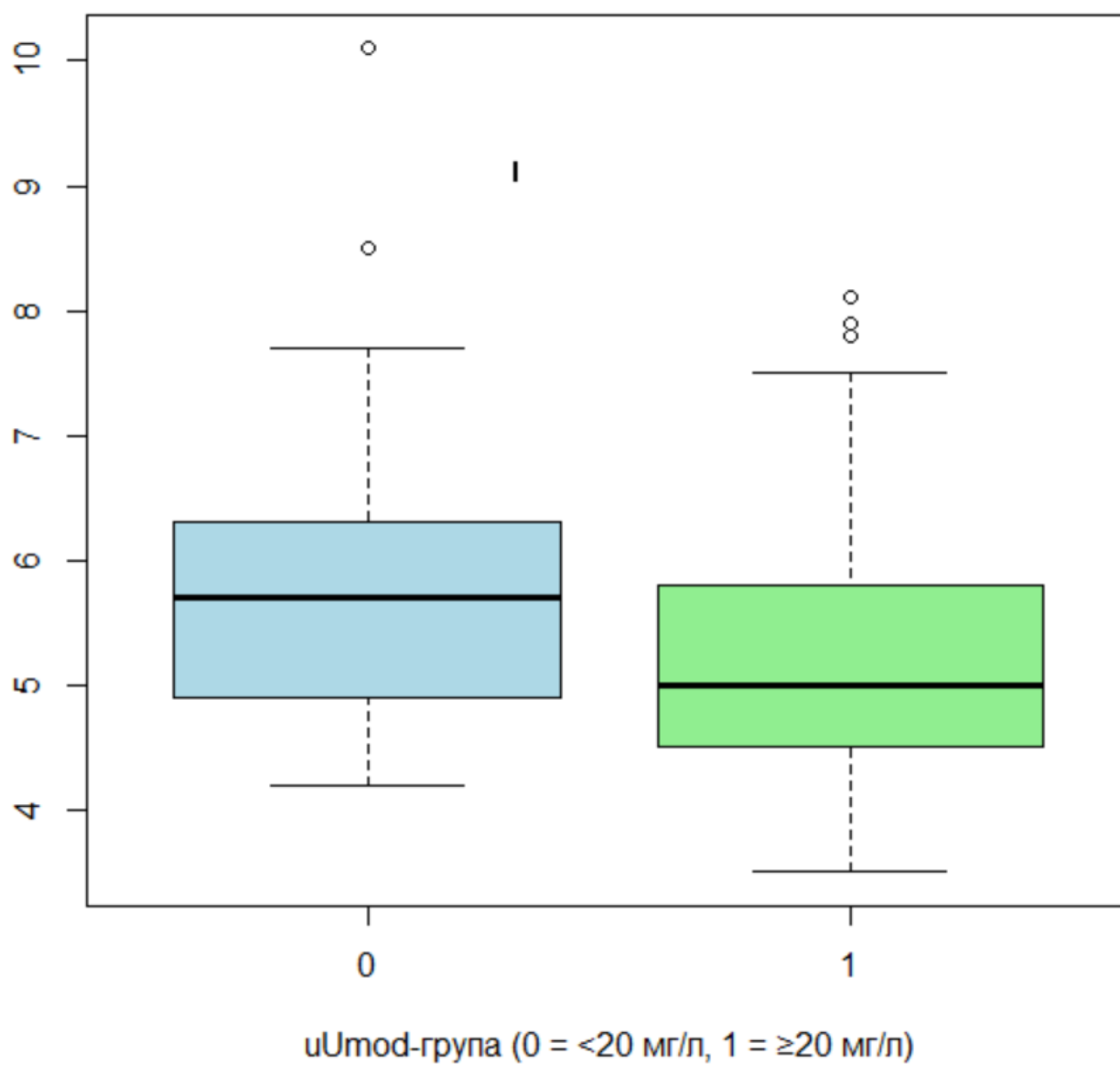


Рис. 4.4.1. Рівень Glu в сироватці у підгрупах пацієнтів із різним рівнем uUmod

Примітка: достовірно вищі значення Glu зафіксовано у підгрупі з uUmod < 20 мг/л ($p = 0,0126$).

Прогноз ТНН (QxMD5) залежно від uUmod

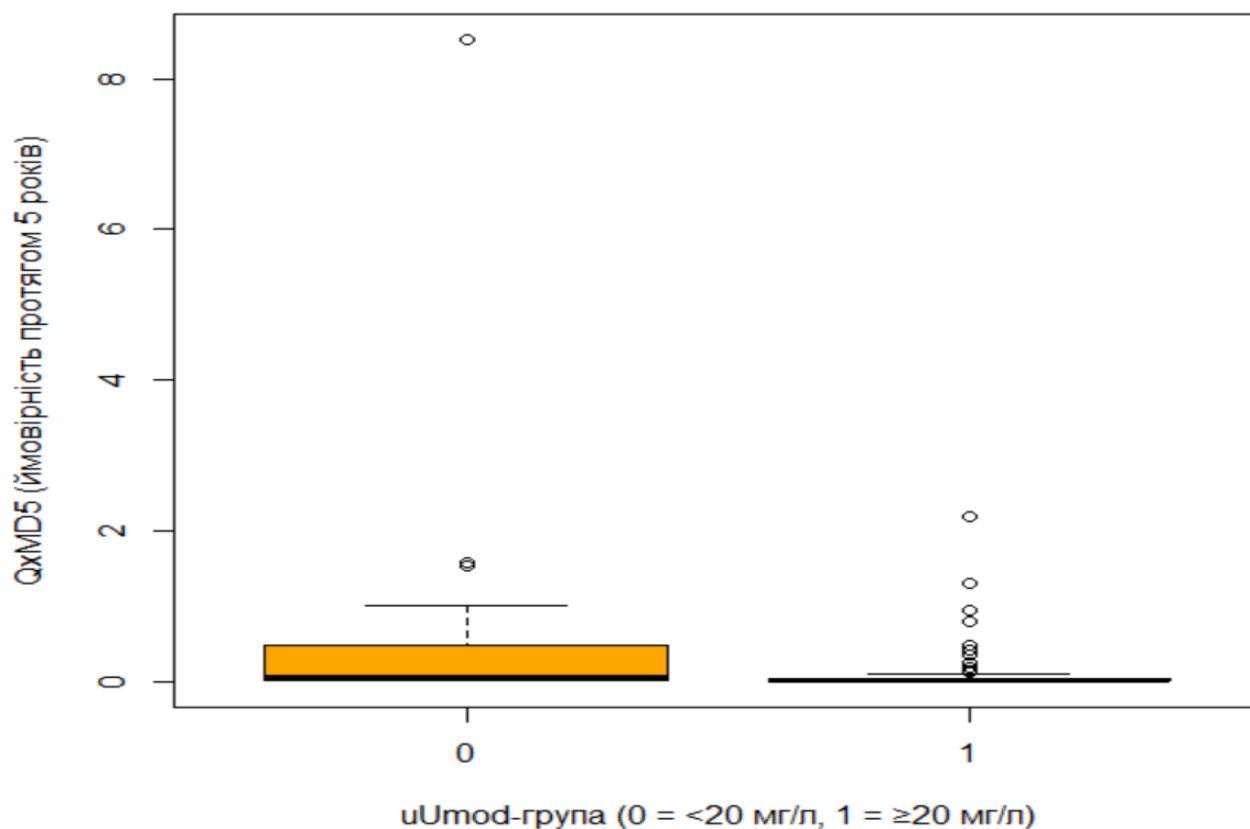


Рис. 4.4.2. Ймовірність розвитку ТНН за QxMD5 у залежності від рівня uUmod

Примітка: вірогідність ТНН достовірно вища у пацієнтів з низьким рівнем uUmod ($p = 0,00996$).

