

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – МАРКЕР СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

ДВОРЕЦКИЙ ЛЕОНИД ИВАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3186-0102; докт.мед.наук, профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2; e-mail: dvoretski@mail.ru

ТОПОЛЯНСКАЯ СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4131-8432; канд.мед.наук, доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2; врач-терапевт ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, +7 (495) 609-14-00, e-mail: sshekshina@yandex.ru

МАМЧИЧ ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3331-4033; студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, e-mail: dasha.mamchich@gmail.com

ЕЛИСЕЕВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-6921-0589; врач-гериатр ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: eliseet@yandex.ru

ТУРНА ОЛЬГА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-2933-7550; врач-гериатр ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: olga1414@mail.ru

РОМАНОВА МАРГАРИТА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5351-1996; зав. 13 гериатрическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: mur1-3@mail.ru

ВАКУЛЕНКО ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-4139-5075; зав. 6 гериатрическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: onv.62@mail.ru

БУБМАН ЛЕОНИД ИГОРЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4195-3188; зав. 7 хирургическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: bubmanleo@gmail.com

ВАСИЛЬЕВА ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7977-5009; врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: juliavas07@mail.ru

ЛЫТКИНА КАРИНЭ АРНОЛЬДОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9647-7492; канд.мед.наук, заместитель главного врача по терапии ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, +7 (495) 474-99-10, e-mail: lytkina.k@mail.ru

МЕЛКОНЯН ГЕОРГИЙ ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4021-5044; докт.мед.наук., главный врач ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: gvv3@zdrav.mos.ru

РАЧИНА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3329-7846; докт.мед.наук., зав. кафедрой госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru

Реферат. Введение. Интерлейкин-6 – это цитокин, участвующий в регуляции иммунных реакций, в процессах кроветворения и воспаления. Уровни интерлейкина-6 в крови коррелируют с развитием старческой астении. **Целью исследования** было определение концентрации интерлейкина-6 в крови и оценка взаимосвязи этого цитокина с рядом патологических состояний у больных старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью сердца. **Материалы и методы.** В одномоментное исследование по изучению интерлейкина-6 у больных старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью сердца было включено 128 больных; 94 пациента страдали ишемической болезнью сердца и составили основную группу, 34 без ишемической болезни сердца – группу контроля. Средний возраст включенных в исследование больных достигал 88,3±5,3 года (76-98 лет); 49,2% были старше 90 лет. Концентрацию интерлейкина-6 в крови ($N < 7,0$ пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты и их обсуждение.** Повышенный уровень интерлейкина-6 обнаружен у 45,3% больных. Среднее содержание интерлейкина-6 составило 8,2±6,3 пг/мл (1,5-36,2 пг/мл). У больных ишемической болезнью сердца средняя концентрация интерлейкина-6 достигала 9,0 пг/мл, у пациентов без ишемической болезни сердца – 5,8 пг/мл ($p=0,001$). При наличии хронической сердечной недостаточности выявлены достоверно более высокие уровни интерлейкина-6 – 11,2 и 6,6 пг/мл, соответственно ($p=0,00005$). Среди больных с гиперурикемией средние значения интерлейкина-6 в крови достигали 10,8±4,8 пг/мл, у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – 6,9±4,5 пг/мл ($p=0,001$). Установлена прямая корреляция между концентрацией интерлейкина-6 и общим содержанием лейкоцитов ($r=0,29$; $p=0,002$), содержанием нейтрофилов ($r=0,37$; $p=0,00002$) и фактором некроза опухоли- α ($r=0,39$; $p=0,007$). У больных с повышенным содержанием интерлейкина-6 отмечены более низкие показатели индекса Бартел (70,7 и 80,7; $p=0,003$) и шкалы IADL (3,4 и 5,0; $p=0,0002$). **Заключение.** У больных хронической ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и у

долгожителей часто обнаруживается повышенное содержание интерлейкина-6. Более высокие уровни интерлейкина-6 сопряжены, прежде всего, с хронической сердечной недостаточностью и гиперурикемией.

Ключевые слова: интерлейкин-6, ишемическая болезнь сердца, старческий возраст, долгожители.

Для ссылки: Л.И. Дворецкий, С.В. Тополянская, Д.С. Мамчич. [и др.]. Интерлейкин-6 – маркер субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.7-15. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).7-15.

