



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

I.O. Dudar¹, O.M. Loboda¹, S.L. Dudar³, V.M. Savchuk^{1,2}

doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.08

Chronic inflammation in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²MNCE «Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis» Kyiv, Ukraine

³Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Citation:

Dudar I, Loboda O, Dudar S, Savchuk V. Chronic inflammation in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Ukr J Nephrol Dial. 2022;2(74): 51-62. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.08.

Abstract. *Our study aimed to establish a possible correlation between parathyroid hormone (PTH) levels and biomarkers of inflammation in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Methods. This observational cross-sectional study involved 108 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. The levels of serum cytokines interleukin-1 (IL-1), IL-6 and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) were determined in all patients. The correlations between the levels of inflammatory mediators on the one hand and the level of PTH on the other were studied. The effects of diabetes, heart failure (HF), fractures, and smoking on the inflammatory status and PTH levels were assessed.*

Results. The level of IL-1 in patients with diabetes was more than 2 times higher than in patients without diabetes ($p < 0.05$). The level of IL-6 in patients with diabetes was more than 3 times higher than in patients without diabetes ($p < 0.05$). The level of TNF-alpha in patients with diabetes was more than 1.5 times higher than in patients without diabetes ($p < 0.05$). The level of PTH was more than 2.4 times higher in patients with diabetes compared with patients without diabetes ($p < 0.05$). The level of IL-1 in patients with HF was 1.7 times higher than that in patients without HF ($p < 0.05$). The level of IL-6 in patients with HF was more than 3 times higher than in patients without HF ($p < 0.05$). The level of TNF-alpha did not differ significantly in patients with and without HF. The level of PTH was more than 2.3 times higher in patients with HF compared with patients without HF ($p < 0.05$). The level of IL-1 in patients with fractures was more than 2.8 times higher than in patients without fractures ($p < 0.05$). The level of IL-6 in patients with fractures was more than 3.6 times higher than in patients without fractures ($p < 0.05$). The level of TNF-alpha in patients with fractures was more than 1.5 times higher than in patients without fractures ($p < 0.05$). The level of PTH was more than 2.4 times higher in patients with fractures compared to patients without fractures ($p < 0.05$). Smoking status in our study did not affect the levels of both PTH and inflammatory mediators. A positive correlation between the concentration of IL-6 and serum PTH was found ($r = 0.7$; $p < 0.001$).

Conclusions. The presence of chronic inflammation is characteristic of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Proinflammatory cytokine levels are significantly higher in patients with diabetes, HF, and a history of fractures. A positive correlation between the level of IL-6 and PTH may indicate a relationship between the development of secondary hyperparathyroidism and chronic inflammation.

Key words: secondary hyperparathyroidism, hemodialysis, parathyroid hormone, chronic inflammation, interleukin.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© I.O. Dudar, O.M. Loboda, S.L. Dudar, V.M. Savchuk, 2022. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Olena Loboda: doctor_yelena@ukr.net

Article history:

Received April 16, 2022

Received in revised form

April 30, 2022

Accepted April 30, 2022



© Дудар І. О., Лобода О. М., Дудар С. Л., Савчук В. М., 2022

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.44]-085

І.О. Дудар, О.М. Лобода, С.Л. Дудар, В.М. Савчук

Хронічне запалення у хворих на ХХН V ГД з вторинним гіперпаратиреозом

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

²КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», м. Київ, Україна

³Національний інститут охорони здоров'я України ім П.Л.Шупика

Резюме. Метою нашої роботи було встановити можливу кореляцію між рівнями паратгормону (ПТГ) і біомаркерами запалення у гемодіалітичних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ).

Методи. Ми провели поперечне (одномоментне) дослідження. До дослідження були залучені 108 гемодіалітичних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом. У всіх хворих визначали рівні сироваткових цитокінів інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин альфа (ТНФ-альфа). Проведений аналіз кореляційних зв'язків між рівнями запальних медіаторів з одного боку, та рівнем ПТГ, з іншого. Було оцінено вплив наявності діабету (ЦД), серцевої недостатності (СН), переломів та статусу паління на запальний статус та рівень ПТГ.

Результати. Рівні прозапальних медіаторів ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α були підвищеними у досліджуваних хворих. Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з ЦД більш ніж в 2 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з ЦД більш ніж в 3 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету ($p < 0,05$). Рівень ТНФ-альфа у пацієнтів з ЦД більш ніж в 1,5 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету ($p < 0,05$). Рівень ПТГ був більш ніж в 2,4 рази вищий у пацієнтів з ЦД порівняно з таким у пацієнтів без діабету ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з СН в 1,7 разів перевищував такий у пацієнтів без СН ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з СН більш ніж в 3 рази перевищував такий у пацієнтів без СН ($p < 0,05$). Рівень ТНФ-альфа достовірно не відрізнявся у пацієнтів з та без СН. Рівень ПТГ був більш ніж в 2,3 рази вищий у пацієнтів з СН порівняно з таким у пацієнтів без СН ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з переломами більш ніж в 2,8 рази перевищував такий у пацієнтів без переломів ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з переломами більш ніж в 3,6 разів перевищував такий у пацієнтів без переломів ($p < 0,05$). Рівень ТНФ-альфа у пацієнтів з переломами більш ніж в 1,5 рази перевищував такий у пацієнтів без переломів ($p < 0,05$). Разом з тим, рівень ПТГ був більш ніж в 2,4 рази вищий у пацієнтів з переломами порівняно з таким у пацієнтів без переломів ($p < 0,05$). Статус паління в нашому дослідженні не впливав на рівень як ПТГ, так і медіаторів запалення. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ($r = 0,7$; $p < 0,001$).

Висновки. Для гемодіалітичних пацієнтів з ВГПТ характерним є наявність хронічного запалення. Рівні прозапальних цитокінів достовірно вищі у пацієнтів з ЦД, СН та переломами в анамнезі. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та ПТГ може свідчити про взаємозв'язок розвитку ВГПТ та процесів хронічного запалення.

Ключові слова: вторинний гіперпаратиреоз, гемодіаліз, паратиреоїдний гормон, хронічне запалення, інтерлейкіни.

