

Роль интерлейкина 6 в развитии кардиоваскулярной патологии

Е.Л. Насонов^{1,2}, О.А. Фомичева³, А.А. Баранов⁴, Т.В. Попкова¹, М.Ю. Самсонов⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России 121552, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Чазова, 15а
⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
⁵АО «Р-Фарм» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 111, корп. 1

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1, building 6

³National Medical Research Center

Хотя роль воспаления в развитии атеросклеротического поражения сосудов как ведущей формы органной патологии при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) обсуждается уже более 100 лет, только в течение последних 30 лет «воспалительная» теория атеросклероза стала рассматриваться как одно из важнейших направлений фундаментальных и клинических исследований в кардиологии и других разделах биологии и медицины. По современным представлениям, хроническое субклиническое (low grade) воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией врожденного и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса, связанного с ССЗ. Фундаментальный вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлек внимание к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза при ССЗ и ревматоидного артрита, а в дальнейшем — и других системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). В спектре многочисленных медиаторов воспаления и «иммунных» клеток, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза как при ССЗ, так и при ИВРЗ, центральное место занимают такие «провоспалительные» цитокины, как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , а также ИЛ-17 и интерферон типа I, тесно взаимодействующие в рамках «цитокиновой сети». В качестве перспективной терапевтической «мишени» особое внимание привлекает ИЛ-6, занимающий центральное место в развитии многих ИВРЗ, с одной стороны, и ССЗ, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов (ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, болезнь периферических артерий, ишемический инсульт, сердечная недостаточность и другие) — с другой. Особо важное значение имеет тот факт, что гиперпродукция ИЛ-6 играет важную роль в развитии широкого спектра кардиометаболических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, ожирение, хроническую болезнь почек, метаболически ассоциированной жировой болезни печени, ассоциирующихся с развитием атеросклеротического поражения сосудов. Получены данные, свидетельствующие о важном клиническом значении ИЛ-6 для прогнозирования риска преждевременной летальности и других сердечно-сосудистых осложнений как в общей популяции условно «здоровых» людей, так и у больных с различными проявлениями и формами ССЗ. В настоящее время разработано несколько генно-инженерных биологических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела, специфичные в отношении как рецепторов ИЛ-6, так и самого ИЛ-6. Недавно инициировано несколько рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности новых моноклональных антител к ИЛ-6: зилтивекимаб (Ziltivekimab), клазакизумаб (Clazakizumab), Пасибекитуг (TOUR006) у пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, в том числе страдающих хронической болезнью почек. В статье будут рассмотрены новые данные, касающиеся патогенетического и клинического значения ИЛ-6, и перспективы ингибирования ИЛ-6 в качестве компонента противовоспалительной терапии ССЗ.

Ключевые слова: воспаление, заболевания сердечно-сосудистой системы, атеросклероз, интерлейкин 6, ингибиторы интерлейкина 6

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Фомичева ОА, Баранов АА, Попкова ТВ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 6 в развитии кардиоваскулярной патологии. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(4):335–357.

THE ROLE OF INTERLEUKIN 6 IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Olga A. Fomicheva³, Andrey A. Baranov⁴, Tatiana V. Popkova¹, Mikhail Yu. Samsonov⁵