INTERLEUKIN-6 – MARKER OF SUBCLINICAL INFLAMMATION IN VERY ELDERLY PATIENTS AND CENTENARIANS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

DVORETSKI LEONID I., ORCID ID: 0000-0003-3186-0102; D. Med. Sci., Professor, Department of Advanced Internal Medicine N2, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: dvoretski@mail.ru

TOPOLYANSKAYA SVETLANA V., ORCID ID: 0000-0002-4131-8432; C. Med. Sci., Associate professor, Department of Advanced Internal Medicine N2, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; therapist of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, tel.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: sshekshina@yandex.ru

MAMCHICH DARYA S., ORCID ID: 0000-0003-3331-4033; student, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: dasha.mamchich@gmail.com

ELISEEVA TATYANA A., ORCID ID: 0000-0002-6921-0589; geriatrician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: eliseet@yandex.ru

TURNA OLGA I., ORCID ID: 0000-0002-2933-7550; geriatrician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: olga1414@mail.ru

ROMANOVA MARGARITA A., ORCID ID: 0000-0001-5351-1996; the head of 13 geriatric department of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: mur1-3@mail.ru

VAKULENKO OLGA N., ORCID ID: 0000-0002-4139-5075; the head of 6 geriatric department of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: onv.62@mail.ru

BUBMAN LEONID I., ORCID ID: 0000-0002-4195-3188; the head of 7 surgery department of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: bubmanleo@gmail.com

VASILIEVA YULIA Y., ORCID ID: 0000-0001-7977-5009; doctor of clinical laboratory diagnostics of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: juliavas07@mail.ru

LYTKINA KARINA A., ORCID ID: 0000-0001-9647-7492; C. Med. Sci., Deputy Chief Physician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, tel.: +7 (495) 474-99-10, e-mail: lytkina.k@mail.ru

MELKONYAN GEORGIY G., ORCID ID: 0000-0002-4021-5044; D. Med. Sci., Chief Physician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: gvv3@zdrav.mos.ru

RATCHINA SVETLANA A., ORCID ID: 0000-0002-3329-7846; D. Med. Sci., Professor, the head of Department of Advanced Internal Medicine N2, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru

Abstract. Introduction. Interleukin-6 is a cytokine involved in the regulation of immune reactions, in the processes of hematopoiesis and inflammation. Levels of interleukin-6 in the blood correlate with the development of senile asthenia.

Aim. The study aim was to determine the blood concentration of interleukin-6 and to evaluate the relationship of this cytokine with a number of pathological conditions in very old and centenarians with coronary artery disease. **Material and Methods.** 128 patients were enrolled in the cross-sectional study of interleukin-6 in very elderly patients and centenarians with coronary artery disease: 94 with coronary artery disease – in the study group, 34 without coronary artery disease – in the control group. The mean age of study patient was 88.3±5.3 years (76 to 98 years). Serum interleukin-6 concentrations (N<7.0 pg/ml) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results and discussion.** Elevated interleukin-6 levels were found in 45.3% of patients. Mean interleukin-6 concentration was 8.2±6.3 (1.5-36.2) pg/ml. In patients with coronary artery disease mean interleukin-6 concentration reached 9.0 pg/ml, in the control group – 5.8 pg/ml (p=0.001). Significantly higher interleukin-6 levels were found in patients with heart failure – 11.2 and 6.6 pg/ml, respectively (p=0.00005). Among patients with hyperuricemia mean interleukin-6 values reached 10.8±4.8 pg/ml. Positive correlations were found between interleukin-6 level and leukocytes count (r=0.29; p=0.002), neutrophils count (r=0.37; p=0.00002) and tumor necrosis factor-α (r=0.39; p=0.007). In patients with elevated interleukin-6 level lower Barthel index (70.7 and 80.7, respectively, p=0.003) and IADL scale (3.4 and 5.0, respectively, p=0.0002) values were observed. **Conclusion.** In patients with chronic coronary artery disease in very old age and centenarians an increase level of interleukin-6 is often found. Higher levels of interleukin-6 are associated primarily with heart failure and hyperuricemia.

Key words: interleukin-6, coronary artery disease, very elderly, centenarians.

For reference: DVORETSKI LI, TOPOLYANSKAYA SV, MAMCHICH DS, et al. Interleukin-6 – marker of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians with coronary artery disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 7-15. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).7-15.

Введение. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – это цитокин, продуцируемый иммунными клетками, сосудистыми эндотелиальными клетками, адипоцитами и скелетными мышцами. ИЛ-6 играет центральную роль в иницировании и модуляции процессов воспаления, участвует в регуляции иммунных реакций и процессов кроветворения. Он стимулирует активацию Т-лимфоцитов и дифференцировку В-лимфоцитов, модулирует продук-

цию острофазовых белков, вызывает и остальные симптомы острого воспаления (в том числе повышение температуры, анорексию, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) [1]. Содержание интерлейкина-6, как правило, увеличивается еще и по мере старения организма, что может указывать на нарушение адекватной регуляции экспрессии генов ИЛ-6 с возрастом [2,3]. В обзоре «Interleukin-6: a cytokine for gerontologists» еще в

1993 году Уильям Эршлер акцентировал, что этот цитокин является одним из главных сигнальных путей, связанных с процессами старения и возникновением хронических заболеваний. Повышенные уровни данного цитокина, вследствие его отрицательного действия на процессы старения, расценивают как достоверный признак функционального снижения пожилых пациентов, который может предсказать риск заболеваемости и смертности в старческом возрасте от всех причин [4,5]. Уровни ИЛ-6 в крови позитивно коррелируют с возникновением старческой астении, снижением физической работоспособности, снижением мышечной силы, нарушением когнитивных функций и с возникновением сердечно-сосудистых, неврологических и других заболеваний [2,3].