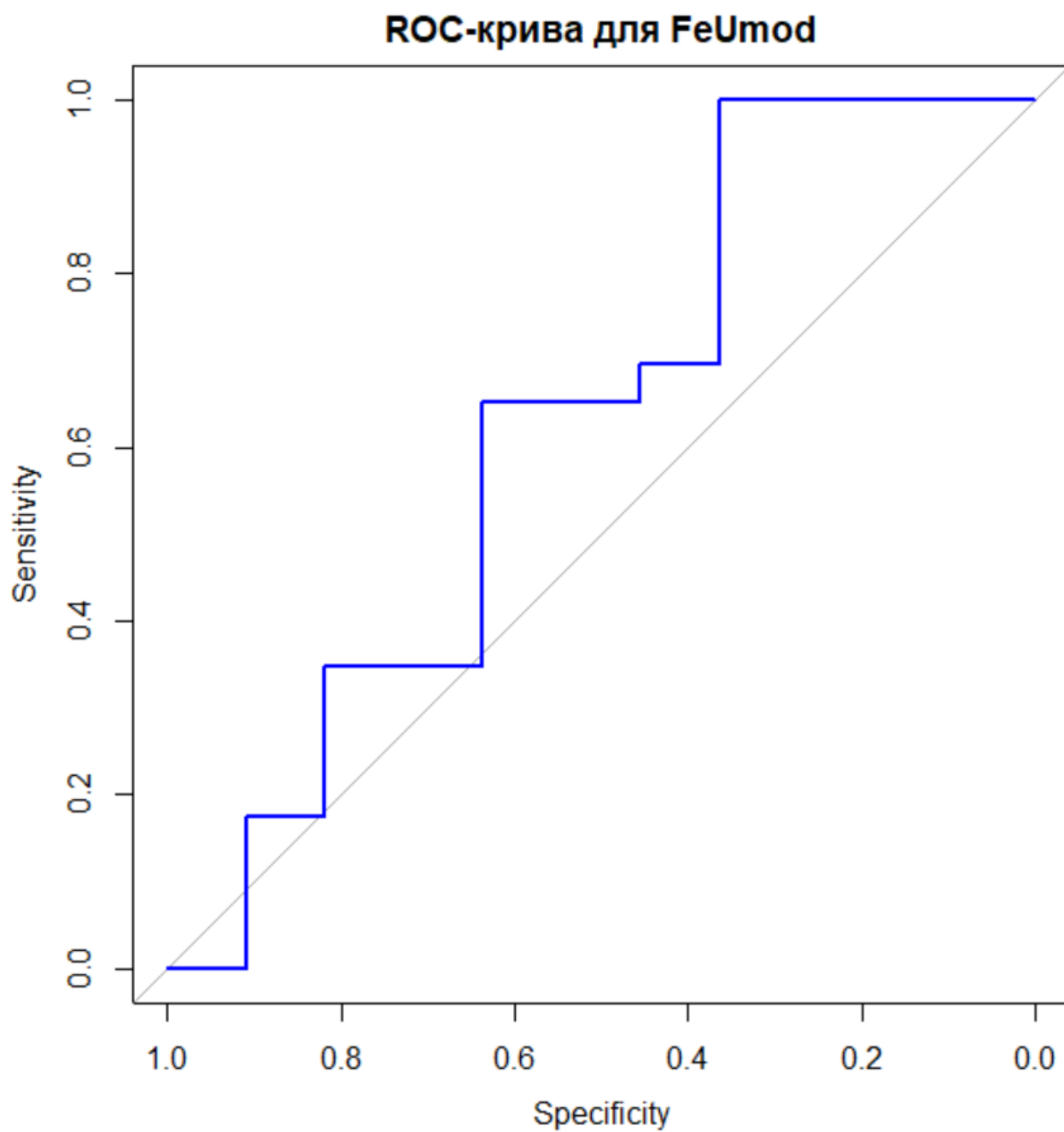


Рис. 4.4.3. ROC-крива для оцінки прогностичної цінності показника FeUmod

ROC-крива: DEBQ_Обм для прогнозування $\text{uU}_{\text{mod}} < 20$ мг/л

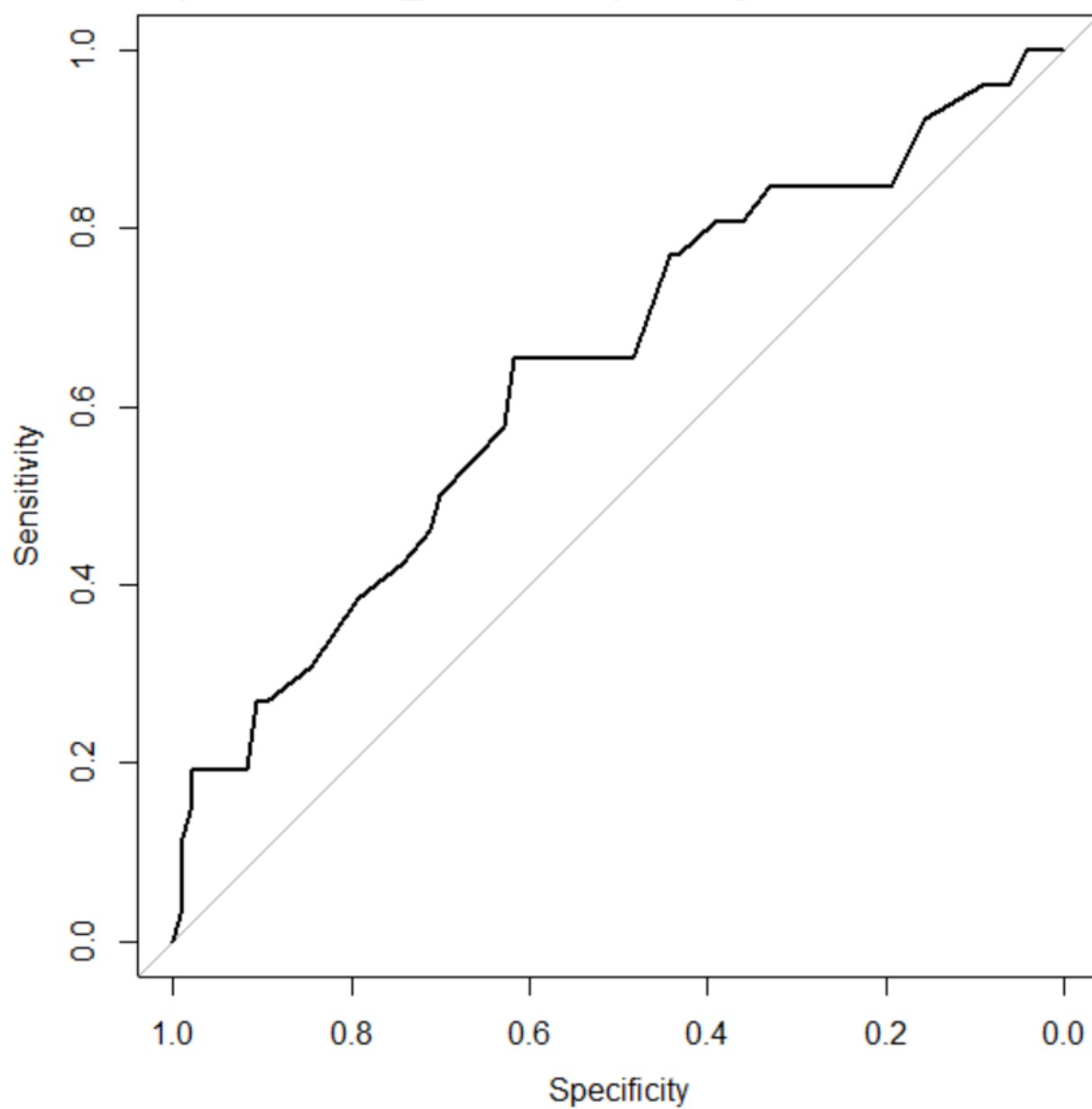


Рис. 4.5.1. ROC-крива для DEBQ_Обм

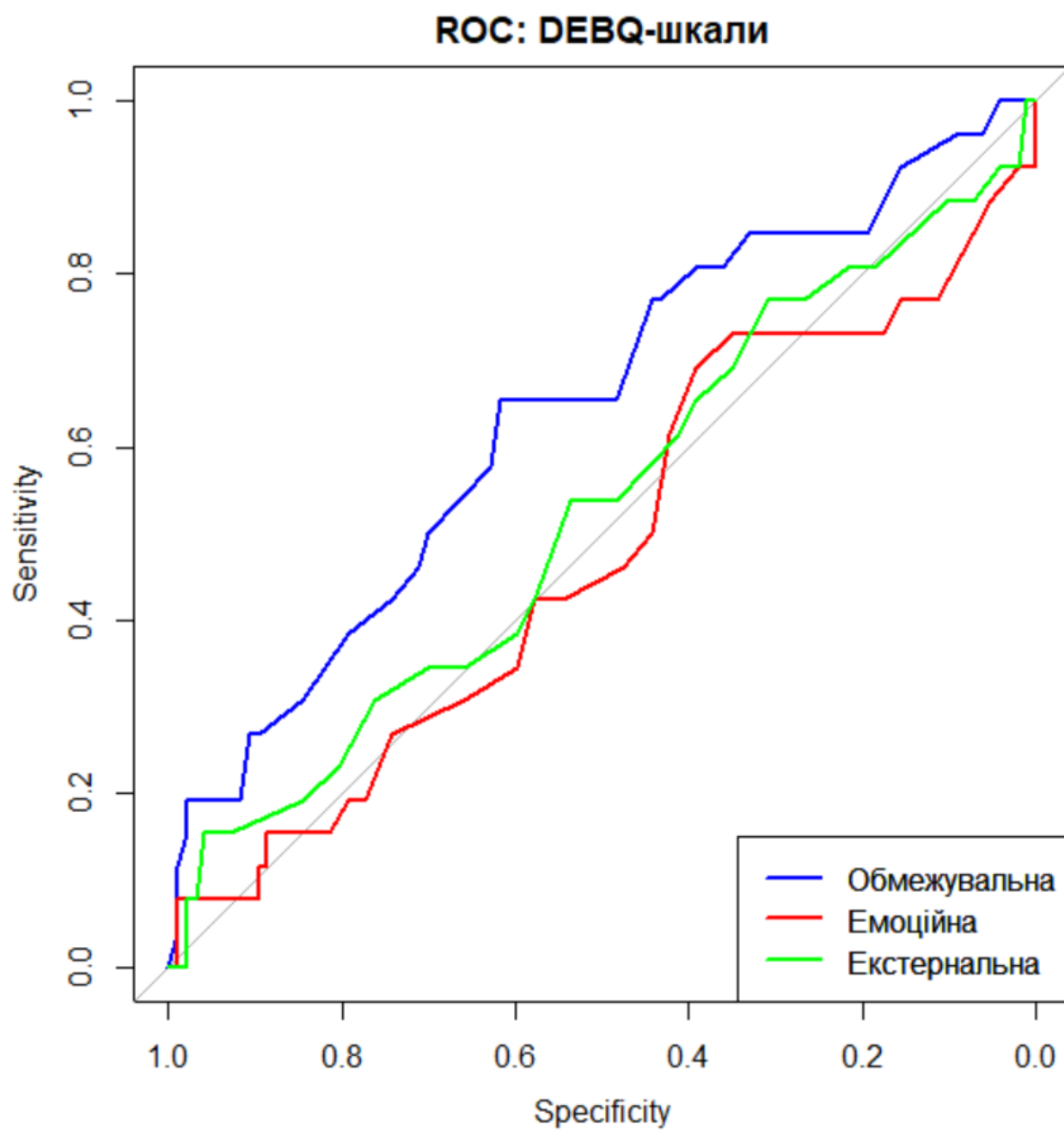


Рис. 4.5.2. ROC-крива для DEBQ-шкали

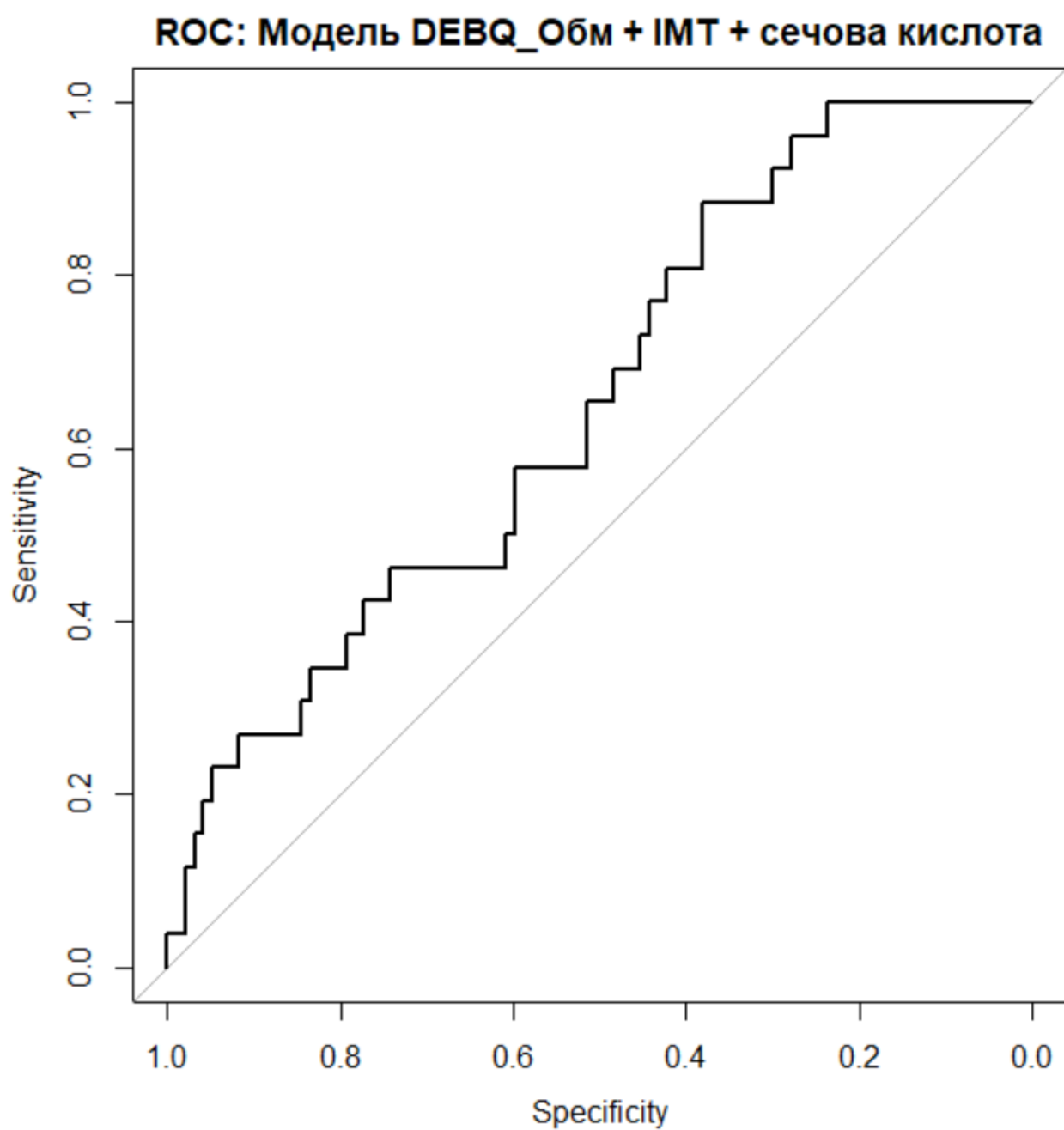


Рис. 4.5.3. ROC-крива для моделі DEBQ

Таблиця 5.1.1.

Перевірка еквівалентності груп до лікування

№	Показник	Тип тесту	p-value
1	2	3	4
1	uUmod	Kruskal-Wallis	0,53
2	sUmod	Kruskal-Wallis	0,36
