

**И.Т. Муркамилов^{*1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴,
Ж.А. Муркамилова⁵, И.С. Сабиров², З.Р. Райимжанов⁶,
Н.А. Реджапова⁷, Ф.А. Юсупов⁷**

¹ — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

² — Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

³ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

⁴ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁵ — Центр семейной медицины № 7, Бишкек, Кыргызстан

⁶ — ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ, Москва, Россия

⁷ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: В ФОКУСЕ ИНТЕРЛЕЙКИН-6

**I.T. Murkamilov^{*1,2}, K.A. Aitbaev³, V.V. Fomin⁴, Zh.A. Murkamilova⁵,
I.S. Sabirov², Z.R. Rayimzhanov⁶, N.A. Redzhapova⁷, F.A. Yusupov⁷**

¹ — I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

² — Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ — FGAOU HE I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁵ — Center for Family Medicine No. 7, Bishkek, Kyrgyzstan

⁶ — Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

⁷ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: INTERLEUKIN-6 IN FOCUS

Резюме

Цель исследования. Оценить клинико-патогенетическую значимость содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6) сыворотки крови у больных с хронической болезнью почек. **Материалы и методы.** В одномоментное исследование было включено 288 больных с хронической болезнью почек (ХБП) в возрасте от 16 до 86 лет, средний возраст $54,5 \pm 14,5$ лет. В исследовании приняли участие 146 (50,7%) женщин и 142 (49,3%) мужчины. В зависимости от значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) все обследованные больные были разделены на две группы: 1-я ($n=154$) — лица с рСКФ >60 мл/мин; 2-я ($n=134$) — с рСКФ <60 мл/мин диагностировали при наличии признаков повреждения и/или снижения почечной функции. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по методике F.J. Noe на основе измерения цистатина С сыворотки крови, а тяжесть ХБП базировалась на показателях рСКФ. У всех больных исследовали концентрацию креатинина, цистатина С и ИЛ-6 сыворотки крови. **Результаты.** Во 2-й группе больных с рСКФ менее 60 мл/мин средний возраст ($57,9 \pm 14,5$ лет $51,6 \pm 13,9$ лет; $p < 0,05$), величина систолического артериального давления (142 ± 24 мм рт.ст. и 133 ± 22 мм рт.ст.; $p < 0,05$), концентрация цистатина С [$1,815$ (ИКР: $1,430-3,070$) мг/л и $0,980$ (ИКР: $0,900-1,100$) мг/л; $p < 0,05$] и ИЛ-6 [$2,761$ (ИКР: $1,400-6,495$) пг/мл и $1,754$ (ИКР: $0,849-3,226$) пг/мл; $p < 0,05$] сыворотки крови были достоверно выше по сравнению с 1-й группой. Между концентрацией

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ИЛ-6 и величиной рСКФ отмечалась обратная взаимосвязь ($r=-0,144$; $p=0,018$). **Выводы.** У больных с хронической болезнью почек при уровне рСКФ ниже 60 мл/мин наблюдается повышение систолического артериального давления и концентрации ИЛ-6 сыворотки крови. При хронической болезни почек увеличение содержание ИЛ-6 коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации и повышением диастолического артериального давления.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, интерлейкин-6, воспаление, кардиоваскулярные осложнения

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.03.2019 г.

Принята к публикации 02.09.2019 г.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: В ФОКУСЕ ИНТЕРЛЕЙКИН-6. Архив внутренней медицины. 2019; 9(6): 428-433. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433

Abstract

Objective of the study. To assess the clinical and pathogenetic significance of serum interleukin-6 (IL-6) in patients with chronic kidney disease.