ИЛ-6 имеет значимый вес в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, ишемической болезни сердца (ИБС). Данный цитокин является главным активатором острофазовых реакций, которые сопровождаются гиперкоагуляцией и повышением количества и активности тромбоцитов. За счет влияния цитокина на понижение активности липопротеинлипазы, происходит увеличение захвата липидов макрофагами и ускорение процессов атерогенеза. Активация цитокином оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники способствует возникновению артериальной гипертензии и ожирения [6]. Имеются данные, что влияние заместительной гормональной терапии на здоровье сердечно-сосудистой терапии может частично ослабить взаимосвязь между интерлейкином-6 и риском смертности [7].

Повышенные уровни интерлейкина-6 в крови связаны с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца, острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) и летальными исходами от сердечно-сосудистых заболеваний [8,9,10]. Повышенное содержание этого цитокина при более долгом наблюдении сопряжено с дальнейшими сердечно-сосудистыми событиями и смертью от них в популяции больных со стабильной ишемической болезнью сердца [8]. При этом у здоровых людей повышенная концентрация данного показателя может быть предиктором возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [11]. ИЛ-6 часто используют в качестве маркера «метаболического воспаления», поскольку концентрация этого цитокина в крови позитивно коррелирует с повышением жировой массы [12]. Считается, что жировая ткань продуцирует часть циркулирующего ИЛ-6. Имеются данные о том, что высокие концентрации ИЛ-6 при ожирении коррелируют с риском развития сахарного диабета 2 типа [12,13].

Возникновение старческой астении и саркопении - один из наиболее значимых эффектов интерлейкина-6 в процессе старения [14]. Концентрация этого цитокина выше у лиц с признаками старческой астении, чем у людей такого же возраста без признаков астении. Повышенное содержание интерлейкина-6 в крови позитивно коррелирует со сниженной скоростью ходьбы и низкой мышеч-

ной силой – маркерами старческой астении [2]. Концентрация этого цитокина в крови сопряжена с инвалидизацией людей старческого возраста и может являться предиктором последующей инвалидизации еще сохранных на данный момент пожилых людей [15]. ИЛ-6 может вести к формированию остеопороза, за счет влияния на развитие остеокластов, активирующих резорбцию кости. По данным клинических исследований, концентрация ИЛ-6 и его рецепторов имеют негативную корреляцию с минеральной плотностью костной ткани. [16]. Опубликованные в медицинской литературе немногочисленные данные послужили основанием для предпринятой нами попытки изучения интерлейкина-6 у больных старческого возраста.

Цель исследования. Определение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови и оценка взаимосвязи этого цитокина с рядом патологических состояний у больных старческого возраста и долгожителей с ИБС.

Материалы и методы. Данная работа представляла собой одномоментное («поперечное», cross-sectional) исследование, выполненное на клинической базе Госпиталя для Ветеранов Войн (ГВВ) №3 (Москва). В исследовании принимали участие находившиеся на стационарном лечении мужчины и женщины старше 75 лет: в основную группу включали пациентов, страдающих ИБС (стабильного течения), в группу контроля – больных с артериальной гипертензией, но без ИБС. Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ИБС, а также эхокардиографию. Определяли массу тела и рост пациентов и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL).

Концентрацию ИЛ-6 в крови (норма ниже 7,0 пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа. Помимо этого, определяли содержание фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и оценивали стандартные лабораторные показатели анализов крови и мочи. Измеряли также минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными и российскими этическими стандартами, а также в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Данное исследование, как часть большого научного проекта, было одобрено 14.06.2017 г. Независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (постановление № 05-2017).