3	uUmod24	Kruskal-Wallis	0,26
4	FeUmod	Kruskal-Wallis	0,3
5	FsUmod	Kruskal-Wallis	3e-06
6	uUmod/sUmod	Kruskal-Wallis	0,69
7	uUmod/pШКФ	Kruskal-Wallis	0,88
8	sUmod/sUrAc	Kruskal-Wallis	0,28
9	sUmod/sUrea	Kruskal-Wallis	0,6
10	sUmod/BUN	Kruskal-Wallis	0,65
11	sUmod/sCrea	Kruskal-Wallis	0,21
12	sCrea	Kruskal-Wallis	0,41
13	pШКФ _{CKD}	Kruskal-Wallis	0,28
14	sUrAc	Kruskal-Wallis	0,07
15	Вік	Kruskal-Wallis	0,92
16	Стать	Chi-squared	0,26

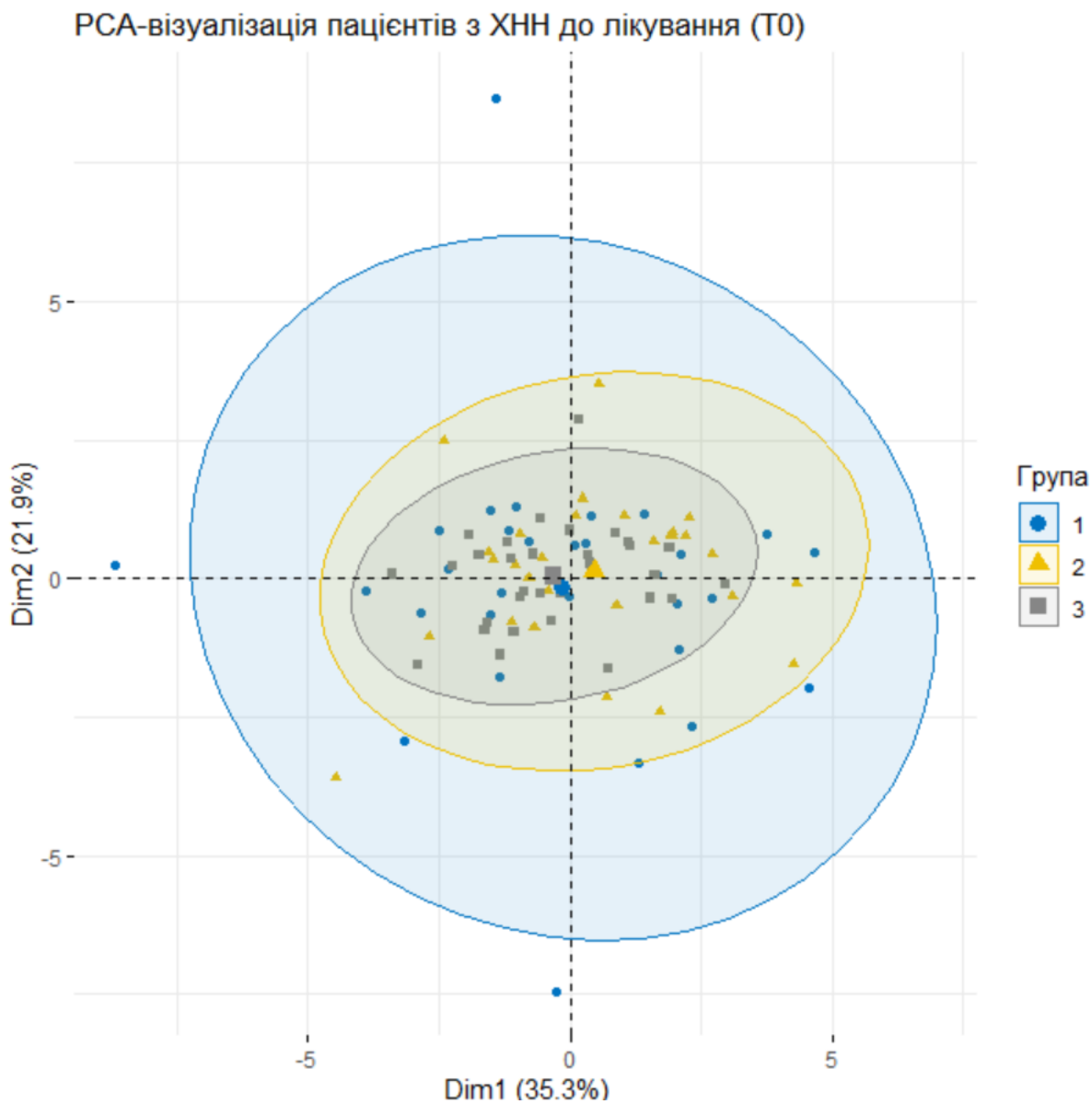


Рис. 5.1.1. РСА-візуалізація пацієнтів трьох груп до початку терапії (T0) на основі параметрів Umod профілю.