Вступ. У пацієнтів, які лікуються гемодіалізом системне запалення характеризується вираженим запальним статусом та відіграє ключову роль у підвищеній захворюваності та смертності. Багато факторів можуть сприяти активації запалення у даної когорти хворих. Окрім традиційних запальних біомаркерів слід визнати роль оксидативного стресу в підтриманні хронічного запалення у діалітичних хворих. Насправді нирки є одним з найбільш метаболічно активних органів, що робить їх особливо вразливими до окислювальних пошкоджень [1].

Хронічна хвороба нирок (ХХН) асоціюється з порушенням гомеостазу (втратою) кісткової тканини, що супроводжується розвитком ниркової остеодистрофії, а також судинної та ектопічної кальцифікації та біохімічними порушеннями кальцій-фосфорного метаболізму, та ідентифікується як мінеральні та кісткові порушення при ХХН (ХХН-МКП) [2-4].

Запальний стан, який характерний для ХХН, може бути пов'язаний з рівнем паратгормону (ПТГ). Деякі дослідження показали, що запалення може викликати необоротне окислення залишків метіонін-сульфону в структурі ПТГ. Ці зміни в тривимірній структурі змінюють взаємодію між ПТГ і його рецептором. Однак доступні комерційні набори не здатні розрізняти окислений ПТГ. Таким чином, за наявності хронічного запалення інтерпретація значень сироваткового ПТГ та оцінка тяжкості кісткової та судинної патології може бути ускладнена [5].

Олена Лобода
doctor_yelena@ukr.net

З іншого боку, показано, що ПТГ стимулює вироблення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) остеобластами і клітинами печінки [6, 7]. У свою чергу, ІЛ-6 може модулювати синтез гострофазових білків в печінці [8]. Ці дані дозволили запропонувати призначення вітаміну Д літнім людям для зниження рівнів ІЛ-6 та С-реактивного білка (СРП) у сироватці крові та, можливо, для зниження ризику кісткової патології, зокрема числа переломів, та тромбоемболічних судинних подій [9]. Таким чином, пацієнти з гіперпаратиреозом теоретично можуть мати більш високий рівень ІЛ-6, СРП або фактору некрозу пухлин альфа (ТНФ- α). Однак попередні дослідження дали суперечливі результати. В деяких дослідженнях виявляли підвищені рівні цих маркерів запалення при гіперпаратиреозі та показали їх кореляцію з маркерами резорбції кісток [10-13], тоді як в інших показана відсутність достовірної різниці в рівнях СРП, ІЛ-6 та лейкоцитів з контрольною групою [14, 15]. Крім того, результати щодо впливу паратиреоїдектомії на субклінічне запалення також були суперечливими. Дослідження показали як зниження [10], так й підвищення [15-17], або відсутність змін [12, 18] рівнів маркерів запалення після паратиреоїдектомії. Таким чином, взаємозв'язок стану хронічного запалення та вторинного гіперпаратиреозу в тому числі і патології кісток є не до кінця ясним та потребує вивчення.

Тому метою нашої роботи було встановити можливу кореляцію між рівнями ПТГ і біомаркерами запалення у гемодіалітичних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ).

Матеріали та методи: Це обсерваційне поперечне (одномоментне) дослідження виконано в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН ВД стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

До дослідження залучені 108 пацієнтів, які лікувались в КНП «КМЦНтаД», який є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування НЗТ (нирково-замісною терапією) більше 3-х місяців, наявність постійного судинного доступу, $Kt/V > 1,2$; лікування ГД 3 рази на тиждень не менше 4 год, інформована згода хворого прийняти участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження вважались: попередня паратиреоїдектомія та стани, які характеризуються високим рівнем запалення, а саме: гемодіаліз із тимчасовим центральним венозним катетером, новоутворення, активна інфекція, яка спричинила госпіталізацію за 15 днів до забору крові, гепатит В або С; відмова пацієнта.

Кожному діалітичному хворому в КНП «КМЦНтаД» щомісяця визначається стандартний біохімічний профіль, який включає сечовину, креатинін сироватки крові; сироваткові рівні загаль-

ного білку, альбуміну, калію, кальцію, фосфату, гемоглобіну, білірубіну, АЛТ, АСТ. Кожні 3 міс. визначався паратгормон, феритин та % насичення трансферину (НСТ).

Додаткового до стандартних методів дослідження у всіх хворих визначали рівні сироваткових цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ-альфа.

Вміст в сироватці крові цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ-альфа визначали у 108 гемодіалітичних пацієнтів. Дослідження проводили за допомогою імуноферментного аналізатору «LabLine-090», використовували тест-системи «NovaTec (Elisa)», «Accu-Bind (Elisa Microwells)», «ELISA (orgentec)». Межі нормальних значень (референтний діапазон) задані виробником тест-систем. Референтні значення ІЛ-1: 0-1 пг/мл, ІЛ-6: 0-0,5 пг/мл, ТНФ-альфа: 0-1 пг/мл.

Матеріали дослідження статистично проаналізовані. Використані методи параметричного і непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016. Статистичний аналіз проводився з використанням програми STATISTICA 12 (розробник - StatSoft.Inc). Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Колмогорова-Смирнова. Оскільки розподіл основної частини параметрів був відмінним від нормального, сукупності кількісних показників описувалися за допомогою значень медіани (Me) і нижнього і верхнього квантилей (Q1;Q3). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток. Для міжгрупового порівняння кількісних даних двох незалежних виборок статистичну значущість різниці встановлювали за допомогою U-тесту за методом Манна-Уїтні. Встановлювали наявність чи відсутність зв'язку між досліджуваними показниками за допомогою кореляційного аналізу і визначали коефіцієнт (r) кореляції Пірсона для показників, що відносяться до інтервальної або номінальної шкали, або ранговий коефіцієнт (r) кореляції за Спірменом, якщо хоча б один з двох показників відносився до порядкової шкали чи не був нормально розподіленим. Достовірність кореляційного зв'язку визначали за показником достовірності коефіцієнту кореляції. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$.

Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Результати. Загальна характеристика включених у дослідження пацієнтів подана у таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих

Показник	Значення
Стать (чоловіки, п/%)	68/63
Вік, роки	54 [43; 67]
ІМТ, кг/м ²	23,5 [22,3; 25,8]
Тривалість НЗТ, міс.	36 [22; 65]
Залишковий діурез, мл/добу	300 [200; 690]
Коморбідні стани (п/%)	
Діабет	27/25
Гіпертензія	104/96
Серцева недостатність	35/32
Анемія	101/94
Паління Переломи кісток (стегна)	32/30 20/18
Лабораторні тести	
Гемоглобін, г/л	96 [88; 109]
Загальний білок, г/л	66,8 [63,9; 72]
Сироватковий альбумін, г/л	38,9 [37,5; 40,8]
Сечовина, ммоль/л	17,8 [16,1; 22,7]
Креатинін, мкмоль/л	734 [638; 849]
Кальцій, ммоль/л	2,3 [2,2; 2,4]
Фосфор, ммоль/л	1,71 [1,44; 2,1]
Паратгормон, пг/мл	479,5 [256,9; 878,6]
Ферритин, мкг/л	128 [108; 252]
%НСТ	29 [19; 41]
Калій, ммоль/л	5,1 [5,1; 5,9]

Аналіз концентрації прозапальних цитокінів визначив, що вміст ІЛ-1 в сироватці крові був підвищеним у 84 (78%) хворих, тоді як у 24 (22%)

не відрізнявся від нормальних значень. Коливання вмісту ІЛ-1 було від 0 пг/мл до 13,2 пг/мл (табл. 2).

Таблиця 2

Показники рівнів запальних маркерів у діалітичних пацієнтів з ВГПТ

Показник	Значення
ІЛ-1, пг/мл	2,95 [1,1; 4,75]
ІЛ-6, пг/мл	7,3 [4,15; 15]
ТНФ-альфа, пг/мл	5,6 [4,0; 7,1]

Рівень ІЛ-6 в сироватці крові був підвищеним у 101 (94 %) хворих та у 7 (6%) не відрізнявся від нормальних значень. Коливання вмісту ІЛ-6 було від 0 пг/мл до 78,5 пг/мл.

Вміст ТНФ-альфа в сироватці крові був підвищеним у 108 (100 %) хворих. Коливання

вмісту ТНФ-альфа було від 1,9 пг/мл до 12 пг/мл.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ($r=0,7$; $p<0,001$) (рис. 1).

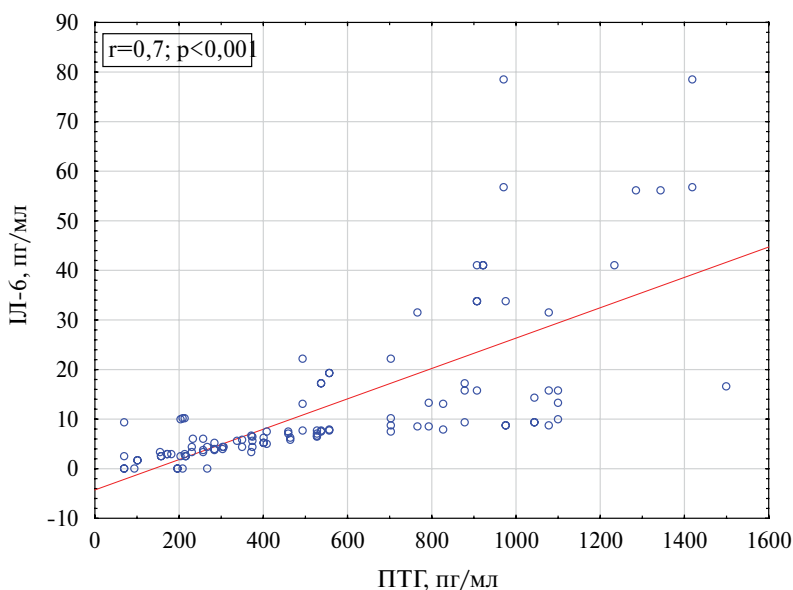


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові у гемодіалітичних пацієнтів з ВГПТ.

Статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-1 та ТНФ- α з одного боку та рівнем ПТГ з іншого не виявлено ($r=0,17$, $p=0,07$ та $r=0,16$, $p=0,09$ відповідно).

Також було вивчено стан хронічного запалення та рівня сироваткового ПТГ залежно від наявності ЦД, СН, наявності переломів кісток та статусу паління. Результати представлені відповідно в таблицях 3-6.

Таблиця 3

Рівні показників хронічного запалення та ПТГ залежно від наявності/відсутності діабету

Показник	ЦД (n=27)	Недіабетичне ураження нирок (n=81)
ПТГ, пг/мл	909 [557,2; 1078,9]	375,5 [217,1; 702,7]*
ІЛ-1, пг/мл	4,9 [1,6; 8,8]	2,4 [0,9; 4,4]*
ІЛ-6, пг/мл	19,3 [9,3; 33,8]	6,0 [3,3; 8,7]*
ТНФ-альфа, пг/мл	7,9 [4,8; 10,0]	5,0 [3,9; 6,3]*

Примітка. * $p<0,05$ – достовірно значуща відмінність.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як

у пацієнтів з ЦД ($r=0,7$; $p<0,001$), так й у пацієнтів без ЦД ($r=0,56$; $p<0,001$) (рис. 2).