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных

использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты и их обсуждение. В исследование было включено 128 больных; 94 пациента страда-

ли ИБС и составили основную группу, 34 без ИБС – группу контроля. Средний возраст включенных в исследование больных достигал 88,3±5,3 года, варьируя от 76 до 98 лет. Около половины пациентов (49,2%) были в возрасте 90 лет и старше, лиц в возрасте 76-80 лет было всего пятеро (3,9%). Большинство больных (68,7%) составляли женщины, на долю мужчин приходилось 31,3%. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Таблица 1

Table 1

Baseline characteristics of study patients

Параметры	Больные ИБС (n=94)	Больные с без ИБС (n=34)	p
Возраст, годы	88,7±5,4	87,1±5,3	0,13
Женщины	65 (69,1%)	23 (67,6%)	0,9
Мужчины	29 (30,9%)	11 (32,4%)	
Инфаркт миокарда в анамнезе	36 (38,3%)	0	<0,0001
ХСН	45 (48,3%)	3 (8,8%)	<0,0001
Фибрилляция предсердий	35 (37,2%)	4 (11,8%)	0,005
Артериальная гипертензия	94 (100%)	34 (100%)	нд
ОНМК	19 (20,2%)	5 (14,7%)	0,48
Сахарный диабет	31 (32,9%)	11 (32,3%)	0,9
Гиперурикемия	34 (36,4%)	3 (9,1%)	0,01
Ожирение	36 (38,7%)	5 (15,1%)	0,01
Индекс массы тела, кг/м ²	28,6±4,9	26,4±4,7	0,02

Примечание: *ХСН- хроническая сердечная недостаточность

У всех включенных в исследование больных имелись признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло 5,1±0,7 баллов, варьируя от 3 до 7 баллов. Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) достигало 4,3±2,3 балла, с колебаниями от 0 до 8 баллов. Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (Индекса Бартела) составило 76,4±19,1 баллов.

Повышенный уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови обнаружен у 45,3% больных. Среднее содержание ИЛ-6 составило 8,2±6,3 пг/мл, находясь в пределах от 1,5 до 36,2 пг/мл. Среди больных с повышенной концентрацией ИЛ-6 средний уровень данного цитокина в сыворотке крови достигал 12,8±5,8 пг/мл, тогда как у пациентов с нормальным его содержанием – 4,6±3,8 пг/мл. У лиц моложе 90 лет средняя по группе концентрация ИЛ-6 составляла 6,9±5,9 пг/мл, в то время как у долгожителей – 9,6±6,5 пг/мл (p=0,02). При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверная прямая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и возрастом больных (r=0,27; p=0,002).

В группе больных с повышенным уровнем интерлейкина-6 достоверно чаще регистрировалась ИБС (84,8% и 63,2%, соответственно; p=0,01), хроническая сердечная недостаточность (50% и 24,6%,

соответственно; p=0,005) и гиперурикемия (45,5% и 12,8%, соответственно; p=0,002). У больных ИБС средняя концентрация ИЛ-6 была достоверно выше, по сравнению с пациентами без ИБС – 9,0 и 5,8 пг/мл, соответственно (p=0,001). В группе больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, средний уровень ИЛ-6 в крови составлял 8,1±5,4 пг/мл, тогда как в группе пациентов без инфаркта миокарда в прошлом – 8,9±9,2 пг/мл (p=0,64).

Среди пациентов с клинически значимой ХСН зарегистрированы достоверно более высокие значения ИЛ-6 по сравнению с больными без сердечной недостаточности (11,2 и 6,6 пг/мл, соответственно; p=0,00005). Вероятность обнаружения повышенного уровня ИЛ-6 у больных с ХСН повышалась в 3,1 раза, сравнительно с соответствующими показателями у больных без ХСН (Отношение шансов (ОШ)=3,1; 95% ДИ=1,4-6,8; p=0,005). В группе пациентов с фибрилляцией предсердий средние значения ИЛ-6 в крови достигали 10,6 пг/мл, в то время как у больных без данного нарушения ритма – 7,9 пг/мл (p=0,02).

У пациентов, страдавших сахарным диабетом, средние значения ИЛ-6 в сыворотке крови составляли 9,6 пг/мл, тогда как у больных без нарушения углеводного обмена – 8,3 пг/мл (p=0,44). При повышенном уровне ИЛ-6 средние значения индекса массы тела достигали 28,8±5,1, а при нор-

мальном ИЛ-6 – 27,7±4,7 кг/м² (p=0,23). Средняя концентрация ИЛ-6 в крови больных с ожирением составила 7,7 пг/мл, у пациентов с нормальной массой тела – 9,1 пг/мл (p=0,38). При проведении корреляционного анализа не обнаружено каких-либо значимых взаимосвязей между содержанием ИЛ-6 и значениями индекса массы тела (r=0,04; p=0,61).

В группе больных с гиперурикемией средние значения ИЛ-6 в крови достигали 10,8±4,8 пг/мл, в то время как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – 6,9±4,5 пг/мл (p=0,001). Вероятность обнаружения повышенного уровня ИЛ-6 у больных с гиперурикемией повышалась в 5,7 раза, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с нормальным содержанием мочевой кислоты (Отношение шансов (ОШ)=5,7;

95% ДИ=1,8-18,1; p=0,002). При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная прямая корреляция между содержанием ИЛ-6 и мочевой кислоты в крови (r=0,31; p=0,03). Показатели ИЛ-6 ($\beta=0,27$, p=0,02) и креатинина ($\beta=0,62$, p<0,0001) при регрессионном анализе были наиболее значимыми факторами, связанными с концентрацией мочевой кислоты.