Примітка. Показано дві головні компоненти (Dim1 – 35,3%, Dim2 – 21,9%), які сумарно пояснюють понад 57% варіації. Спостерігається значне перекриття груп 1, 2 та 3, що вказує на відсутність чіткої кластеризації та підтверджує структурну однорідність вибірки до лікування.

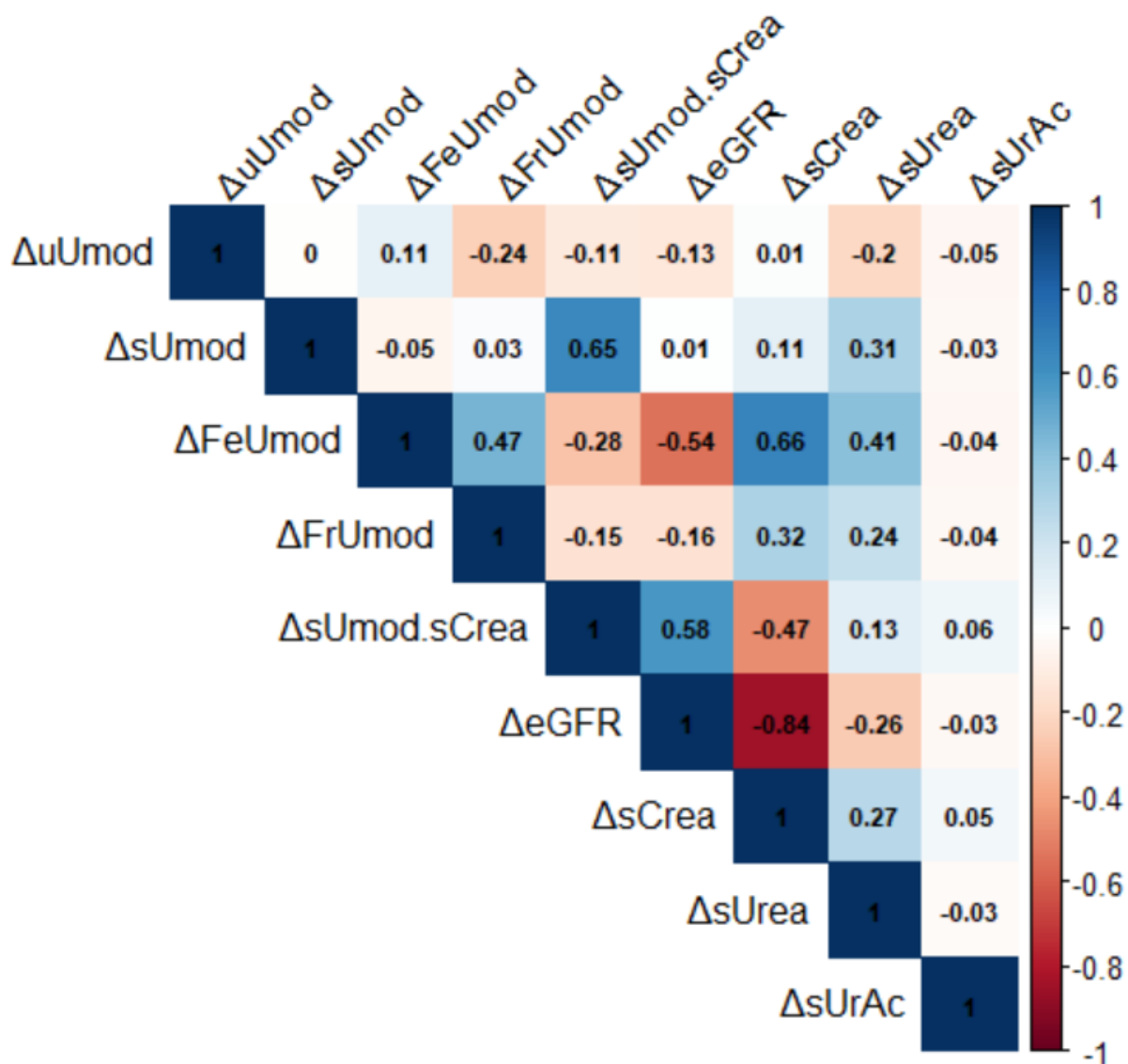


Рис. 5.1.1.1. Heatmap кореляцій Спірмена між дельта-змiнами (Δ) показників U_{mod} профiлю та маркерiв функцiї нирок у пацiєнтiв, якi отримували GSH (група 1).

Примiтка. Розмiр кореляцiй представлено за кольоровою шкалою вiд -1 до $+1$. Найвираженiшу позитивну кореляцiю виявлено мiж ΔFeU_{mod} та $\Delta sCrea$ ($r = 0,66$), а також мiж $\Delta sU_{mod}/sCrea$ та $\Delta pШКФ$ ($r = 0,58$), що свiдчить про зв'язок тубулярної вiдповiдi з фiльтрацiйною здатнiстю нирок.

Таблиця 5.1.1.2.

Динамiка показникiв U_{mod} профiлю ($\Delta T1$, $\Delta T2$) у групi GSH.

№	Показник	$\Delta T1$ (Ме)	$\Delta T2$ (Ме)	$\Delta T1$ (р)	$\Delta T2$ (р)	T1 (r)	T2 (r)
---	----------	------------------	------------------	-----------------	-----------------	--------	--------

1	2	3	4	5	6	7	8
1	uUmod	1.6	2.05	4e-06	7e-06	0.841	0.819
2	sUmod	4.1	5.85	4e-06	3e-06	0.841	0.856
3	uUmod24	3.1	7.9	5.5e-05	1.6e-05	0.736	0.788
4	uUmod/uCrea	-0.53	-0.445	0.000269	0.084065	0.665	0.315
5	uUmod/sUmod	-15.35	-11.1	0.145999	0.114177	0.265	0.288
6	uUmod/pIIIKΦ	0.01	0.065	0.596101	0.346764	0.097	0.172
7	uAlb/uUmod	-0.27	-0.4355	0.0	6e-08	1.097	0.989
8	FeUmod	-2.8	-3.555	3.9e-07	0.000111	0.927	0.706
9	FsUmod	-0.00067	-0.00081	4e-06	2.7e-05	0.843	0.767
10	sUmod/sUrAC	6.5e-05	0.00014	7.1e-05	6.6e-05	0.725	0.729
11	sUmod/sUrea	1e-05	2e-05	0.008645	0.00105	0.479	0.598
12	sUmod/BUN	2e-05	3.5e-05	0.005422	0.000917	0.508	0.605
13	sUmod/sCrea	0.00067	0.000985	7e-06	2.4e-05	0.819	0.772

Примітка. $\Delta T1$ — зміна показника між етапами T0 і T1; $\Delta T2$ — зміна показника між етапами T0 і T2; Me — медіана; p — рівень статистичної значущості за критерієм Вілкоксона для парних вибірок; r — ефект розміру; T1 (r) — ефект розміру для $\Delta T1$; T2 (r) — ефект розміру для $\Delta T2$.