Materials and methods. A cross-sectional study enrolled 288 patients with chronic kidney disease (CKD) aged 16 to 86 years, average age (54.5 ± 14.5) years. The study enrolled 146 (50.7%) women and 142 (49.3%) men. Depending on the value of estimated glomerular filtration rate (eGFR), all the examined patients were divided into two groups: 1st ($n = 154$) – persons with $eGFR > 60$ ml/min; 2nd ($n = 134$) – patients with $eGFR < 60$ ml/min, i.e. renal failure. CKD was identified when there was evidence of damaged and/or reduced renal function. Glomerular filtration rate was calculated using the Hoek equation based on measurement of serum cystatin C, and severity of CKD was based on eGFR values. All patients had concentration of creatinine, cystatin C and IL-6 in their blood serum studied. **Results.** In the 2nd group of patients with eGFR below 60 ml/min, average age [57.9 ± 14.5] years vs. [51.6 ± 13.9] years; $p < 0.05$], systolic blood pressure [142 ± 24] mm Hg vs. [133 ± 22] mm Hg; $p < 0.05$], cystatin C [1.815 ($1.430-3.070$) mg/l vs. 0.980 ($0.900-1.100$) mg/l; $p < 0.05$] and IL-6 [2.761 ($1.400-6.495$) pg/ml vs. 1.754 ($0.849-3.226$) pg/ml; $p < 0.05$] levels in blood serum were significantly higher compared with the 1st group. An inverse correlation was found between serum IL-6 and eGFR level ($r = -0.144$; $p = 0.018$). **Conclusion.** In patients with chronic kidney disease with an eGFR level below 60 ml/min, an increase in systolic blood pressure and serum IL-6 concentration was observed. In chronic kidney disease, an increase in the content of IL-6 was accompanied by a decrease in glomerular filtration rate and an increase in diastolic blood pressure.

Key words: chronic kidney disease, glomerular filtration rate, interleukin-6, inflammation, progression, cardiovascular complications

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 15.03.2019

Accepted for publication on 02.09.2019

For citation: Murkamirov I. T., Aitbaev K. A., Fomin V. V. et al. PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: INTERLEUKIN-6 IN FOCUS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 428-433. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433

ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХГН — хронический гломерулонефрит

Введение

Проблема ранней диагностики, профилактики и лечения хронической болезни почек (ХБП) в клинике внутренних болезней продолжает оставаться актуальной для современной медицины. Своевременная оценка тяжести ХБП и связанных с ней кардиоваскулярных и церебральных осложнений имеет важное практическое значение для первичной и вторичной профилактики [1]. Всеми исследователями признается многофакторность происхождения и прогрессирования ХБП [2,3]. Широкая распространенность заболеваний, сопровождающихся развитием ХБП и кардиоваскулярных событий,

диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы [4]. В ряде исследований установлено, что в возникновении и прогрессировании ХБП играет роль изменение содержания интерлейкина (ИЛ)-6 как в сыворотке крови [5, 6], так и ткани почек [7, 8]. Стоит отметить, что в здоровой почке ИЛ-6 отсутствует, а его уровень в плазме крови колеблется в пределах 1-2 пг/мл [8]. По данным отдельных исследователей ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами/макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками, а также мезангиальными и эпителиальными клетками канальцев почек [9, 10]. По современным данным ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы

воспаления [11-13]. При острых воспалительных заболеваниях секреция ИЛ-6 максимально стимулируется, и его концентрация в плазме крови может достигать значений до 1000 пг/мл. В мышцах и жировой ткани ИЛ-6 стимулирует мобилизацию энергии, которая приводит к повышению температуры тела, а в печени является главным стимулятором синтеза белков острой фазы. Кроме того, данный цитокин стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, а также лейкоцитопоз. ИЛ-6 связывается на поверхности клетки с гетеродимерным рецепторным комплексом, называемым «рецептор цитокинов I типа», который состоит из двух трансмембранных белков: рецептора ИЛ-6 и gp130 (или CD130). Этот рецептор связывает несколько других интерлейкинов, относящихся по этому признаку к надсемейству ИЛ-6. Роль провоспалительных цитокинов в развитии кардиоваскулярных осложнений активно изучается. Однако взаимосвязь ИЛ-6 сыворотки крови с маркерами ХБП продолжает оставаться малоизученной.

Цель исследования. Оценить клинко-патогенетическую значимость содержания ИЛ-6 сыворотки крови у больных с хронической болезнью почек.

Материалы и методы

Обследовано 288 больных с хронической болезнью почек (ХБП) в возрасте от 16 до 86 лет, средний возраст $54,5 \pm 14,5$ лет. В исследовании принимали участие 146 (50,7%) женщин, средний возраст $54,5 \pm 14,6$ лет, и 142 (49,3%) мужчины, средний возраст $54,6 \pm 14,4$ лет. В зависимости от значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) обследованные больные были разделены на две группы: 1-я (n=154) — лица с pCKФ >60 мл/мин (88 женщин/66 мужчин) и 2-я (n=134) — больные с pCKФ <60 мл/мин (58 женщин/76 мужчин).