В группе больных с повышенной концентрацией креатинина в крови средний уровень ИЛ-6 составил 11,6 пг/мл, с нормальной – 7,6 пг/мл (p=0,01). Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов с повышенным и нормальным содержанием ИЛ-6 в крови приведена в таблице 2. В наблюдавшейся нами группе больных отмечалась достоверная прямая корреляция между уровнем интерлейкина-6 и концентрацией мочевины (r=0,39;

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6

Table 2

Comparative characteristics of laboratory parameters in patients with elevated and normal levels of IL-6

Показатель	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	p
Глюкоза, ммоль/л	6,9±2,9	6,6±2,4	0,59
Креатинин, мкмоль/л	97,2±29,5	92,2±21,9	0,27
Мочевина, ммоль/л	8,1±2,6	6,5±1,9	0,008
Мочевая кислота, мкмоль/л	361,0±130,6	303,3±64,0	0,01
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±1,1	4,9±1,3	0,04
ХСЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,26±0,3	0,57
ХСЛНП, ммоль/л	2,6±0,9	2,9±0,9	0,17
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,8	1,3±0,5	0,39

Примечание: *ХСЛВП – липопротеины высокой плотности
*ХСЛНП – липопротеины низкой плотности

p=0,002). При этом взаимосвязь между ИЛ-6 и мочевиной была намного более выраженной у пациентов моложе 90 лет, по сравнению с долгожителями (r=0,56; p=0,002 и r=0,1; p=0,6, соответственно).

Зарегистрированы достоверные различия между больными с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6 по скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (27,2 и 20,0 мм/ч, соответственно, p=0,01). С другой стороны, в группе пациентов с повышенной СОЭ содержание ИЛ-6 было достоверно выше, по сравнению с больными, имевшими нормальную скорость оседания эритроцитов (10,9 и 6,9 пг/мл, соответственно, p=0,009). У пациентов с анемией средний уровень ИЛ-6 составил 9,9±5,9 пг/мл, без анемии – 7,2±5,6 пг/мл (p=0,04). При корреляционном анализе выявлена обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и содержанием гемоглобина (r=-0,2; p=0,03). При этом у мужчин зарегистрирована достоверная обратная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и гемоглобином (r=-0,4; p=0,01), тогда как у женщин достоверной взаимосвязи отмечено не было (p=0,64).

Установлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов

(r=0,29; p=0,002), а также содержанием нейтрофилов (r=0,37; p=0,00002). У долгожителей обнаружена более значимая корреляция между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов (r=0,47; p=0,0006), чем у лиц моложе 90 лет (r=0,22, p=0,07). Наряду с этим зарегистрирована достоверная обратная взаимосвязь между концентрацией ИЛ-6 и содержанием в крови 25-ОН витамина D (r=-0,31; p=0,006). У пациентов с нормальной концентрацией ИЛ-6 среднее содержание 25-ОН витамина D в крови составило 16,3 нг/мл, с повышенной – 12,7 нг/мл (p=0,04).

Выявлены достоверные различия между больными с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6 в крови по содержанию ФНО- α (9,0±5,5 и 6,1±1,8 пг/мл, соответственно, p=0,01). При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнями ИЛ-6 и ФНО- α (r=0,39; p=0,007). У долгожителей взаимосвязь между концентрациями ИЛ-6 и ФНО- α была менее значима (r=0,35; p=0,09), чем у пациентов моложе 90 лет (r=0,46; p=0,02). Среди женщин корреляция между содержанием ИЛ-6 и ФНО- α оказалась намного более значимой (r=0,44; p=0,01), чем у мужчин (r=0,2; p=0,34).

Значимых различий по всем показателям минеральной плотности костной ткани у больных с повышенным и нормальным уровнем интерлейкина-6 в сыворотке крови не обнаружено (Таблица 3). При проведении корреляционного анализа между содержанием ИЛ-6 в крови и всеми показателями минеральной плотности костной ткани никаких значимых взаимосвязей не выявлено.