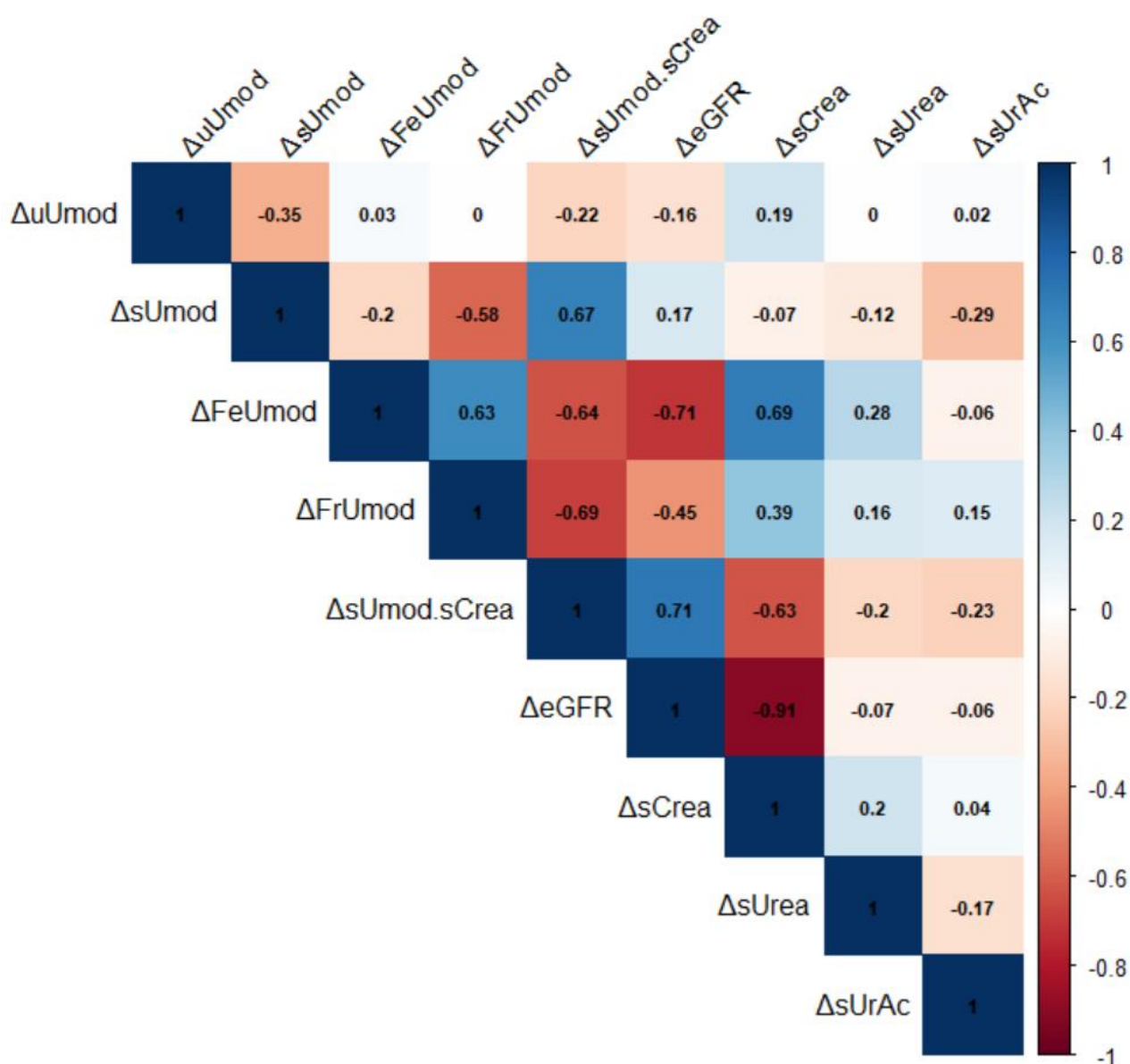


Рис. 5.1.2.1. Теплова карта Spearman-кореляцій між дельта-змінами ($\Delta T1$)

Umod профілю та функціональних показників нирок у групі CoQ10.

Примітка. Розмір кореляцій представлено за кольоровою шкалою від -1 до $+1$. Найвираженіші зв'язки зафіксовано між $\Delta pШКФ$ та $\Delta sCrea$ ($r = -0,91$), ΔFeU_{mod} та $\Delta sCrea$ ($r = 0,69$), $\Delta sU_{mod}/sCrea$ та $\Delta pШКФ$ ($r = 0,71$).

Таблиця 5.1.2.2.

Динаміка показників Umod профілю ($\Delta T1$, $\Delta T2$) у групі CoQ10.

№	Показник	$\Delta T1$ (Ме)	$\Delta T2$ (Ме)	$\Delta T1$ (р)	$\Delta T2$ (р)	T1 (r)	T2 (r)
---	----------	------------------	------------------	-----------------	-----------------	--------	--------

1	2	3	4	5	6	7	8
1	uUmod	1,75	2,6	0,000005	0,000007	0,83	0,82
2	sUmod	5,25	8,4	0,000003	0,000003	0,85	0,85
3	uUmod24	0,3	3,5	0,000917	0,001381	0,61	0,58
4	uUmod/uCrea	-1,04	-0,78	0,000232	0,000332	0,67	0,67
5	uUmod/sUmod	-9,9	-30,55	0,253436	0,034537	0,21	0,39
6	uUmod/pIIIKΦ	-0,02	0,02	0,07176	0,102252	0,33	0,3
7	uAlb/uUmod	-0,2725	-0,37	< 0,00001	< 0,00001	1,1	1,1
8	FeUmod	-2,99	-2,16	0,000024	0,00005	0,77	0,74
9	FsUmod	-0,0017	-0,0014	0,000018	0,000044	0,78	0,75
10	sUmod/sUrAC	0,000105	0,000235	0,000091	0,000013	0,72	0,8
11	sUmod/sUrea	0,00001	0,00003	0,000012	0,000009	0,8	0,81
12	sUmod/BUN	0,000035	0,00004	0,000006	0,000002	0,83	0,87
13	sUmod/sCrea	0,000775	0,00091	0,000089	0,000079	0,72	0,72

Примітка. $\Delta T1$ — зміна показника між етапами T0 і T1; $\Delta T2$ — зміна показника між етапами T0 і T2; Me — медіана; p — рівень статистичної значущості за критерієм Вілкоксона для парних вибірок; r — ефект розміру; T1 (r) — ефект розміру для $\Delta T1$; T2 (r) — ефект розміру для $\Delta T2$.



Рис. 5.1.3.1. Heatmap VIF для Δ -показників Umod профілю

Зміна uUmod у групах прихильності до лікування

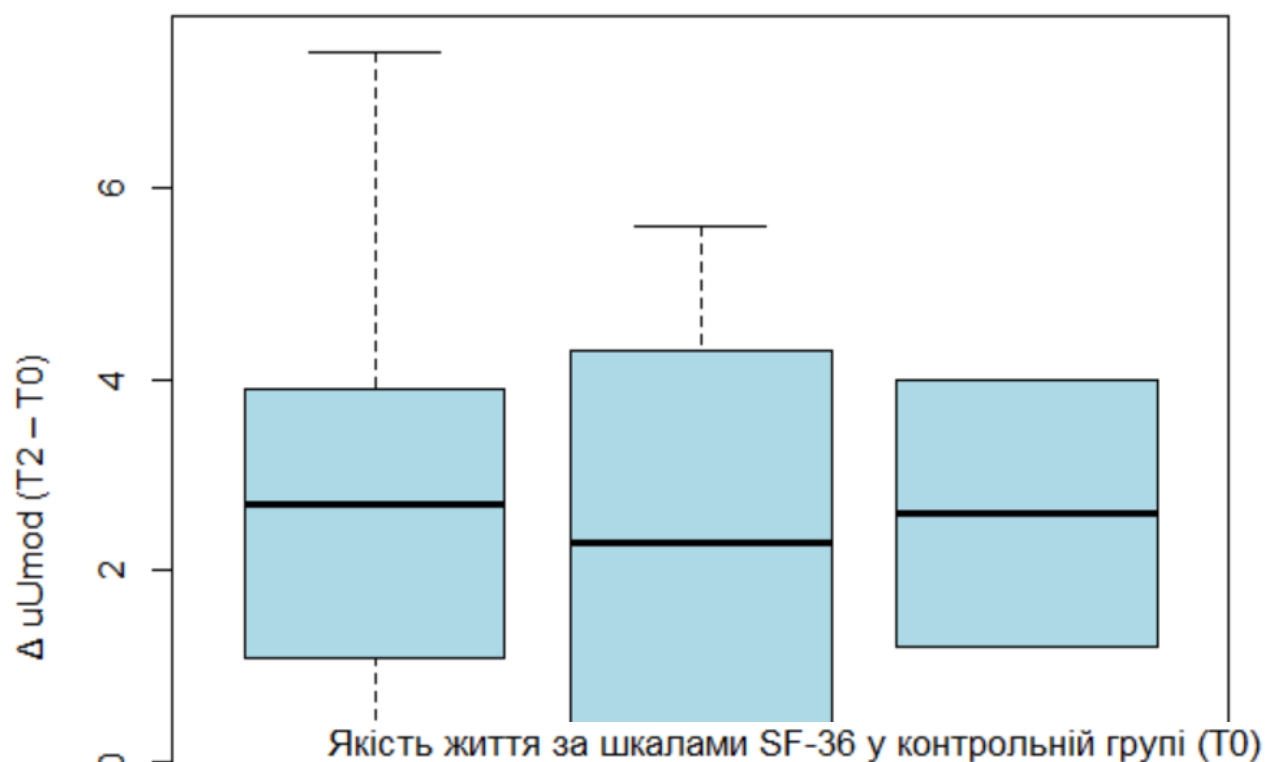
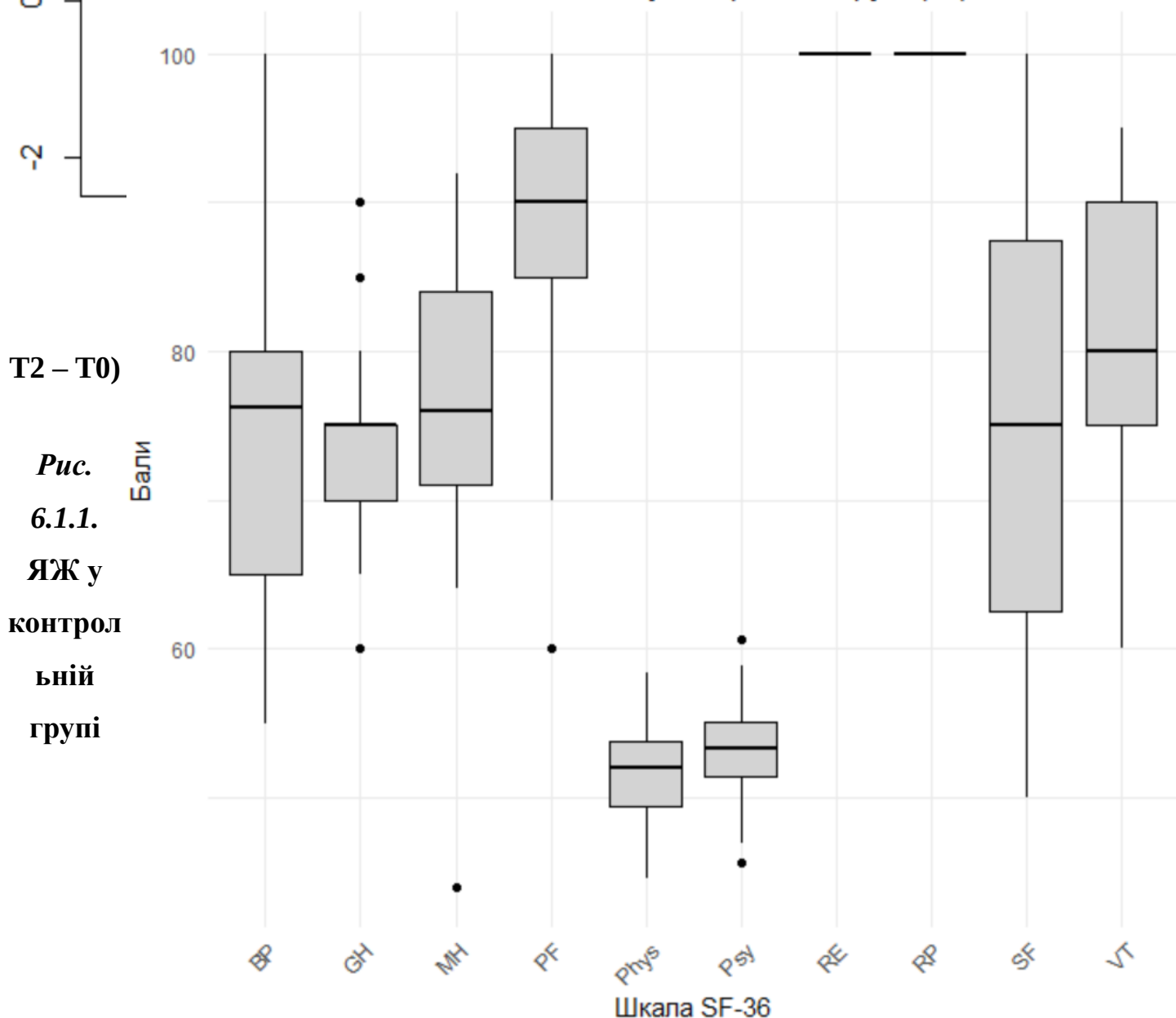