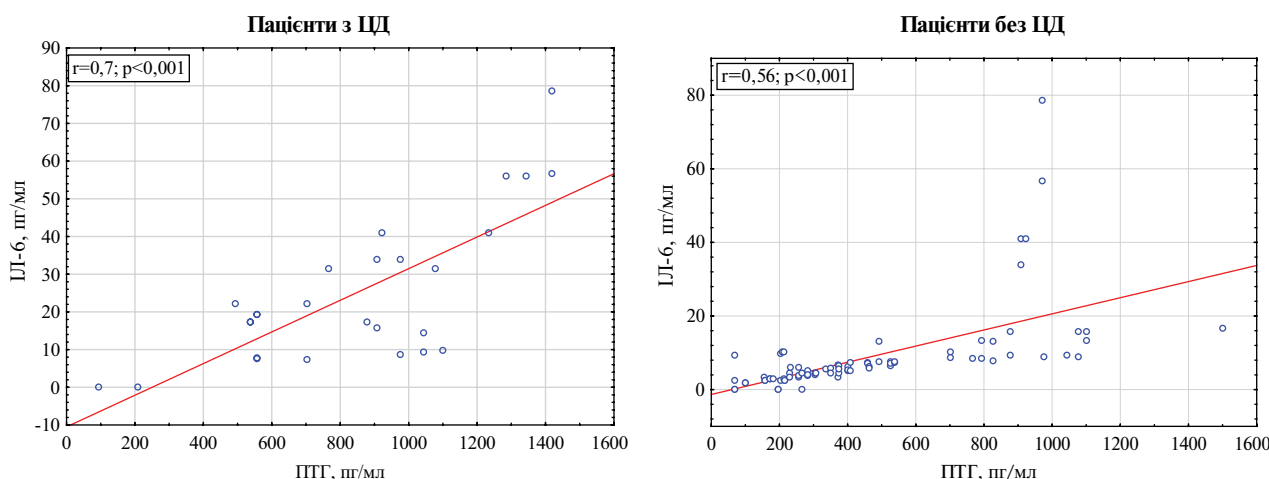


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та сироватковим ПТГ залежно від наявності ЦД.

Визначено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів з ЦД ($r=0,61$; $p<0,001$) (рис. 3).

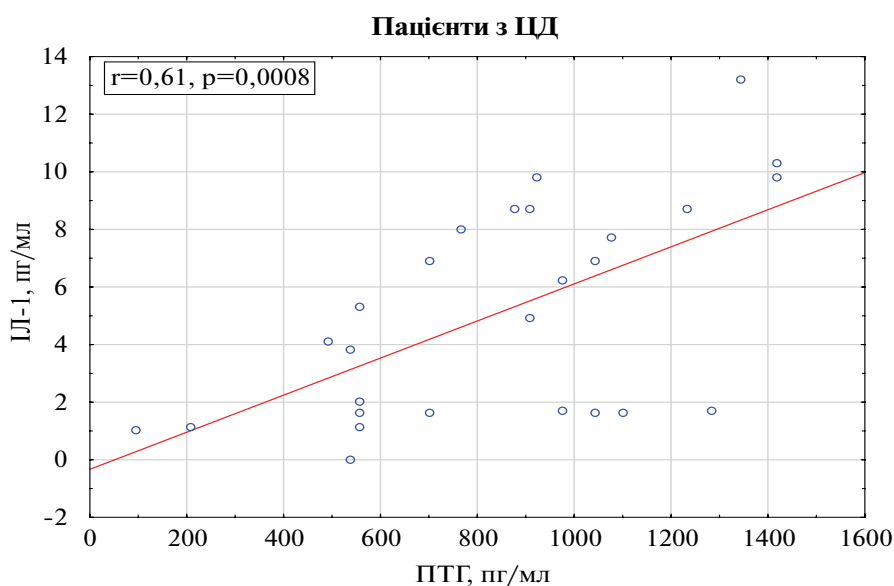


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові у пацієнтів з ЦД.

Разом з тим, не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів без ЦД ($r=-0,18$; $p=0,08$). Крім того, нами не визначено статистично значущого кореляційного зв'язку між

рівнем ТНФ- α та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з ЦД ($r=0,002$; $p=0,9$), так й в групі пацієнтів без ЦД ($r=-0,02$; $p=0,8$).

Аналіз концентрації ПТГ та прозапальних цитокінів залежно від наявності СН представлено у табл. 4.

Таблиця 4

Рівні показників хронічного запалення та ПТГ залежно від наявності/відсутності серцевої недостатності

Показник	Хворі з СН (n=35)	Хворі без СН (n=73)
ПТГ, пг/мл	878,6 [557,2; 1078,9]	371,9 [217,1; 527,7]*
ІЛ-1, пг/мл	3,8 [2,0; 7,7]	2,2 [1,0; 4,6]*
ІЛ-6, пг/мл	17,2 [13,2; 33,8]	5,2 [2,9; 7,3]*
ТНФ-альфа, пг/мл	6,1 [3,9; 9,0]	5,5 [4,1; 6,4]

Примітка. * $p<0,05$ – достовірно значуща відмінність.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки

крові як у пацієнтів з СН ($r=0,62$; $p<0,001$), так й у пацієнтів без СН ($r=0,59$; $p<0,001$) (рис. 4).

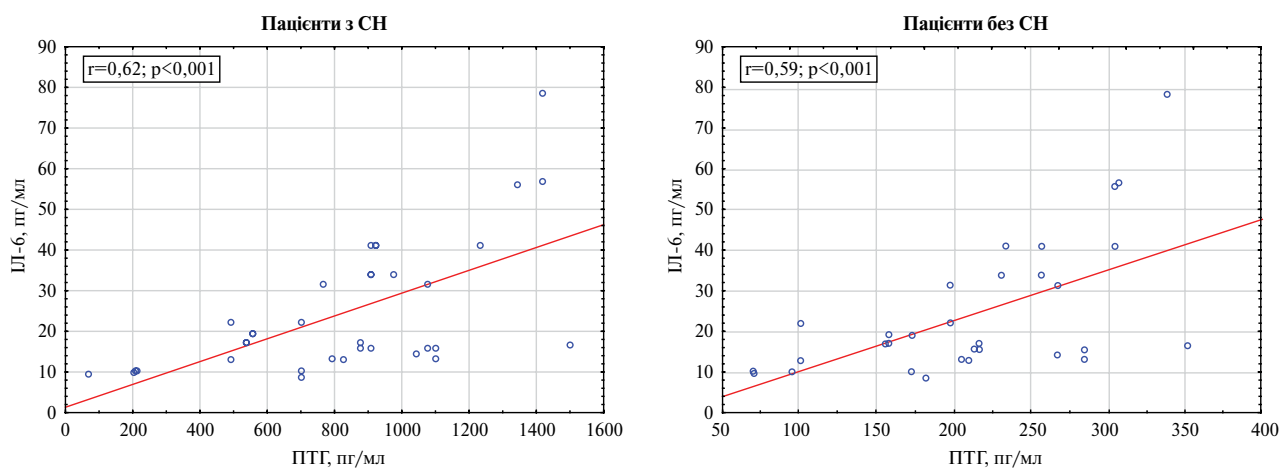


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові залежно від наявності СН.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок крові в групі пацієнтів з СН ($r=0,45$; $p=0,007$) між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки (рис. 5).