Согласно международным рекомендациям ХБП диагностировали при наличии признаков повреждения и/или снижения почечной функции [14]. Для оценки тяжести ХБП использовался показатель pCKФ, величина которого рассчитывалась по методике F.J. Hock et al., предложенной в 2003г.: $CKF = 80,35 / C_{истатинС-4,32}$ [15]. Критерием включения больных в исследование было наличие признаков ХБП. В исследование не включались больные, принимающие кортикостероидные и иммуносупрессивные препараты, имеющие патологию щитовидной железы, лихорадку и С5Д стадию ХБП. У всех больных измеряли рост (см), массу тела (кг), определяли индекс массы тела (ИМТ) по способу Кетле: $ИМТ, кг/м^2 = \text{вес, кг} / \text{рост, м}^2$. По общепринятым методикам измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД, мм рт.ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин). У всех больных исследовали концентрации

цистатина С (мг/л) и креатинина (мкмоль/л) сыворотки крови. Содержание ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови определяли с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов исследования проводился на сканере ChroMate Microplate Reader (США, 2015). Согласно инструкции фирмы-изготовителя набора, за верхнюю границу нормы ИЛ-6 была принята концентрация, равная 10 пг/мл.

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ Statistica 10.0 (Statsoft, США), предусматривающего возможность проведения параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде среднего арифметического (М) и среднего квадратичного отклонения (SD) — для признаков с нормальным распределением, и межквартильного размаха (25-й квартиль; 75-й квартиль) — в случае непараметрического распределения признака. Межгрупповые сравнения проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, а при наличии признаков с нормальным распределением — t-критерия Стьюдента. Для измерения линейной связи между переменными в зависимости от вида распределения использовался коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и взаимосвязей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

У обследованных больных ХБП сочеталась с такими патологиями как избыточная масса тела и ожирение — 206 (71,5%), симптоматическая артериальная гипертензия — 48 (16,7%), гипертоническая болезнь — 88 (30,5%), сахарный диабет (СД) 2-го типа — 62 (21,5%), хроническая обструктивная болезнь легких — 38 (13,1%), хронический пиелонефрит — 23 (7,9%), хронические гломерулонефриты (ХГН) — 42 (14,5%), стабильные формы ишемической болезни сердца — 66 (22,9%) и 2 (0,6%) — подагра. Следует отметить, что численность больных с первичной патологией почек в анализируемых подгруппах достоверно не различались. Так, доля больных с хроническим пиелонефритом составила в 1-й группе 13 (56,5%) больных и 10 (43,5%) — во 2-й группе. А ХГН имелись у 18 (42,8%) больных в 1-й и 24 (57,2%) больных во 2-й группе ($p > 0,05$). Примечательно, что в нашем исследовании более половины обследованных больных [154 (53,4%)] имели С1 и С2 стадии ХБП. В то же время доля больных с выраженным нарушением азотовыделительной функции почек была незначительной (табл.1) и составила всего 46 (15,9%). Больных с С3а стадией ХБП было больше, чем с С3б стадией — 20,5% и 10,1%. Терминальную стадию почечной недостаточности имели 7,2% обследованных больных (табл.1).

Средний возраст обследованных больных во 2-й группе был достоверно выше ($p < 0,05$). Гендерный состав обследованных групп был различным (в 1-й группе доля лиц женского пола была выше по сравнению со 2-й группой). Показатели ИМТ, диастолического АД и ЧСС в исследуемых группах были равнозначными (табл. 2). Значения САД были существенно выше у больных 2-й группы по сравнению с 1-й группой (142 ± 24 мм рт.ст. и 133 ± 22 мм рт.ст.; $p < 0,05$). Медиана и межквартильный показатель содержания ИЛ-6 сы-

воротки крови были существенно выше у больных с $pCKФ < 60$ мл/мин, т.е. во 2-й группе [2,761 (ИКР:1,400-6,495) пг/мл и 1,754 (ИКР:0,849-3,226) пг/мл; $p < 0,05$], чем в 1-й группе. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие достоверной отрицательной взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 сыворотки крови и величиной $pCKФ$ ($r = -0,144$; $p = 0,018$). Кроме того, отмечалась тенденция тесной связи между содержанием ИЛ-6 сыворотки крови и уровнем диастолического АД ($r = 0,119$; $p = 0,050$).