У больных с повышенным содержанием ИЛ-6 отмечены более низкие показатели базовой функциональной активности по индексу Бартел и инструментальной активности по шкале IADL (Таблица 4). При корреляционном анализе обнаружены достоверные обратные взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и значениями индекса Бартел ($r=-0,30$; $p=0,0007$), а также

Таблица 3
Сравнительная характеристика показателей МПКТ у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6

Таблица 3

Table 3
Comparative characteristics of BMD indicators in patients with elevated and normal levels of IL-6

Table 3

Показатели МПКТ	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	p
L2-L4, Т-критерий	-0,4 (+1,9)	-0,8 (+1,9)	0,95
L2-L4, МПКТ (мг/см ³)	1151 (+249)	1112 (+244)	0,42
Шейка левой бедренной кости, Т-критерий	-2,1(+0,6)	-2,2 (+0,8)	0,61
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	777(+105)	719(+159)	0,14
Проксимальный отдел левой бедренной кости, Т-критерий	-1,4(+0,9)	-1,8 (+1,3)	0,11
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	854 (+126)	813(+130)	0,12
Шейка правой бедренной кости, Т-критерий	-2,0(+0,7)	-2,1 (+1,0)	0,75
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	775(+102)	731(+155)	0,28
Проксимальный отдел правой бедренной кости, Т-критерий	-1,4 (+0,9)	-1,7 (+0,9)	0,26
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	845 (+130)	812(+122)	0,20

Таблица 4
Сравнительная характеристика показателей функциональных способностей и выраженности старческой астении у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6

Таблица 4

Table 4
Comparative characteristics of functional abilities indicators and frailty severity in patients with elevated and normal levels of IL-6

Table 4

Показатели	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	p
«Возраст не помеха», баллы	5,1+0,7	5,1+0,6	0,66
Индекс Бартела, баллы	70,7+22,1	80,7+15,3	0,003
Шкала IADL, баллы	3,4+2,3	5,0+2,2	0,0002

шкалы IADL ($r=-0,28$; $p=0,001$). Наряду с этим зарегистрирована прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и значениями шкалы падений Морсе ($r=0,25$; $p=0,04$). У больных с повышенным уровнем ИЛ-6 средние показатели шкалы Морсе составили $47,3+21,9$, с нормальным содержанием данного цитокина – $35,8+19,0$ баллов ($p=0,02$).

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей между содержанием ИЛ-6 и другими параметрами показали, что наиболее значимыми факторами, ассоциированными с ИЛ-6, было содержание мочевой кислоты ($\beta=0,32$; $p=0,03$) и лейкоцитов ($\beta=0,32$; $p=0,02$).

Повышенный уровень ИЛ-6 в крови обнаружен почти у половины наших больных; среднее его содержание было невысоким и составило $8,2$ пг/мл (при норме <7 пг/мл). Результаты нашей работы,

как и данные других авторов, свидетельствуют о том, что субклиническое воспаление при старении характеризуется незначительным повышением уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 [17]. В нашем исследовании выявлена достоверно более высокая концентрация ИЛ-6 в крови долгожителей, по сравнению с больными моложе 90 лет; не случайно ИЛ-6 называют «цитокином геронтологов» [2].

В наших наблюдениях обнаружена взаимосвязь между повышением уровня ИЛ-6 и ИБС. В других исследованиях тоже установлено повышение содержания ИЛ-6 и при хронической ИБС, и при острых коронарных синдромах [8,18]. При этом убедительно показано, что ИЛ-6 не только играет важную роль в патогенезе атеросклероза и связанной с ним ИБС, но и негативно влияет на прогноз больных ИБС, увеличивая риск как общей смерт-

ности, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [8,9].

Клинически значимая ХСН встречалась, по нашим данным, достоверно чаще среди больных с повышенной концентрацией ИЛ-6; вместе с тем вероятность повышения уровня ИЛ-6 при ХСН возрастала в 3,1 раза, сравнительно с аналогичным показателем у пациентов без ХСН. Повышение риска развития ХСН (на 68%) при увеличении концентрации ИЛ-6 обнаружено и в группе из 732 лиц в среднем возрасте 78 лет [19]. В ряде других исследований также найдено повышение содержания ИЛ-6 у больных ХСН; причем отмечено негативное влияние этого цитокина на прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью [20]. В крупном исследовании BIOSTAT-CHF у 56% из 2329 пациентов, включенных в проект, выявлено повышение уровня ИЛ-6; увеличение концентрации этого цитокина оказалось независимым фактором риска утяжеления ХСН и увеличения смертности больных [20]. Механизм действия ИЛ-6 при ХСН связан с угнетением функций кардиомиоцитов, снижением сократительной способности миокарда, развитием гипертрофии и ремоделирования камер сердца [21].

В нашем исследовании отмечены значимые различия в концентрации ИЛ-6 у больных с фибрилляцией предсердий и у пациентов без данного нарушения ритма. В последнее время накапливается все больше данных о повышении уровня ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов при фибрилляции предсердий. Так, в крупном метаанализе, где рассматривались результаты 52 исследований с участием более 29 тысяч человек, выявлено достоверное повышение уровня ИЛ-6 при фибрилляции предсердий, а также при возникновении данного нарушения ритма после операции аорто-коронарного шунтирования и при рецидиве аритмии после аблации [22]. Влияние ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов на риск развития фибрилляции предсердий связывают со стимуляцией ремоделирования предсердий на фоне хронического воспаления [22].