Рис.
5.2.
3.
Роз
поді
л
змін
uU
mod
(Δu
Um
od =



T2 – T0)

Рис.
6.1.1.
ЯЖ у
контрол
ьній
групі

Шкала SF-36

Динаміка всіх шкал SF-36 у групі GSH (T0 → T2)

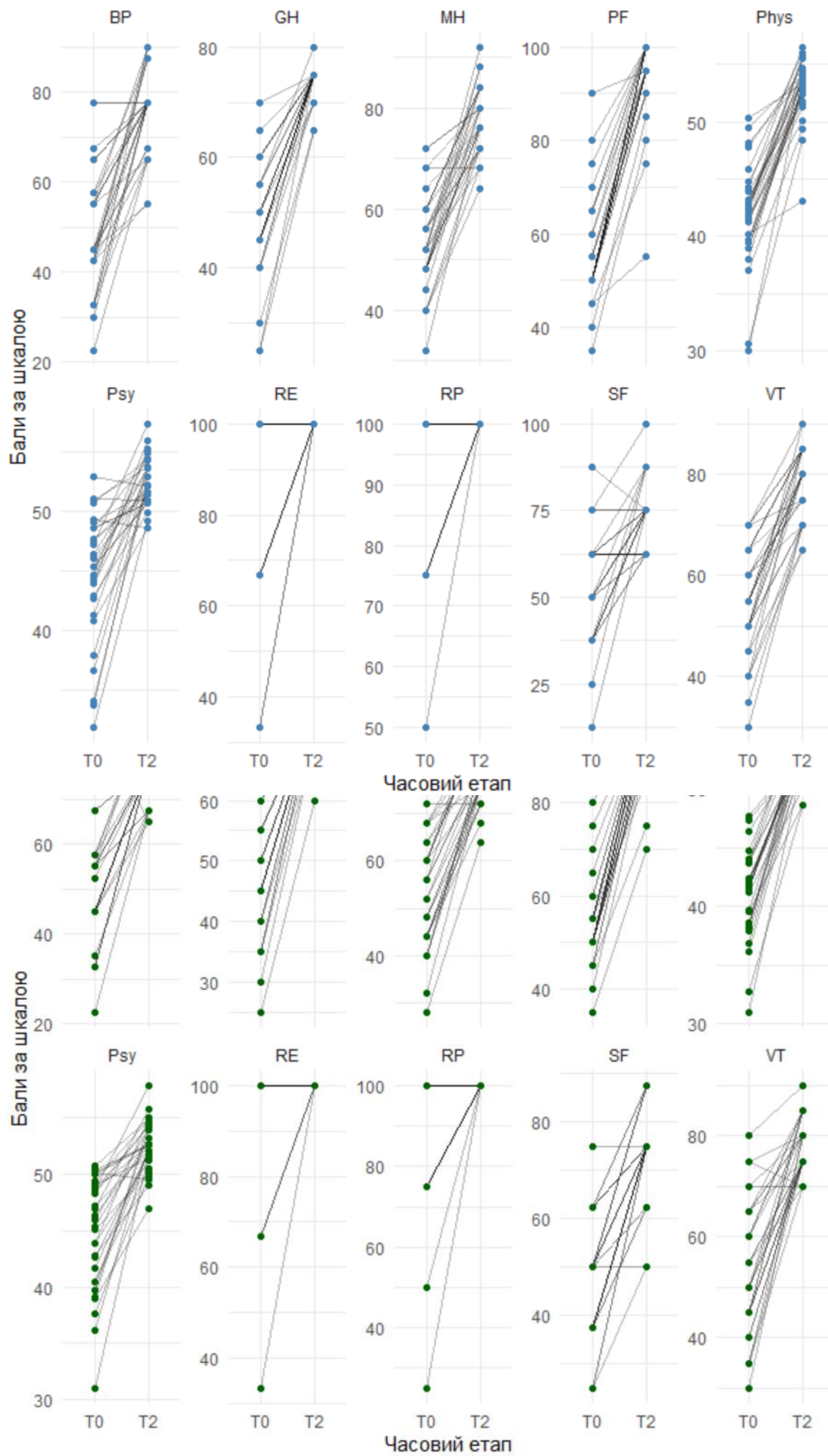


Рис. 6.1. 2. Paired line plot динаміки всіх шкал SF-36 у групі GSH (T2 -T0)

Рис. 6.1.3. Paired line plot динаміки шкал MOS SF-36 у групі CoQ10 (T2-T0)