Although the role of inflammation in the development of atherosclerotic vascular lesions, as the leading form of organ pathology in the cardiovascular diseases (CVD), has been discussed for more than 100 years, only in the last 30 years has the “inflammatory” theory of atherosclerosis begun to be considered as one of the most important areas of fundamental and clinical research in cardiology and other areas of biology and medicine. According to modern concepts, chronic low-grade inflammation, the development of which is associated with uncontrolled activation of innate and acquired immunity, plays a fundamental role at all stages of the progression of the atherosclerotic process associated with CVD. The fundamental contribution of inflammation to the development of atherosclerotic vascular lesions has drawn attention to the similarity of the mechanisms of immunopathogenesis of atherosclerosis in CVD and rheumatoid arthritis, and subsequently other systemic immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs). In the spectrum of numerous inflammatory mediators and “immune” cells involved in the immunopathogenesis of atherosclerosis in both CVD and IMIRD, the central place is occupied by “pro-inflammatory” cytokines such as interleukin (IL) 1, IL-6, tumor necrosis factor α , as well as IL-17 and interferon type I, which closely interact within the “cytokine network”. IL-6, which occupies a central place in the development of many IMIDs, on the one hand, and CVDs associated with atherosclerotic vascular lesions, on the other hand, is attracting special attention as a promising therapeutic “target”: coronary heart disease, acute coronary syndrome, peripheral arterial disease, ischemic stroke, heart failure, and others. Of particular importance is the fact that hyperproduction of IL-6 plays a significant role in the development of a wide range of cardiometabolic diseases, including type 2 diabetes mellitus, obesity, chronic kidney disease, metabolically associated fatty liver disease, associated with the development of atherosclerotic vascular lesions. Data were obtained indicating the important clinical significance of IL-6 for predicting the risk of premature mortality and other cardiovascular complications both in the general population of conditionally “healthy” people and in patients with various manifestations and forms of CVD. Several biologics, which are monoclonal antibodies specific for both IL-6R and IL-6 itself, have been developed. Several randomized clinical trials have recently been initiated to study the efficacy and safety of new anti-IL-6 mAbs: ziltivekimab, clazakizumab, and Pacibekitug (TOUR006) in patients with coronary artery disease, heart failure, and chronic kidney disease. The article will review

for Cardiology
named after academician
Yevgeniy Chazov
121552, Russian
Federation,
Moscow, Akademika
Chazova str., 15A
4Yaroslavl State
Medical University
150000, Russian
Federation, Yaroslavl,
Revolutsionnaya str., 5
5JSC R-Pharm
119421, Russian
Federation, Moscow,
Leninsky avenue, 111,
korpus 1

Контакты: Насонов
Евгений Львович,
nasonov@irramn.ru
Contacts:
Evgeny Nasonov,
nasonov@irramn.ru

Поступила 22.06.2026
Принята 30.06.2026

new data regarding the pathogenetic and clinical significance of IL-6 and the prospects for IL-6 inhibition as a component of anti-inflammatory therapy for CVD.

Key words: inflammation, diseases of the cardiovascular system, atherosclerosis, interleukin 6, interleukin 6 inhibitors
For citation: Nasonov EL, Fomicheva OA, Baranov AA, Popkova TV, Samsonov MYu. The role of interleukin 6 in the development of cardiovascular pathology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(4):335–357 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-335-357

1. Введение

Хотя роль воспаления в развитии атеросклеротического поражения сосудов как ведущей формы органной патологии при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) обсуждается уже более 100 лет (Virchow, 1856; Аничков, 1913) [1], только в течение последних 30 лет «воспалительная» теория атеросклероза стала рассматриваться как одно из важнейших направлений фундаментальных и клинических исследований в кардиологии и других разделах биологии и медицины [2–6]. В настоящее время в PubMed включено более 30 000 ссылок на статьи, посвященных проблемам воспаления и атеросклероза, а на научные исследования этого направления Национальные институты здоровья США (NIH, National Institutes of Health) выделили около 13 000 исследовательских грантов на сумму более 3 млрд долларов.

Крупный вклад в развитие учения об иммунновоспалительной природе атеросклероза внесли пионерские исследования, выполненные под руководством Р. Libby [3, 6], установивших, что развитие атеросклероза ассоциируется с «провоспалительной» реакцией клеток сосудистой стенки, проявляющейся синтезом цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 1 и ИЛ-6 [7]. Позднее была открыта фундаментальная роль цитозольного белка NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) — инфламмосомы, активация которой кристаллами холестерина (ХС) индуцирует синтез ИЛ-1, регулирующего продукцию других «провоспалительных» и «проатерогенных» цитокинов ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α [8]. Трансляция фундаментальных исследований в клиническую практику позволила установить снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), на фоне нейтрализации ИЛ-1 β моноклональными антителами (мАТ) к этому цитокину (исследование CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study)) [9–11] и приема колхицина, механизм действия которого связан с ингибированием активации NLRP3-инфламмосомы [12, 13].