Содержание ИЛ-6 у наших больных сахарным диабетом и у пациентов без нарушений углеводного обмена заметно не различалось. В других исследованиях, в отличие от наших результатов, установлено повышение уровня ИЛ-6 при сахарном диабете и его влияние на развитие диабетической микро- и макроангиопатии [14,24]. В одном из метаанализов, изучавших данные почти 30 тысяч человек, найдена сильная прямая корреляция между повышением содержания ИЛ-6 и развитием сахарного диабета 2 типа [24]. Основное отличие нашего исследования от других подобных работ связано с преклонным возрастом наших больных, когда важную роль в развитии сахарного диабета играет не столько инсулинорезистентность, сколько снижение синтеза инсулина клетками «старющей» поджелудочной железы.

В нашем исследовании выявлена значимая взаимосвязь между гиперурикемией и увеличением уровня ИЛ-6. Вероятность обнаружения повышен-

ного содержания ИЛ-6 при гиперурикемии возрастала в 5,7 раза, по сравнению с группой пациентов с нормальной концентрацией мочевой кислоты. В основе этой взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и мочевой кислоты в крови может лежать способность мочевой кислоты стимулировать синтез ИЛ-6 мононуклеарными клетками [25].

У наших больных отмечена значимая прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и концентрацией мочевины в крови, при этом содержание этого цитокина было достоверно выше у больных с повышенным креатинином ($p=0,01$). Влияние ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов на прогрессирование хронической болезни почек может быть обусловлено тем, что в почках цитокины вызывают экспрессию активных форм кислорода, биологически активных липидов и молекул адгезии, а также способствуют нарушению метаболизма матрикса, наряду с профибротическим действием, в том числе за счет активации ангиотензина II [26].

При корреляционном анализе в нашей группе больных выявлена достоверная обратная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и содержанием гемоглобина ($p=0,03$). По мнению ряда авторов, ИЛ-6 может играть ключевую роль в развитии анемии хронического воспаления (в том числе у пожилых). Предполагают, что ИЛ-6 подавляет эритропоэз, ингибирует синтез эритропоэтина, активирует гепсидин и нарушает утилизацию железа; все эти факторы приводят в итоге к развитию анемии [27].

В наших наблюдениях выявлена значимая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов, а также содержанием нейтрофилов. Как в нашей работе, так и в исследовании Women's Health and Aging Study I с участием 619 пожилых женщин отмечена значимая корреляция между уровнем ИЛ-6, с одной стороны, и общим содержанием лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов – с другой. Авторы этого исследования полагают, что общее содержание лейкоцитов и содержание их отдельных субпопуляций вносят немаловажный вклад в повышение концентрации ИЛ-6 в крови [11]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* установлено, что различные субпопуляции лейкоцитов способны продуцировать ИЛ-6, а этот цитокин участвует в рекрутировании нейтрофилов в очаг повреждения [11].

По нашим данным обнаружены достоверные взаимосвязи между уровнями ИЛ-6 и ФНО- α в крови. Такой результат можно было ожидать, поскольку ФНО- α представляет собой сильный индуктор синтеза ИЛ-6, а оба эти цитокина рассматривают как ключевые медиаторы субклинического воспаления в процессе старения [14]. Более выраженная взаимосвязь между ИЛ-6 и ФНО- α обнаружена нами у женщин, но не у мужчин. Разница по содержанию ФНО- α у мужчин и женщин старческого возраста отмечена и в исследовании Bruunsgaard H. и соавторов, но в этой работе увеличение концентрации ФНО- α имело более важное прогностическое значение для мужчин [4].

В нашей работе никаких значимых взаимосвязей между содержанием ИЛ-6 в крови и показателями минеральной плотности костной ткани не выявлено. В то же время другие авторы обнаружили прямую взаимосвязь между ИЛ-6 и остеопорозом. Показано, что ИЛ-6 стимулирует активность остеокластов, что усиливает костную резорбцию [14]. Можно предполагать, что у больных преклонного возраста не только стимуляция остеокластогенеза, но и снижение синтеза и функции остеобластов играют определенную роль в состоянии костной ткани.

Несмотря на ряд значимых данных, полученных в настоящем исследовании, в этой работе имеются некоторые ограничения. В отличие от большинства аналогичных исследований, наша работа выполнена при участии особой популяции больных – лиц очень преклонного возраста, страдавших не только клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и множественной коморбидной патологией, которая могла повлиять на результаты данного исследования. К одному из ограничений нашего исследования относится также его одномоментный, а не проспективный характер, в связи с чем нельзя было изучить прогрессирование ряда заболеваний в зависимости от уровня ИЛ-6 по мере дальнейшего старения больных, а также выживаемость пациентов с повышенной концентрацией данного цитокина.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных хронической ИБС в старческом возрасте и у долгожителей часто обнаруживается повышенное содержание интерлейкина-6, что можно использовать в качестве маркера субклинического воспаления. Более высокие уровни ИЛ-6 сопряжены, прежде всего, с ХСН и гиперурикемией. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли ИЛ-6 в субклиническом воспалении и формировании ряда патологических состояний у лиц старческого возраста и долгожителей.