Таблица 1. Контингент обследованных больных с ХБП
Table 1. The population of examined patients with CKD

| Стадии хронической болезни почек, NKF KDOQI, 2012г/ Stages of chronic kidney disease, NKF KDOQI, 2012 | n, (%) |
|--|-------------|
| C1, повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ / Stage 1, kidney damage with normal or elevated GFR | 46 (16,0%) |
| C2, повреждение почек с легким снижением СКФ / Stage 2, kidney damage with a mild GFR decrease | 108 (37,5%) |
| C3a, умеренное снижение СКФ / Stage 3A, moderate GFR decrease | 59 (20,5%) |
| C3б, существенное снижение СКФ / Stage 3B, significant GFR decrease | 29 (10,1%) |
| C4, выраженное снижение СКФ / Stage 4, severe GFR decrease | 25 (8,7%) |
| C5, терминальная почечная недостаточность / Stage 5, end-stage renal disease | 21 (7,2%) |

Примечания. ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, n — число больных
Notes. CKD – chronic kidney disease, NKF KDOQI – National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, GFR – glomerular filtration rate, n – the number of patients

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика обследованных подгрупп
Table 2. Clinical and laboratory parameters of examined subgroups

| Показатели / Parameters | 1-я группа / 1st group (n=154) | 2-я группа / 2nd group (n=134) |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Возраст, годы / Age in years | 51,6±13,9 | 57,9±14,5* |
| Пол, женщины — мужчины / Gender, female – male | 60,3% — 46,5% | 39,7% — 53,5% |
| Систолическое АД, мм рт.ст. / Systolic blood pressure, mm Hg | 133±22 | 142±24* |
| Диастолическое АД, мм рт.ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg | 86±14 | 87±15 |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин / Heart rate, beat/min | 79±14 | 80±15 |
| Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ² | 28,3±5,2 | 31,0±3,6 |
| Интерлейкин-6, пг/мл / Interleukin-6, pg/ml | 1,754 (ИКР:0,849-3,226) | 2,761 (ИКР:1,400-6,495) * |
| Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л / Plasma creatinine, μmol/l | 69,3 (ИКР:57,6-83,0) | 115,9 (ИКР:88,4-307,0) * |
| Цистатин С сыворотки крови, мг/л / Serum Cystatin C, mg/l | 0,980 (ИКР:0,900-1,100) | 1,815 (ИКР:1,430-3,070) * |
| Расчетная СКФ, мл/мин / Estimated GFR, ml/min | 77,6 (ИКР:68,7-84,9) | 39,9 (ИКР:21,8-51,8) * |

Примечания. АД — артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, n — число больных, * — $p < 0,05$
Notes. BP – blood pressure, GFR – glomerular filtration rate, n – the number of patients, * $p < 0.05$

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 и клинико-лабораторными показателями
Table 3. Correlation between IL-6 value and clinical and laboratory parameters

| Параметры | Интерлейкин — 6, пг/мл | |
|---|------------------------|-------|
| | R | P |
| Систолическое артериальное давление, мм рт.ст. / Systolic blood pressure, mm Hg | 0,063 | 0,303 |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg | 0,119 | 0,050 |
| Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ² | 0,011 | 0,850 |
| Креатинин сыворотки крови, ммоль/л / Plasma creatinine, μmol/l | 0,023 | 0,710 |
| Цистатин С сыворотки крови, мг/л / Serum Cystatin C, mg/l | 0,038 | 0,533 |
| Расчетная СКФ, мл/мин / Estimated GFR, ml/min | 0,144 | 0,018 |

Примечания. ИЛ — интерлейкин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, R — корреляция, P — достоверность
Notes. IL – interleukin, GFR – glomerular filtration rate, R – correlation, P – reliability

Обсуждение

Практическая значимость определения групп больных с ХБП и провоспалительной цитокинемией заключается в необходимости комплексной оценки прогноза как сердечно-сосудистого, так и прогрессирования ХБП [12, 13]. Повреждающее воздействие провоспалительных цитокинов на почку впервые было описано R.J. Shalhoub et al. в 1974 г [16]. Затем, через 20 лет, С. Luttricken et al. (1994) описали молекулярный механизм действия ИЛ-6 [17]. Было показано, что при изменении структуры клубочков, интерстиция и околососудистой зоны могут экспрессироваться рецепторы к цитокинам, запуская тем самым воспаление и дальнейшее прогрессирование патологических изменений [18]. В частности, экспрессия рецепторов к ИЛ-6 на мезангиальных клетках свидетельствует об активизации иммунного процесса в ткани, т.е. о том, что клетки мезангия начали фагоцитировать ИЛ-6, утратив при этом свою способность к фагоцитозу иммунных комплексов [7]. Роль ИЛ-6 в пролиферативных и воспалительных процессах в ткани почек хорошо продемонстрирована в работе И.А. Ракитянской и соавт. (1998) [7]. В многочисленных поперечно-срезовых исследованиях также показано, что секреция ИЛ-6 умеренно повышена при хроническом слабо выраженном воспалительном процессе, характерном для ХБП [11, 12, 13]. Этот факт полностью нашёл отражение в проведенном нами исследовании, где у больных с ХБП отмечалось статистически значимое увеличение содержания ИЛ-6. Нам также удалось продемонстрировать достоверную взаимосвязь между величиной рСКФ и содержанием ИЛ-6 сыворотки крови. Ранее нами была показана тесная взаимосвязь между другим провоспалительным цитокинами (ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа) и величиной рСКФ [19].