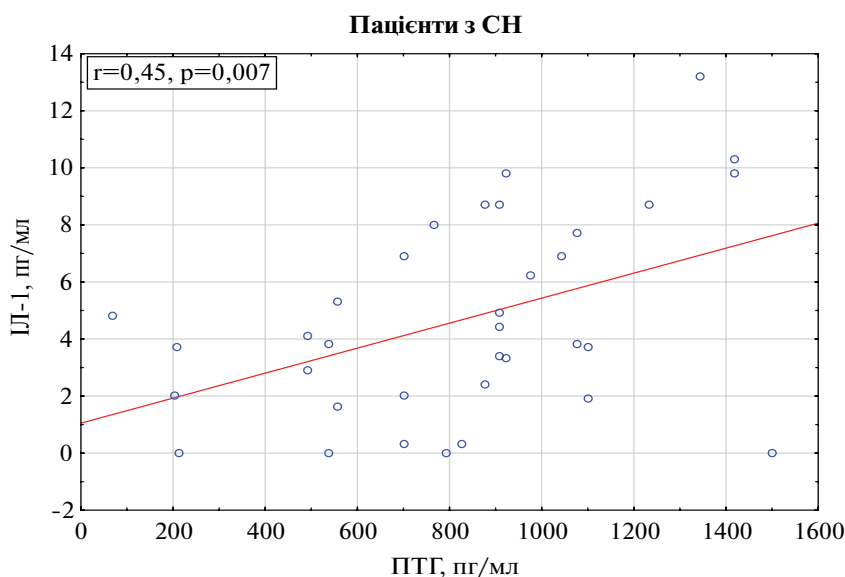


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові у пацієнтів з СН.

Разом з тим, не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів без СН ($r=-0,19$; $p=0,09$). Не визначено також статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ТНФ- α та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з

СН ($r=0,16$; $p=0,4$), так й в групі пацієнтів без СН ($r=-0,06$; $p=0,6$).

Аналіз концентрації ПТГ та прозапальних цитокінів залежно від статусу паління представлено у табл. 5.

Таблиця 5

Рівні показників хронічного запалення та ПТГ залежно від статусу паління

Показник	Хворі, які палять (n=32)	Хворі, які не палять (n=76)
ПТГ, пг/мл	547,6 [244,2; 916,2]	463 [256,9; 828,7]
ІЛ-1, пг/мл	2,7 [1,65; 5,6]	2,95 [0,95; 4,7]
ІЛ-6, пг/мл	8,9 [4,4; 25,4]	7,2 [3,9; 10,1]
ТНФ-альфа, пг/мл	4,9 [3,8; 6,2]	5,7 [4,5; 7,3]

Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α з одного боку та рівнем ПТГ сироватки крові незалежно від статусу паління.

Концентрації ПТГ та прозапальних цитокінів залежно від наявності наявності/відсутності переломів стегнової кістки представлено у табл. 6.

Таблиця 6

Рівні показників хронічного запалення та ПТГ залежно від наявності/відсутності переломів стегнової кістки

Показник	Хворі з переломами стегнової кістки (n=20)	Хворі без переломів (n=88)
ПТГ, пг/мл	916,2 [630; 1156,4]	375,5 [217,1; 702,7]*
ІЛ-1, пг/мл	6,6 [3,8; 8,7]	2,3 [0,9; 4,4]*
ІЛ-6, пг/мл	22,2 [17,2; 37,4]	6,2 [3,3; 8,7]*
ТНФ-альфа, пг/мл	8 [4,8; 10,4]	5,3 [4; 6,6]*

Примітка. * $p<0,05$ – достовірно значуща відмінність.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як

у пацієнтів з переломами стегнової кістки ($r=0,58$; $p=0,007$), так й у пацієнтів без переломів ($r=0,62$; $p<0,001$) (рис. 6).

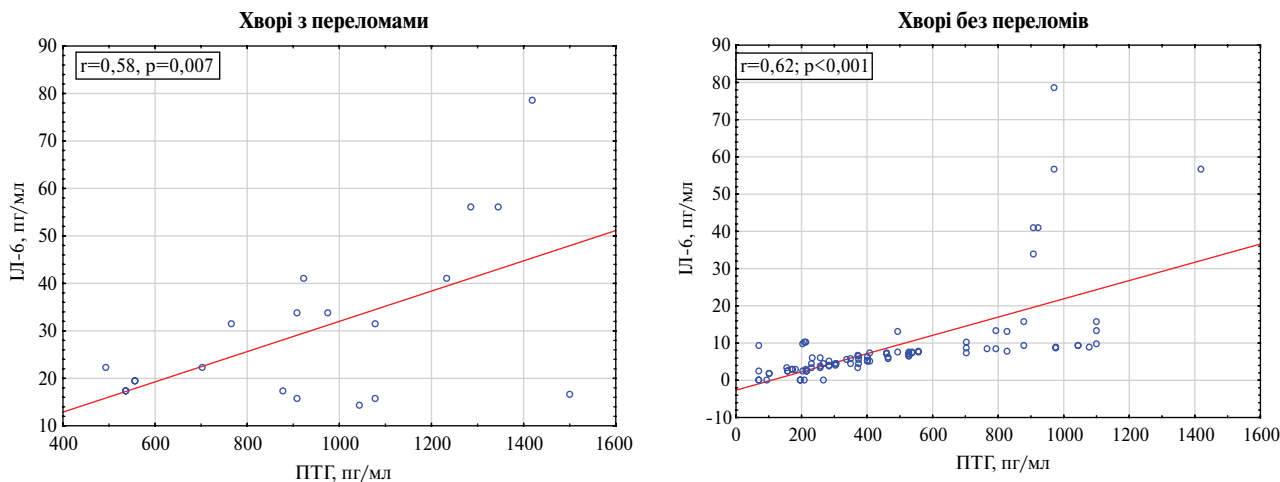


Рис. 6 Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та сироватковим ПТГ залежно від наявності переломів.

Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ($r=-0,16$; $p=0,13$), так й в групі пацієнтів без переломів ($r=0,29$; $p=0,21$). Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ТНФ- α та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ($r=-0,07$; $p=0,8$), так й в групі пацієнтів без переломів ($r=0,02$; $p=0,9$).

Обговорення. Хронічне запалення є основним компонентом уремичного фенотипу, пов'язаного з розвитком кардіоваскулярних подій та білково-енергетичної недостатності [19, 20], а також сильним предиктором несприятливих наслідків у пацієнтів, які перебувають на діалізі [21, 22]. Незважаючи на те, що протягом останніх років були зроблені важливі кроки для розуміння факторів, що призводять до хронічного запалення, і шляхів, пов'язаних з патофізіологією цього поширеного ускладнення, наявні знання ще не привели до розробки надійних терапевтичних заходів для лікування цього важливого компонента уремичного стану.

Паратгормон (ПТГ) є основним регулятором гомеостазу кальцію і фосфору. ПТГ модулює активність остеобластів і резорбцію остеокластів, збільшує реабсорбцію кальцію в ниркових канальцях і стимулює перетворення 25-гідроксивітаміну Д в 1,25-дигідроксивітамін Д за допомогою 1-гідроксилази в нирках. Крім того, ПТГ діє на кісткові клітини, збільшуючи експресію фактору росту фібробластів-23 (ФРФ-23) [23]. Вищі концентрації ПТГ асоціюються з підвищеним ризиком смертності серед літніх людей в загальній популяції [24, 25]. З різних патологічних причин парашитовидні залози можуть секретувати надмірну кількість ПТГ і викликати гіперпаратиреоз (ГПТ), який можна класифікувати як первинний, вторин-

ний і третинний [26]. Виявилось, що ГПТ асоціюється з підвищеним ризиком негативних клінічних наслідків і смерті, як в загальній популяції [24], так й у пацієнтів з ХХН [27, 28].

Зв'язок між запаленням і ПТГ залишається неясним. Останнім часом з'являється все більше публікацій, присвячених цьому питанню [20, 29]. Деякі експериментальні та клінічні дослідження показали, що рівень ПТГ може бути пов'язаний із запаленням [30-32]. В попередніх дослідженнях виявлено зниження статусу запалення після паратиреоїдектомії у пацієнтів з ГПТ [10, 33]. Однак рівень запалення після паратиреоїдектомії сильно варіює в різних дослідженнях. Так, раніше повідомлялося про підвищення [15] рівнів маркерів запалення, або відсутність змін [18].

Cheng та ін. [30] виявили, що маркери запалення, зокрема СРП, ширина розподілу еритроцитів (RDW) і відношення тромбоцитів до лімфоцитів (platelet-to-lymphocyte ratio – PLR) збільшуються зі збільшенням концентрації ПТГ у сироватці у дорослих США, що вказує на позитивний взаємозв'язок між запаленням і ПТГ. Qin та ін. [34] показали позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ПТГ та діетарним запальним індексом (dietary inflammation index – DII) як в загальній популяції, так й у хворих на ХХН. У дослідженнях *in vitro* було доведено, що деякі запальні цитокіни, зокрема ІЛ-8, ТНФ-альфа тощо підсилюють синтез і секрецію ПТГ за допомогою ядерного фактора- κ B (NF- κ B) і впливають на транскрипцію кальцій-чутливого рецептора [35-37]. Разом з тим, дослідженні Jaqueto та співат. [38] не було знайдено зв'язку між рівнем ПТГ та такими запальними маркерами як ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ-альфа.

В нашій роботі ми проаналізували можливий взаємозв'язок показників хронічного запалення та ПТГ у гемодіалізних хворих з ВГПТ.

Рівні прозапальних медіаторів ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α були підвищеними у досліджуваних хворих, що співпадає з даними багатьох досліджень [19, 20]. Нами було показано вплив ЦД та СН на рівень хронічного запалення. Так, рівень ІЛ-1 у пацієнтів з ЦД більш ніж в 2 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету (4,9 [1,6; 8,8] проти 2,4 [0,9; 4,4] пг/мл, $p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з ЦД більш ніж в 3 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету (19,3 [9,3; 33,8] проти 6,0 [3,3; 8,7] пг/мл, $p < 0,05$). Рівень ТНФ-альфа у пацієнтів з ЦД більш ніж в 1,5 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету (7,9 [4,8; 10,0] проти 5,0 [3,9; 6,3] пг/мл, $p < 0,05$). Разом з тим, рівень ПТГ був більш ніж в 2,4 рази вищий у пацієнтів з ЦД порівняно з таким у пацієнтів без діабету (909 [557,2; 1078,9] проти 375,5 [217,1; 702,7] пг/мл, $p < 0,05$). Наші дані щодо достовірно вищих показників ПТГ у пацієнтів не співпадають з даними інших дослідників [39, 40], та можуть бути пов'язані з малою вибіркою пацієнтів, різним віковим та гендерним складом хворих, відсутністю урахування медикаментозної терапії ВГПТ.

Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з СН в 1,7 разів перевищував такий у пацієнтів без СН (3,8 [2,0; 7,7] проти 2,2 [1,0; 4,6] пг/мл, $p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з СН більш ніж в 3 рази перевищував такий у пацієнтів без СН (17,2 [13,2; 33,8] проти 5,2 [2,9; 7,3] пг/мл, $p < 0,05$). Рівень ТНФ-альфа достовірно не відрізнявся у пацієнтів з та без СН. Разом з тим, рівень ПТГ був більш ніж в 2,3 рази вищий у пацієнтів з СН порівняно з таким у пацієнтів без СН (878,6 [557,2; 1078,9] проти 371,9 [217,1; 527,7] пг/мл, $p < 0,05$). Це може свідчити як про негативний вплив ВГПТ на появу та розвиток кардіо-васкулярних подій, так й про негативні впливи наявної СН на перебіг ВГПТ.