По современным представлениям, хроническое субклиническое (low-grade) воспаление, играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса, связанного с ССЗ: дисфунк-

ция сосудистого эндотелия; индукция апоптоза эндотелиальных клеток (ЭК); синтез и модификация липидов, включая липопротеин низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеин (а) (Лп(а)); образование «пенистых» клеток; разрыв атеросклеротической бляшки; развитие атеротромбоза [6]. О воспалительной природе атеросклероза свидетельствует множество фактов, к основным из которых относятся инфильтрация иммунными клетками атеросклеротической бляшки, системная и локальная гиперпродукция широкого спектра медиаторов, участвующих в развитии воспаления (цитокины, хемокины и многие другие), увеличение сывороточной концентрации «воспалительных» биомаркеров, в первую очередь «высокочувствительного» С-реактивного белка (вЧСРБ) и ИЛ-6, коррелирующее с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и развитием кардиоваскулярных осложнений независимо от концентрации липидов в сыворотке крови [14, 15].

Фундаментальный вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлек внимание к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза при ССЗ и ревматоидном артрите (РА), а в дальнейшем — при других системных иммунновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) [16–20]. По данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, у пациентов с ИВРЗ существенно повышен риск развития ССЗ, связанных с атеросклерозом, и других форм сердечно-сосудистой патологии [20–22].

В спектре многочисленных медиаторов воспаления и «иммунных» клеток, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза как ССЗ, так и ИВРЗ, центральное место занимают такие «провоспалительные» цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α [6, 23–24], а также ИЛ-17 [25, 26] и интерферон типа I [27], тесно взаимодействующие в рамках «цитокиновой сети». В качестве перспективной терапевтической «мишени» особое внимание привлекает ИЛ-6, занимающий центральное место в развитии, с одной стороны, многих ИВРЗ [28–32], и с другой — ССЗ, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов [14, 33–35]: ишемической болезни сердца (ИБС), острого коронарного синдрома (ОКС), болезни периферических артерий (БПА), ишемического инсульта (ИИ), сердечной недостаточности

(СН) [36, 37], артериальной (АГ) [38] и легочной гипертензии (ЛГ) [39], нарушения ритма сердца [40], а также аневризмы и диссекции аорты, дилатационной кардиомиопатии, миокардита, кальцификации сосудов [41, 42]. Особо важное значение имеет тот факт, что гиперпродукция ИЛ-6 играет важную роль в развитии широкого спектра метаболических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа (СД2), ожирения, метаболически ассоциированной жировой болезни печени, а также хронической болезни почек (ХБП), непосредственно патогенетически связанных с развитием ССЗ [43].

2. Молекулярно-биологическая характеристика интерлейкина 6

ИЛ-6 — белок (молекулярная масса 26 kDa), который состоит из 184 аминокислот с двумя N-гликозилированными участками и четырьмя цистеиновыми остатками [29, 44]. Биологические эффекты и молекулярные механизмы действия ИЛ-6, который функционирует как плейотропный аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных «нормальных» и патологических биологических процессов (развитие всех форм острого и хронического воспаления, координация врожденного и приобретенного иммунитета, метаболизм, нейродегенерация, онкогенез и др.), определяются его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию различных «иммунных» и «неиммунных» клеток организма человека. В случае синтеза ИЛ-6 клетками мышечной ткани (например, под влиянием физических упражнений) ИЛ-6 рассматривается как миокин; при синтезе клетками жировой ткани (например, при ожирении) — как адипоцитокин. Экспрессия ИЛ-6 и синтез преимущественно миелоидными клетками регулируются различными факторами транскрипции (nuclear factor