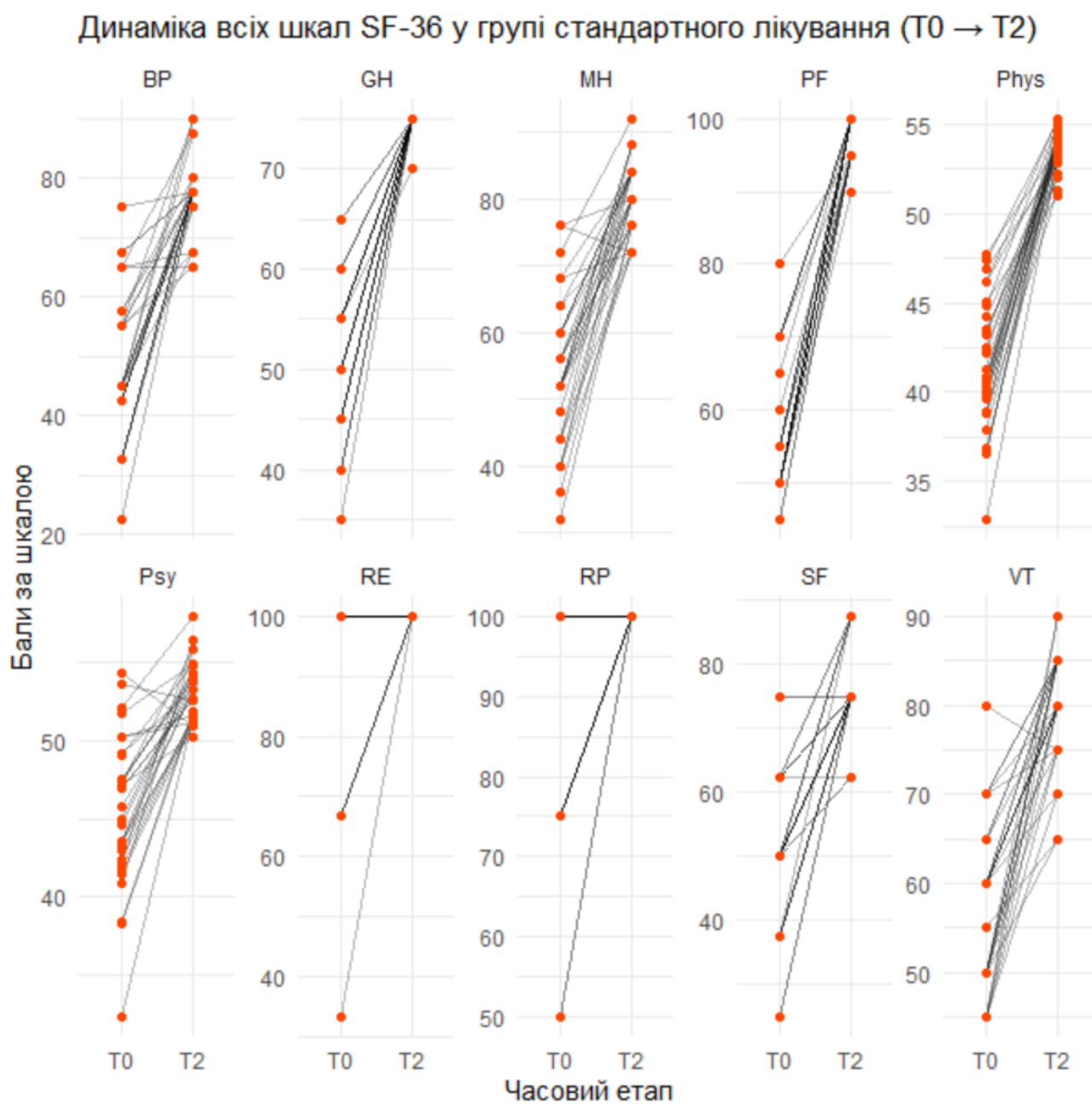


Рис. 6.1.4. Paired line plot динаміки шкал MOS SF-36 у групі стандартного лікування (T2-T0)

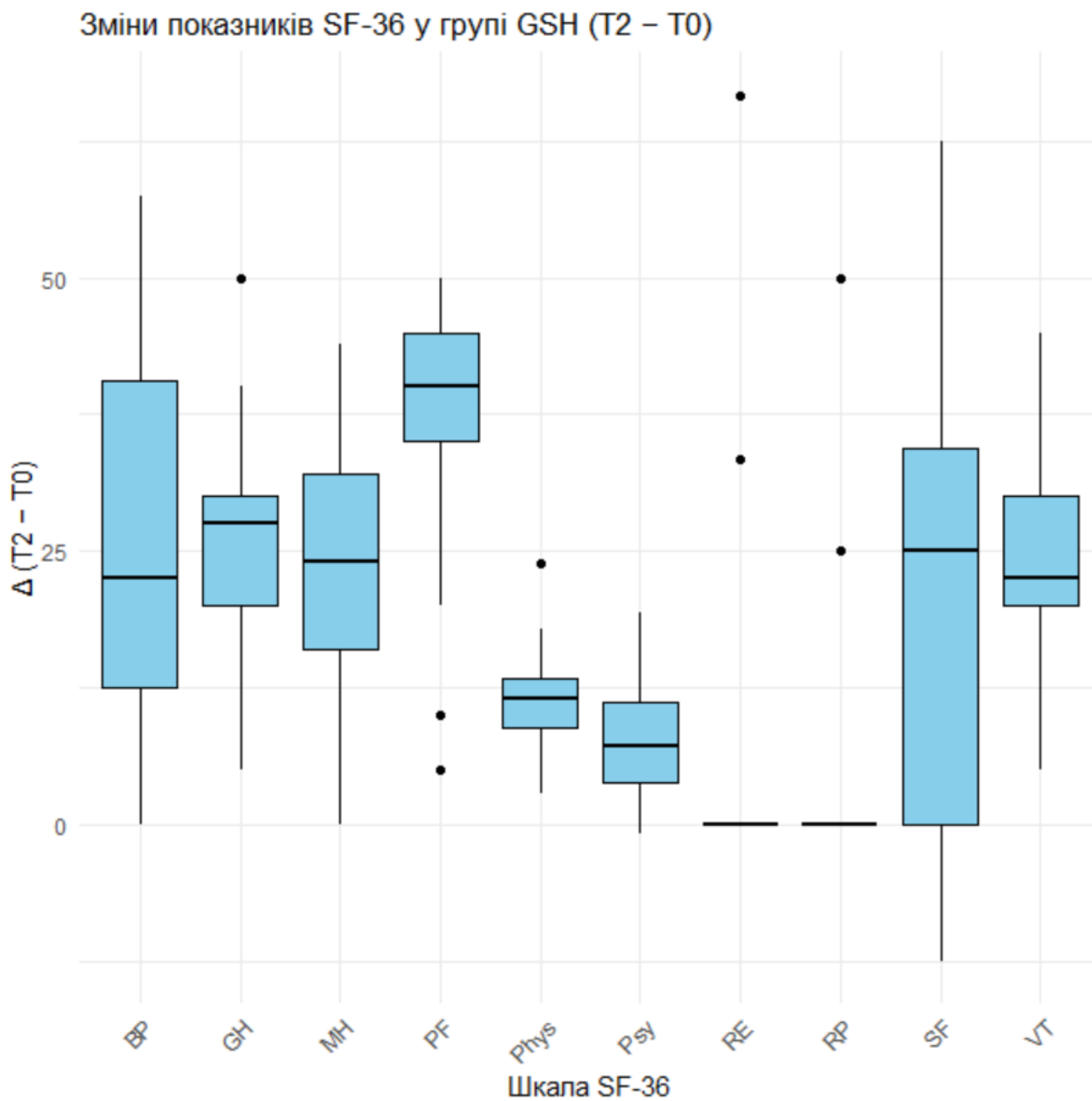


Рис. 6.1.5. Зміни показників MOS SF-36 у групі GSH (T2-T0)

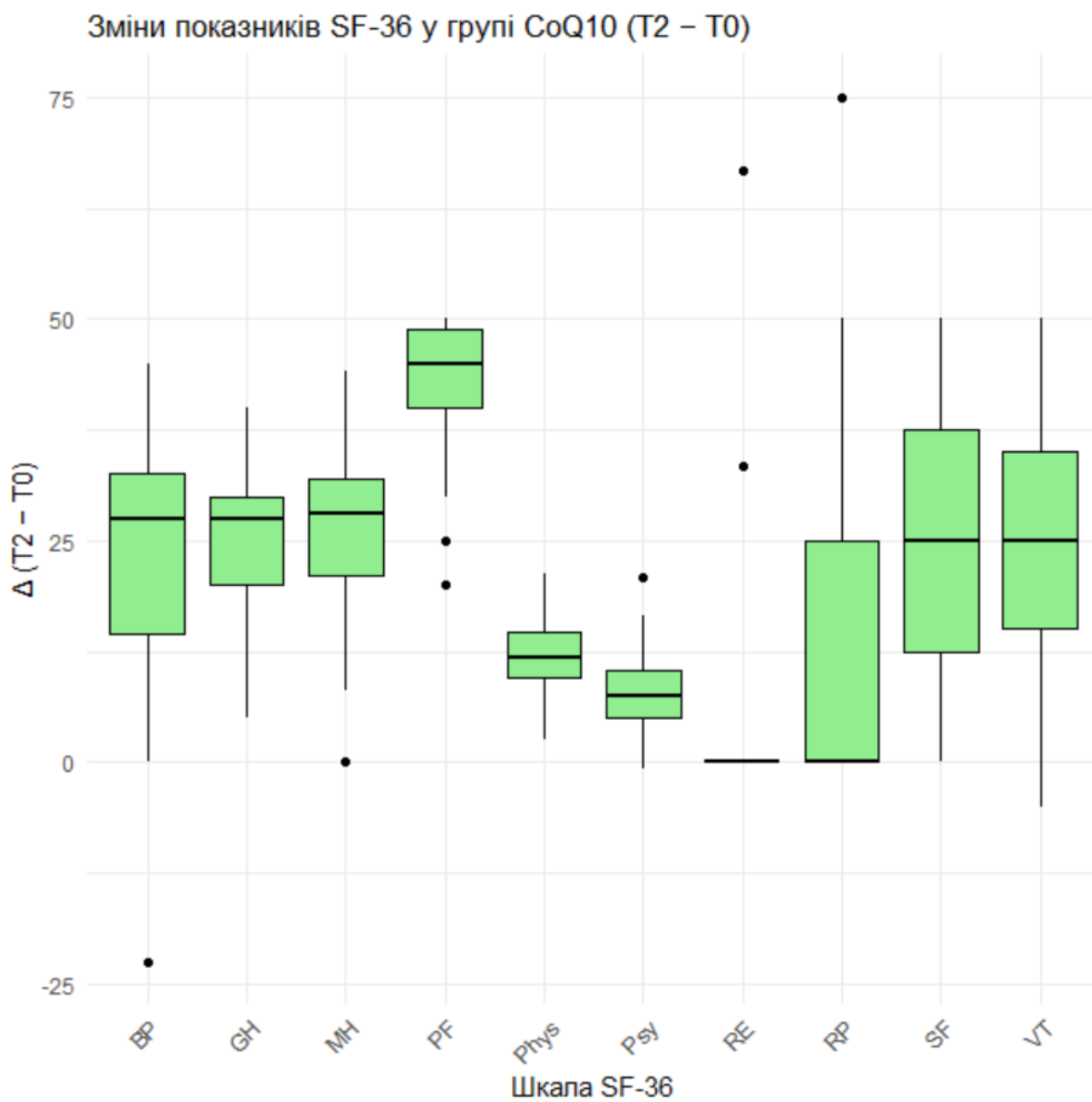


Рис. 6.1.6. Зміни показників MOS SF-36 у групі CoQ10 (T2-T0)