Як ЦД [41], так й СН [42, 43] є станами, які характеризуються наявністю хронічного запалення, тому очікуваними були більш високі рівні прозапальних цитокінів за умови поєднання ЦД та СН з одного боку, та ХХН з іншого.

В нашому дослідженні був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ($r=0,7$; $p < 0,001$), що корелює з даними Cheng та співавт. [30] та Qin та співавт. [34] про наявність позитивного зв'язку між рівнем ПТГ та станом хронічного запалення. Але заперечує результати Jaqueto та співавт. [38] про відсутність такого зв'язку.

Більш виражені взаємозв'язки між показниками запалення та рівнем ПТГ були виявлені в підгрупах хворих з ЦД та СН. Так, було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з ЦД ($r=0,7$; $p < 0,001$), так й у пацієнтів без ЦД ($r=0,56$; $p < 0,001$). Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів з ЦД ($r=0,61$; $p < 0,001$).

Разом з тим, не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів без ЦД ($r=-0,18$; $p=0,08$). Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з СН ($r=0,62$; $p < 0,001$), так й у пацієнтів без СН ($r=0,59$; $p < 0,001$). Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів з СН ($r=0,45$; $p=0,007$). Разом з тим, не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів без СН ($r=-0,19$; $p=0,09$). Таким чином, наявність ЦД та СН може запускати додаткові патологічні механізми, які сприяють більш вираженому запальному статусу, та, можливо мають взаємний негативний вплив на розвиток та прогресування ВГПТ.

Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з переломами більш ніж в 2,8 рази перевищував такий у пацієнтів без переломів (6,6 [3,8; 8,7] проти 2,3 [0,9; 4,4] пг/мл, $p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з переломами більш ніж в 3,6 разів перевищував такий у пацієнтів без переломів (22,2 [17,2; 37,4] проти 6,2 [3,3; 8,7] пг/мл, $p < 0,05$). Рівень ТНФ-альфа у пацієнтів з переломами більш ніж в 1,5 рази перевищував такий у пацієнтів без переломів (8 [4,8; 10,4] проти 5,3 [4; 6,6] пг/мл, $p < 0,05$). Разом з тим, рівень ПТГ був більш ніж в 2,4 рази вищий у пацієнтів з переломами порівняно з таким у пацієнтів без переломів (916,2 [630; 1156,4] проти 375,5 [217,1; 702,7] пг/мл, $p < 0,05$). Отримані дані, на нашу думку, свідчать про негативний вплив високого рівню медіаторів запалення та ПТГ на виникнення переломів.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами стегнової кістки ($r=0,58$; $p=0,007$), так й у пацієнтів без переломів ($r=0,62$; $p < 0,001$). Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ($r=-0,16$; $p=0,13$), так й в групі пацієнтів без переломів ($r=0,29$; $p=0,21$). Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ТНФ- α та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ($r=-0,07$; $p=0,8$), так й в групі пацієнтів без переломів ($r=0,02$; $p=0,9$).

Статус паління в нашому дослідженні не впливав на рівень як ПТГ, так і медіаторів запалення.

Наше дослідження має певні обмеження: це одноцентрове дослідження, мала кількість хворих в підгрупах на ЦД, СН. Також в нашому дослідженні ми не вивчали та не враховували впливу препаратів, які впливають на фосфор-кальцієвий обмін (кальциміметики, активні метаболіти вітаміну Д, фосфатбіндери тощо).

Висновки:

1. Для гемодіалітичних пацієнтів з ВГПТ характерним є наявність хронічного запалення, про що свідчать високі рівні прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- α).
2. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ($r=0,7$; $p<0,001$) у даної когорти хворих.
3. У пацієнтів з ЦД достовірно вищими були показники рівнів ПТГ та медіаторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- α).
4. У пацієнтів з СН достовірно вищими були показники рівнів ПТГ та медіаторів запалення (ІЛ-1 та ІЛ-6).
5. Статус паління не впливав на показники хронічного запалення та рівень ПТГ.
6. У пацієнтів з переломами стегнової кістки достовірно вищими були показники рівнів ПТГ та медіаторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- α).

Література (References):

1. *Podkowińska A, Formanowicz D.* Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):752. doi:10.3390/antiox9080752.
2. *Cozzolino M, Ureña-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, Larsson TE, Massy ZA, Mazzaferro S;* CKD-MBD Working Group of ERA-EDTA. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1815-20. doi: 10.1093/ndt/gft514.
3. *Mazzaferro S, Bagordo D, De Martini N, Pasquali M, Rotondi S, Tartaglione L, et al;* ERA-EDTA CKD-MBD working group. Inflammation, Oxidative Stress, and Bone in Chronic Kidney Disease in the Osteoimmunology Era. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(4):452-460. doi: 10.1007/s00223-020-00794-0.
4. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group.* “KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).” *Kidney international supplements* vol. 7,1 (2017): 1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001.
5. *Mazzaferro S, Tartaglione L, Rotondi S, Bover J, Goldsmith D, Pasquali M.* News on biomarkers in CKD-MBD. *Semin Nephrol*. 2014;34(6):598-611. doi: 10.1016/j.semephrol.2014.09.006.
6. *Löwik CW, van der Pluijm G, Bloys H, Hoekman K, Bijvoet OL, Aarden LA, et al.* Parathyroid hormone (PTH) and PTH-like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;162(3):1546-52. doi: 10.1016/0006-291x(89)90851-6.
7. *Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz U, Bartkiewicz M, Rios-Velez L, Friedman S, et al.* Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(3):E405-12. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.3.E405.
8. *Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC.* Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12(5):1179-86. doi: 10.1002/hep.1840120517.
9. *McCarty MF.* Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response – a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses*. 2005;64(5):1022-6. doi: 10.1016/j.mehy.2004.03.041.
10. *Grey A, Mitnick MA, Shapses S, Ellison A, Gundberg C, Insogna K.* Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(10):3450-4. doi: 10.1210/jcem.81.10.8855783.
11. *Guo CY, Holland PA, Jackson BF, Hannon RA, Rogers A, Harrison BJ, et al.* Immediate changes in biochemical markers of bone turnover and circulating interleukin-6 after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2000 May;142(5):451-9. doi: 10.1530/eje.0.1420451.
12. *Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C, Nielsen SL, Vestergaard H.* Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflam-