карпа В и др.), которые активируются провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-17 и др.), патогенами, распознающими Толл-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptor), и контролируются микроРНК, РНК-связывающими белками (Roquin, Arid5a), РНКазой (Regnase-1) и факторами регуляции циркадных ритмов. Физиологическая концентрация ИЛ-6 очень низкая (1–5 пг/мл), но на фоне воспалительных заболеваний (РА и другие) или инфекции (сепсис, COVID-19) быстро увеличивается до 1000 мкг/мл. Многообразные (в определенной степени уникальные) биологические эффекты ИЛ-6 определяются несколькими механизмами (рис. 1). Во-первых, для передачи внутриклеточного сигнала ИЛ-6 сперва должен связаться с α -цепью гетеродимерного ИЛ-6 рецептора (Р) (CD126, молекулярная масса 80 kDa), образуя комплекс, ассоциирующийся с сигнальным корецептором, представляющим собой трансмембранный белок gp130 (130 kDa glycoprotein; ИЛ-6Р β). Во-вторых, ИЛ-6Р α экспрессируется на мембранах ограниченного числа клеток (гепатоциты, нейтрофилы, моноциты, адипоциты, миоциты и некоторые популяции лимфоцитов), в то время как gp130 присутствует на мембранах подавляющего большинства клеток организма человека. ИЛ-6 обладает высокой афинностью к ИЛ-6Р α и связывается с gp130 только в составе комплекса ИЛ-6 — ИЛ-6Р α . Существование ИЛ-6Р как в трансмембранной (мИЛ-6Р), так и в растворимой (р) форме (рИЛ-6Р) определяет три основные формы сигнализации ИЛ-6: классическая сигнализация (*classical signaling*), транс-сигнализация (*trans-signalling*) и транс-презентация (*trans-presentation*) или кластерная сигнализация. Классическая сигнализация опосредуется связыванием ИЛ-6 с мИЛ-6Р, а транс-сигнализация — формированием комплекса ИЛ-6 с рИЛ-6Р, индуцирующего активацию клеток, экспрессирующих gp130 в отсутствие мИЛ-6Р. Суть транс-презентации заключается в том, что ИЛ-6 связывается с ИЛ-6Р α на мембране специализированных