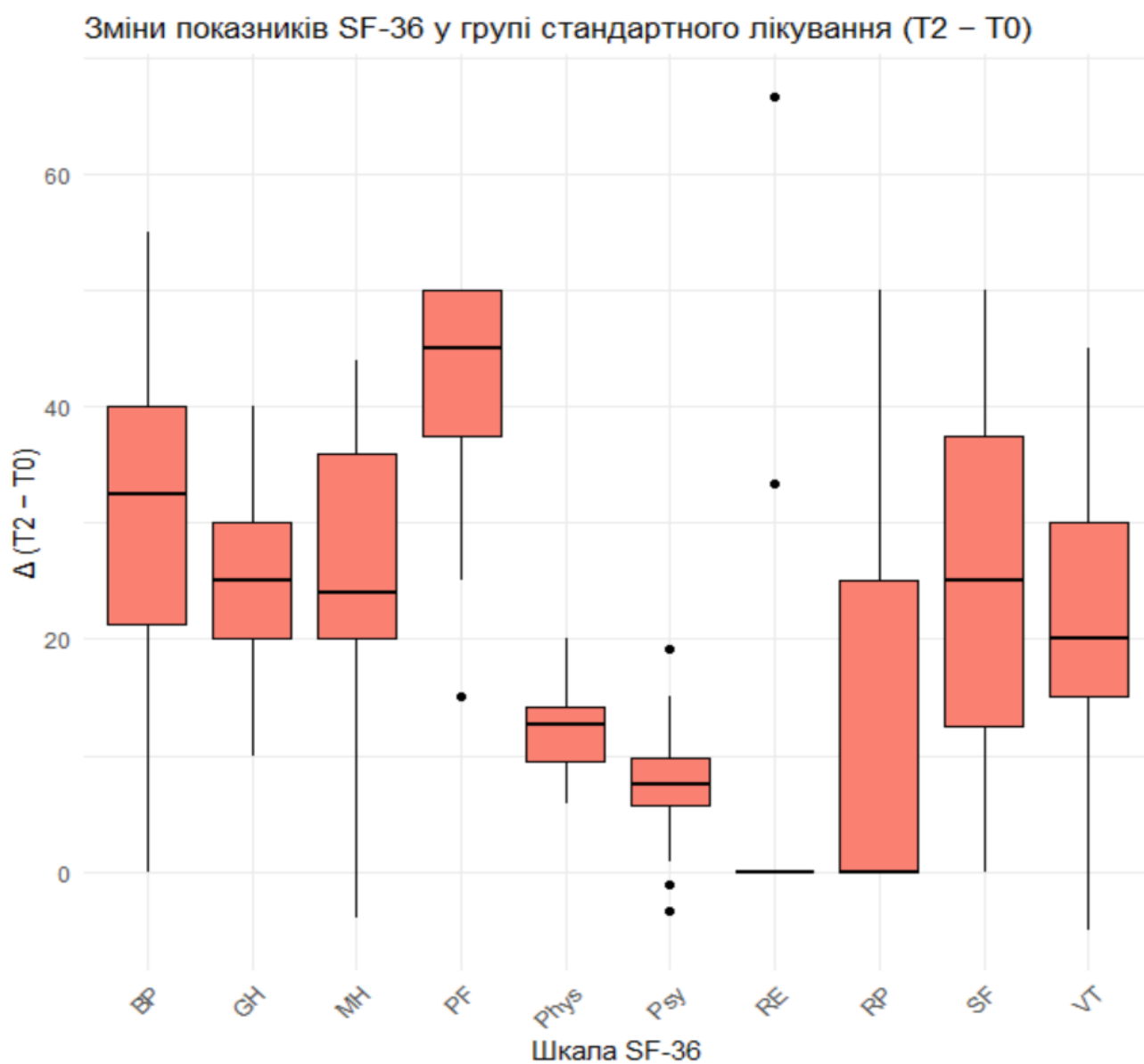


Рис. 6.1.7. Зміни показників MOS SF-36 у групі стандартного лікування (T2-T0)

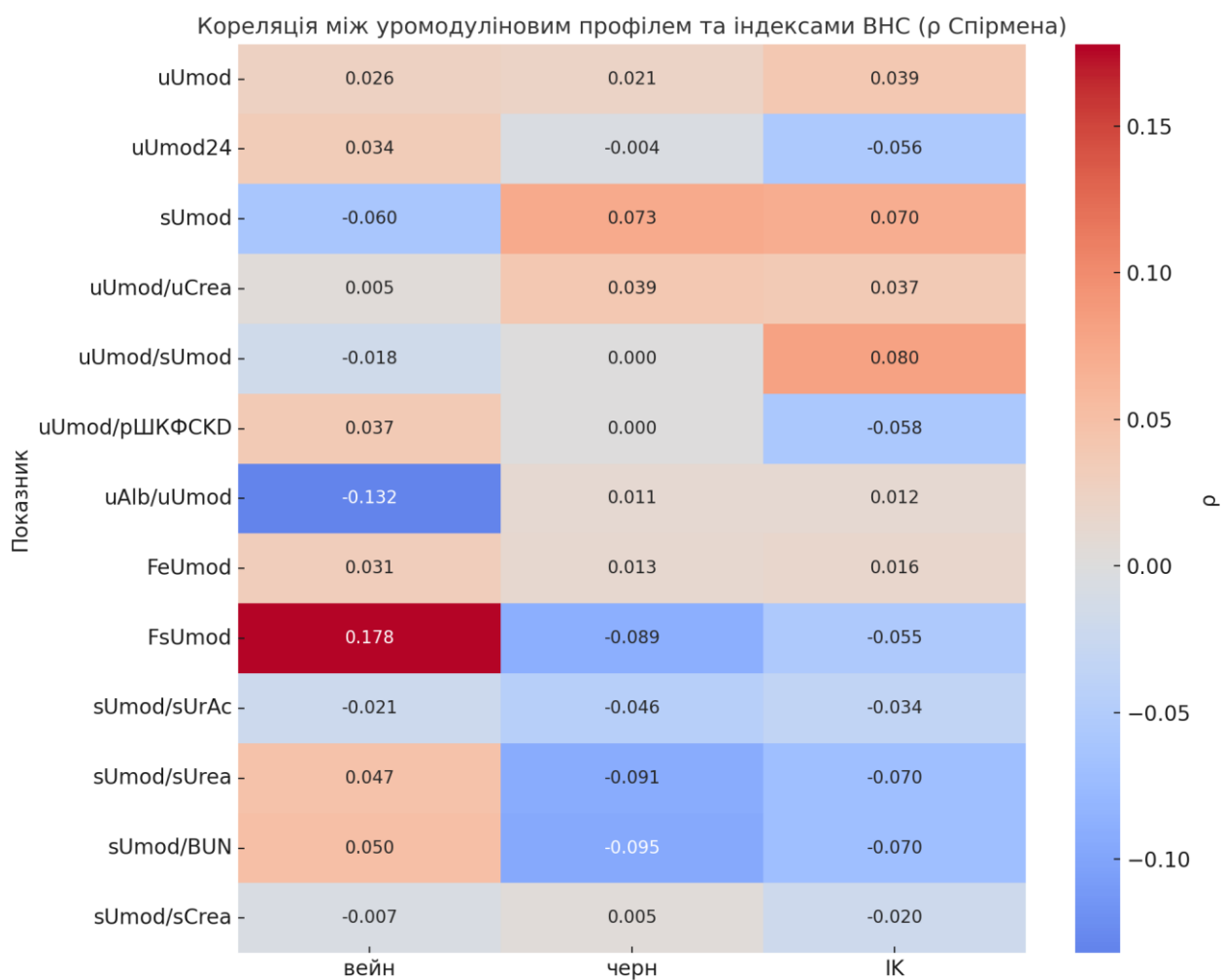


Рис. 6.2.4. Heatmap кореляції (Спірмен) між Umod профілем і показниками ВНС

Додаток Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Броварська
багатопрофільна
клінічна лікарня»

Затверджую

Проректор

з науково-педагогічної роботи

НУОЗ України імені П.Л. Шупика

чл.-корр. НАМН України, д.мед.н., професор

О.К. Толстанов

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок.

2. Установа, що пропонує впровадження: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології та нирковозамісної терапії, 04112 м.Київ, вул. Дорогожицька, 9. Автор: Денова Л.Д.

3. Джерело інформації: Спосіб оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок. Патент 155375 на корисну модель Україна. Бюлетень №8/2024 р. Автори: Денова Л.Д. та ін.

4. Впроваджено: в навчально-педагогічний процес кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м.Київ, вул. Загорівська, 1.

5. Термін впровадження: травень 2024 р.- травень 2025 р.

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання семінарських та практичних занять за спеціальністю «нефрологія» для лікарів-спеціалістів – слухачів кафедри нефрології та нирковозамісної терапії. Впровадження новітньої інформації щодо способу оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок дає змогу підвищити рівень підготовки лікарів, покращує теоретичну і практичну складові частини навчання.

7. Зауваження, пропозиції: Пропонується використовувати спосіб оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок для запровадження в навчально-педагогічний процес на кафедрі нефрології та нирковозамісної терапії. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри нефрології та нирковозамісної терапії

д.мед.н. професор

С.В. Кушніренко