- mation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):493-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02363.x.
13. *Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA*. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Princ Pract*. 2012;21(3):249-53. doi: 10.1159/000334588.
 14. *Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R*. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit*. 2008;14(12):CR628-32.
 15. *Farahnak P, Lärffars G, Sten-Linder M, Nilsson IL*. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):2112-8. doi: 10.1210/jc.2011-0238.
 16. *Halabe A, Shohat B*. Effect of parathyroid adenoma excision on interleukin-6 (IL-6) and IL-2 receptor levels. *Metabolism*. 2000;49(2):192-4. doi: 10.1016/s0026-0495(00)91247-2.
 17. *Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Svensson J*. Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(2):139-44. doi: 10.3109/00365513.2010.543694.
 18. *Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Nordenström J, Baranowski M, Franco C, et al; SIPH Study Group*. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2255-61. doi: 10.1210/jc.2008-2742.
 19. *Podkowińska A, Formanowicz D*. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammation-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Aug 14;9(8):752. doi: 10.3390/antiox9080752.
 20. *Tinti F, Lai S, Noce A, Rotondi S, Marrone G, Mazzaferro S, et al*. Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. *Life (Basel)*. 2021;11(5):419. doi: 10.3390/life11050419.
 21. *Nowak KL, Chonchol M*. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial*. 2018;31(4):388-397. doi: 10.1111/sdi.12686.
 22. *Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P*. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii35-iii40. doi: 10.1093/ndt/gfy175.
 23. *Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E*. FGF23 and PTH--double agents at the heart of CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1715-20. doi: 10.1093/ndt/gfs050.
 24. *Kritchevsky SB, Toozé JA, Neiberg RH, Schwartz GG, Hausman DB, Johnson MA, et al; Health ABC Study*. 25-Hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in black and white older adults: the health ABC study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4156-65. doi: 10.1210/jc.2012-1551.
 25. *van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, et al*. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E638-45. doi: 10.1210/jc.2012-4007.
 26. *Shindo M, Lee JA, Lubitz CC, McCoy KL, Orloff LA, Tufano RP, et al*. The Changing Landscape of Primary, Secondary, and Tertiary Hyperparathyroidism: Highlights from the American College of Surgeons Panel, "What's New for the Surgeon Caring for Patients with Hyperparathyroidism". *J Am Coll Surg*. 2016 Jun;222(6):1240-50. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.024.
 27. *Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M*. Fractures in patients with CKD--diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int*. 2017;92(6):1343-1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.021.
 28. *Xu Y, Evans M, Soro M, Barany P, Carrero JJ*. Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2021 Jan 20;14(10):2213-2220. doi: 10.1093/ckj/sfab006.
 29. *Yamada S, Tsuruya K, Kitazono T, Nakano T*. Emerging cross-talks between chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) and malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS) in patients receiving dialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Mar 30. doi: 10.1007/s10157-022-02216-x.
 30. *Cheng SP, Liu CL, Liu TP, Hsu YC, Lee JJ*. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:709024. doi: 10.1155/2014/709024.
 31. *Christensen MH, Dankel SN, Nordbø Y, Varhaug JE, Almås B, Lien EA, Mellgren G*. Primary hyperparathyroidism influences the expression of inflammatory and metabolic genes in adipose tissue. *PLoS One*. 2011;6(6):e20481. doi: 10.1371/journal.pone.0020481.
 32. *Lütfioğlu M, Sakallioğlu U, Sakallioğlu EE, Diraman E, Ciftçi G, Tutkun F*. Dietary-induced hyperparathyroidism affects serum and gingival pro-inflammatory cytokine levels in rats. *J Periodontol*. 2010;81(1):150-7. doi: 10.1902/jop.2009.090353.
 33. *Alakuş H, Göksu M*. Does Parathyroidectomy Affect the Neutrophil/Lymphocyte Ratio, a Systemic Inflammatory Marker?. *Cureus*. 2021;13(3):e13708. doi:10.7759/cureus.13708.

34. *Qin Z, Yang Q, Liao R, Su B.* The Association Between Dietary Inflammatory Index and Parathyroid Hormone in Adults With/Without Chronic Kidney Disease. *Front Nutr.* 2021;8:688369. doi: 10.3389/fnut.2021.688369.
35. *Mao J, Wang M, Ni L, Gong W, Jiang X, Zhang Q, Zhang M, et al.* Local NF- κ B Activation Promotes Parathyroid Hormone Synthesis and Secretion in Uremic Patients. *Endocrinology.* 2021;162(7):bqab084. doi: 10.1210/endo/bqab084.
36. *Angeletti RH, D'Amico T, Ashok S, Russell J.* The chemokine interleukin-8 regulates parathyroid secretion. *J Bone Miner Res.* 1998;13(8):1232-7. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.8.1232.
37. *Hendy GN, Canaff L.* Calcium-Sensing Receptor Gene: Regulation of Expression. *Front Physiol.* 2016;7:394. doi:10.3389/fphys.2016.00394.
38. *Jaqueto M, Delfino VD, Bortolasci CC, Barbosa DS, Morimoto HK, Frange RF, et al.* Are PTH levels related to oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease patients on hemodialysis? *J Bras Nefrol.* 2016;38(3):288-295. doi: 10.5935/0101-2800.20160045.
39. *Nasri H, Kheiri S.* Effects of diabetes mellitus, age, and duration of dialysis on parathormone in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(4):608-13.
40. *Murakami R, Murakami S, Tsushima R, Ueda C, Mikami K, Ebina T, et al.* Glycaemic control and serum intact parathyroid hormone levels in diabetic patients on haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):315-20. doi: 10.1093/ndt/gfm639.
41. *Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al.* The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50-59. doi:10.15420/ecr.2018.33.1.
42. *Riehle C, Bauersachs J.* Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Entzündungsmechanismen bei Herzinsuffizienz. Herz.* 2019;44(2):96-106. doi:10.1007/s00059-019-4785-8.
43. *Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Jr.* Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 24;75(11):1324-1340. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.014.