ИЛ-6 является гликопротеином, состоящим из 184 аминокислот, реализующим свое действие путем образования рецепторного комплекса на мембранах клеток. Как отмечено, рецепторный комплекс состоит из двух частей: специфического рецептора ИЛ-6 и неспецифического трансмембранного рецептора CD130 [20, 21]. Последний ответственен за проведение сигнала внутрь клетки и состоит из двух одинаковых субъединиц, которые образуют ложе для ИЛ-6-рецептора. Имеется два вида специфического рецептора ИЛ-6: связанный с мембраной клеток (IL-6R) и растворимый, свободно циркулирующий в крови (IL-6Rs). Оба рецептора активируются при присоединении ИЛ-6. Полагают, что чувствительность этих двух видов рецепторов довольно высокая (0,5 — 2,0 нМ) и практически одинаковая [22, 23]. Установлено, что повышение содержания ИЛ-6 наблюдается при ожирении и СД 2-го типа [24]. Если принять во внимание этот факт, то в нашем исследовании доля больных с повышенным весом и СД 2-го типа была довольно многочисленной. В ранее про-

веденных исследованиях показано, что увеличение содержания ИЛ-6 сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов и повышением продукции тромбоцитарного фактора роста [25, 26]. Возможно, этим объясняется участие провоспалительных цитокинов в возникновении кардиоваскулярных осложнений у больных с ХБП. Следует также отметить, что нам не удалось выявить корреляционную зависимость между содержанием ИЛ-6 и величиной САД, хотя во 2-й группе значения провоспалительного цитокина и САД были достоверно выше. В то же время прослеживалась тенденция тесной связи между ИЛ-6 и величиной ДАД (табл. 3).

Полученные корреляции между содержанием ИЛ-6 сыворотки крови и гемодинамическими параметрами отчасти объясняются концепцией, согласно которой ИЛ-6 рассматривается как индуктор вазоконстрикции и усиления активности симпатической нервной системы. В проведенной нами ранее работе установлено, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- α) ассоциируется с повышением жесткости сосудов [19]. Таким образом, в завершении обсуждения хочется отметить, что патогенетические механизмы прогрессирования ХБП с участием провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, чрезвычайно сложны, многообразны и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

У больных с ХБП при уровне рСКФ ниже 60 мл/мин регистрируется повышение содержания ИЛ-6. При ХБП содержание ИЛ-6 сыворотки крови тесно связано со скоростью клубочковой фильтрации и величиной диастолического артериального давления.

Вклад авторов/ Contribution of Authors

И.Т. Муркамилов — написание текста /

I. T. Murkamilov — Writing of the text

Ж.А. Муркамилова, Н.А. Реджапова, З.Р. Райимжанов — сбор и обработка материала

Zh. A. Murkamilova, N. A. Redzhapova, Z. R. Rayimzhanov — Collection and processing of data

К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, И.С. Сабиров, Ф.А. Юсупов — редактирование

K. A. Aitbaev, V. V. Fomin, I. S. Sabirov, F. A. Yusupov — Editing

Список литературы/References:

1. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва. 2018; 608 с.
Mukhin N.A. Nephrology. National leadership. Quick Edition. 2018; 608 p. [In Russian]
2. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 8: 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37

- Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014; 8: 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. [In Russian]
3. Levey A.S., Stevens L.A. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010; 55:4:622-27. DOI:10.1053/j.ajkd.2010.02.337
4. Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Айтбаев К.А. и др. Цитокиновая модель развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология*. 2017; 2:71-5. Murkamilov I.T., Fomin V.V., Aitbaev K.A. et al. The cytokine model of the development of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2017; 2:71-5. [In Russian]
5. Durlacher-Betzer K., Hassan A., Levi R. et al. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney international*. 2018; 94:2:315-25. DOI:https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.026
6. Rops A.L., Jansen E., van der Schaaf A. et al. Interleukin-6 is essential for glomerular immunoglobulin A deposition and the development of renal pathology in Cd37-deficient mice. *Kidney international*. 2018;93:6:1356-66. DOI:https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.005
7. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных с хроническим гломерулонефритом. сообщение II. Роль интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) и пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток нефрона в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита. *Нефрология*. 1998; 2(1): 30-6. DOI:https://doi.org/10.24884/1561-6274-1998-2-1-30-36 Rakityanskaya I.A., Ryabov S.I. The role of mononuclears in nephron lesion in patients with chronic glomerulonephritis. communication II. The role of interleukins (IL-6 and IL-10) and proliferation of the glomerular and interstitial nephron cells in progression of the mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nefrologiya*. 1998;2(1):30-6. DOI:https://doi.org/10.24884/1561-6274-1998-2-1-30-36 [In Russian]
8. Boswell R.N., Yard B.A., Schrama E. et al. Interleukin 6 production by human proximal tubular epithelial cells in vitro: analysis of the effects of interleukin-1 α (IL-1 α) and other cytokines. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1994; 9:6: 599-606. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/9.6.599
9. Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 3): S233-42. DOI:https://doi.org/10.1186/ar565
10. Akira S., Taga T., Kishimoto T. Interleukin-6 in biologie and medicine. *Adv. Immunol.* 1993; 54:1-78. DOI:https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60532-5
11. Akchurin O., Akchurin O., Patino E. et al. Interleukin-6 Contributes to the Development of Anemia in Juvenile CKD. *Kidney International Reports*. 2019; 4(3):470-83. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.12.006
12. Hénaut L., Massy Z.A. New insights into the key role of interleukin 6 in vascular calcification of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018; 33:4:543-48. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfx379
13. Scarpioni R., Obici L. Renal involvement in autoinflammatory diseases and inflammasome-mediated chronic kidney damage. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2018; 36:54-60.
14. Levey A.S., Coresh J., Bolton K. et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
15. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10): 2024-31. DOI:10.1093/ndt/gfg349
16. Shalhoub R.J. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *The Lancet*. 1974; 304: 7880:556-60. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91880-7
17. Lutticken C., Wegenka U.M., Yuan J. et al. Association of transcription factor APRF and protein kinase Jak 1 with the interleukin-6 signal transducer gp130. *Science*. 1994; 263: 5143:89-92.
18. Band L., Fougueray B., Philippe C. Involvement of tumor necrosis factor L in glomerulus injury. *Springer Seminars in Immunopathology*. 1994;16:53-61.
19. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Цитокины и артериальная жесткость на ранней стадии хронической болезни почек: взаимосвязь и прогностическая роль. *Клиническая нефрология*. 2018; 4: 25-32. Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V. et al. Cytokines and arterial stiffness at the early stage of chronic kidney disease: the relationship and prognostic role. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2018; 4:25-32. [In Russian].
20. Rose-John S., Heinrich P.C. Soluble receptors for cytokines and growth factors: generation and biological function. *Biochem J*. 1994;300(Pt2):281-90. DOI:10.1042/bj3000281
21. Su H., Lei C.T., Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front. Immunol*. 2017; 8:405. DOI:10.3389/fimmu.2017.00405
22. Müller-Newen G., Küster A., Hemmann U. et al. Soluble IL-6 receptor potentiates the antagonistic activity of soluble gp130 on IL-6 responses. *J Immunol*. 1998; 161:11:6347-6355.
23. Abbasi F., Chu J.W., Lamendola C. et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes*. 2004;53:3:585-90. DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.585
24. Abdelnabi A.M., Sadek A.M. Role of interleukin 6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy. *Egypt J Intern Med*. 2018;30(3): 103-9. DOI:10.4103/ejim.ejim_27_18
25. Klein B., Zhang X.G., Lu Z.Y. et al. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood*. 1995;85(4):863-872.
26. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и др. Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия. *Клиническая медицина*. 2018;4(96):314-320. DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-4-314-320 Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. et al. Inflammation in chronic kidney disease: sources, consequences and anti-inflammatory therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;4(96):314-20 DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-4-314-320 [In Russian]