Степень прозрачности. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, Immunity, And disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2014; 6(10): P.a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
2. Maggio M, Guralnik J.M, Longo DL, et al. Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006; 61(6): 575–584. DOI: 10.1093/gerona/61.6.575
3. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2016; 64(2): 111–126. DOI: 10.1007/s00005-015-0377-3
4. Bruunsgaard H., Ladelund S., Pedersen A.N., et al. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. Clinical and Experimental Immunology. 2003; 132(1): 24–31. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02137.x
5. Giovannini S, Onder G, Liperoti R, et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. J American Geriatrics Society. 2011; 59(9): 1679-1685. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x
6. Su D, Li Z, Li X, et al. Association between Serum Interleukin-6 Concentration and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. Mediators of Inflammation. 2013; 2013:726178. DOI:10.1155/2013/726178
7. Li H, Liu W, Xie J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: A meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2017; 73:257-262. DOI: 10.1016/j.archger.2017.08.007
8. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review. PLoS Medicine. 2008; 5(4): e78. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050078
9. Saremi A, Anderson RJ, Luo P, et al. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT). Atherosclerosis. 2009; 203(2): 610–614. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.031
10. Tehrani DM, Gardin JM, Yanez D., et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: Cardiovascular Health Study. Atherosclerosis. 2013; 231(2): 246-251. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.036
11. Leng S, Xue QL, Huang Y, et al. Total and differential white blood cell counts and their associations with circulating interleukin-6 levels in community-dwelling older women. J Gerontology, Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2005; 60(2): 153-157. DOI: 10.1093/gerona/60.2.195
12. Mauer J, Denson JL, Brüning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. Trends Immunol. 2015; 36(2): 92-101. DOI: 10.1016/j.it.2014.12.008
13. Shinohara T, Takahashi N, Okada N, et al. Interleukin-6 as an Independent Predictor of Future Cardiovascular Events in Patients with Type-2 Diabetes without Structural Heart Disease. J Clin Exp Cardiol. 2012; 3(9): 209. DOI:10.4172/2155-9880.1000209
14. Morley JE, Baumgartner RN. Cytokine-Related Aging Process. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59(9):M924-929. DOI: 10.1093/gerona/59.9.m924
15. Cesari M, Penninx BWJH, Pahor M, et al. Inflammatory Markers and Physical Performance in Older Persons: The InCHIANTI Study. J Gerontol Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2004; 59(3): 242-248. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m242
16. Ferrari SL, Karasik D, Liu J, et al. Interactions of interleukin-6 promoter polymorphisms with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the Framingham osteoporosis study. J Bone Mineral Research. 2004; 19(4): 552-559. DOI: 10.1359/JBMR.040103
17. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarż M, Wieczorowska-Tobis K, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: The PolSenior study.

- Immunity and Ageing. 2016; 13:21. DOI: 10.1186/s12979-016-0076-x
18. Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: New prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014; 35(9): 578-589. DOI: 10.1093/eurheartj/eh367
 19. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107(11): 1486-1491. DOI: 10.1161/01.cir.0000057810.48709.f6
 20. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIostat-CHF study. *Eur J Heart Failure*. 2019; 21(8): 965-973. DOI: 10.1002/ejhf.1482
 21. Su J-H, Luo M-Y, Liang N, et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12:745061. DOI:10.3389/fphar.2021.745061
 22. Wu N, Xu B, Xiang Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiology*. 2013; 169(1): 62-72. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.078
 23. Zheng N, Shi X, Chen X, Lv W. Associations Between Inflammatory Markers, Hemostatic Markers, and Microvascular Complications in 182 Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Laboratory Medicine*. 2015; 46(3): 214-220. DOI: 10.1309/LMF8R2KSTOW3FLKD
 24. Liu C, Feng X, Li Q, et al. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016; 86: 100-109. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028
 25. Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F, et al. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based colaus study. *PLoS ONE*. 2011; 6(5): e19901. DOI: 10.1371/journal.pone.0019901
 26. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, et al. Inflammation and progression of CKD: The CRIC study. *Clin J Am Society Nephrology*. 2016; 11(9): 1546-1556. DOI: 10.2215/CJN.13121215
 27. MacCioè A, Madeddu C. Management of Anemia of inflammation in the elderly. *Anemia*. 2012; 2012: 563251. DOI: 10.1155/2012/563251