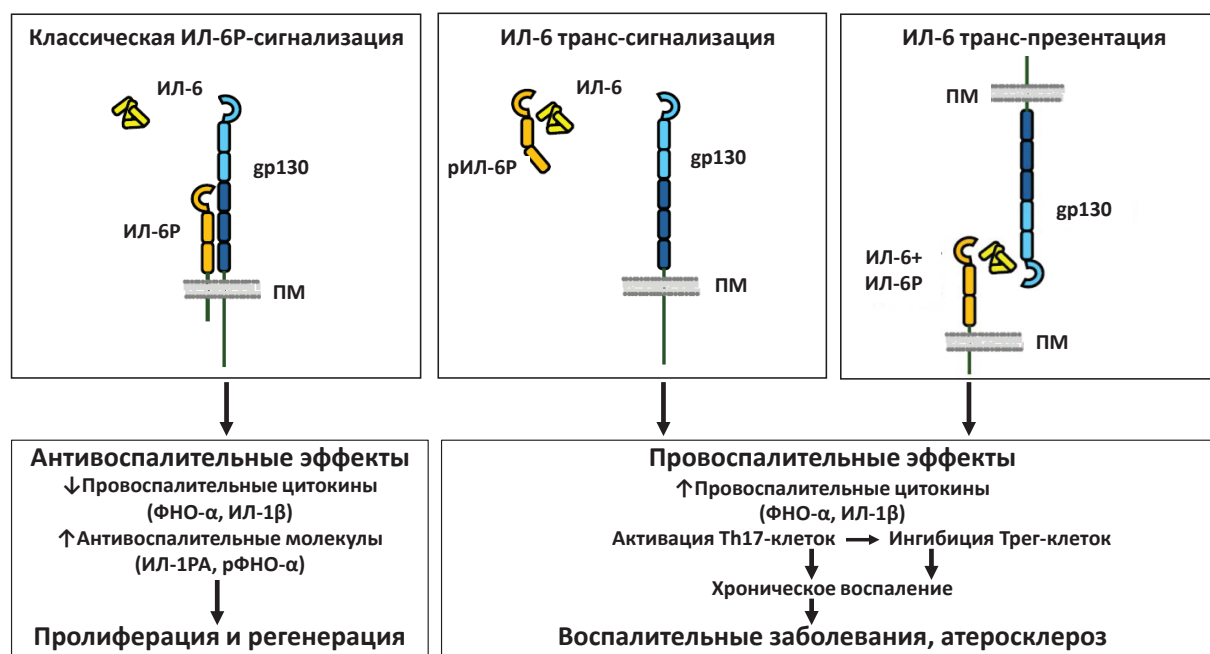


Рис. 1. Сигнализация интерлейкина 6 (ИЛ-6): ИЛ-6Р — рецептор интерлейкина 6; ПМ — мембрана; рИЛ-6Р — растворимая форма рецептора интерлейкина 6; ФНО- α — фактор некроза опухоли α ; рФНО- α — рецептор фактора некроза опухоли α ; Th17 — Т-хелперы 17 (T helpers 17); Трег — Т-регуляторные клетки

дендритных клеток и «презентируется» гомодимеру gp130, экспрессирующемуся на поверхности близко расположенных Т-клеток. Полагают, что этот механизм определяет участие ИЛ-6 (наряду с ИЛ-23) в формировании «патогенной» субпопуляции Th17-клеток. Все пути ИЛ-6-опосредуемой сигнализации индуцируют активацию JAK (Janus family tyrosine kinase) – STAT1 (signal transducers and activators of transcription 1) и STAT3, а также PI3K (phosphoinositide 3 kinase), MAPK (mitogen-activated protein kinase), AMPK (AMP-activated protein kinase), регулирующих синтез широкого спектра биологически активных медиаторов. Поскольку pИЛ-6Р образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого Zn^{2+} -металлопротеиназой ADAM-17/10 (a disintegrin and metalloproteinase domain), и в меньшей степени – за счет альтернативного сплайсинга информационной РНК гена ИЛ-6, активирующейся в ответ на воспалительные и инфекционные стимулы, полагают, что транс-сигнализация (и транс-презентация) вовлечены в развитие «провоспалительных» эффектов ИЛ-6, в то время как классическая сигнализация в большей степени участвует в физиологической регуляции гомеостаза (подавляет развитие воспаления, стимулирует пролиферацию и подавляет апоптоз эпителиальных клеток и, вероятно, кардиомиоцитов). Таким образом, в контексте патологии человека ИЛ-6 обладает не только «провоспалительными», но и «антивоспалительными» эффектами.

В настоящее время разработано несколько генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой МАТ, специфичные в отношении как ИЛ-6Р, так и самого ИЛ-6. Наиболее хорошо охарактеризованными из них являются тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные МАТ к ИЛ-6Р [45], сарилумаб (САР) (Sarilumab, Kevzara) – человеческие МАТ к ИЛ-6Р [46], нетакимаб (БИОКАД, Россия) [47]. МАТ, блокирующие активность

самого ИЛ-6, включают человеческие МАТ сирукумаб (sirukumab) [48] и гуманизированные МАТ клазакизумаб (clazakizumab) [48]. Особое внимание привлекают гуманизированные МАТ к ИЛ-6 – олокизумаб (ОКЗ), разработанный российской компанией «Р-ФАРМ» в рамках лицензионного соглашения с UCB Pharma (Бельгия) [49, 50]. Формально к ингибиторам ИЛ-6 относят класс химических синтезированных низкомолекулярных препаратов, блокирующих JAK-зависимую сигнализацию ИЛ-6 [51]. Основными показаниями для назначения МАТ к ИЛ-6Р (тоцилизумаб) являются болезнь Кастлемана, РА, гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, заболевания спектра оптикомиелита, системная склеродермия с интерстициальным заболеванием легких, синдром высвобождения цитокинов, а при широком круге ИВРЗ ингибиторы ИЛ-6 применяются по незарегистрированным показаниям (off-label) и проходят рандомизированные клинические исследования (РКИ) [52]. В настоящее время инициировано несколько РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности МАТ к ИЛ-6: зилтивекимаб (Ziltivekimab) [53–56], клазакизумаб (Clazakizumab) [57], Pacibekitug (TOUR006) [58], – у пациентов с ИБС, СН, в том числе страдающих ХБП.

3. Патогенетическое значение интерлейкина 6 в развитии атеросклеротического поражения сосудов и сердечной недостаточности

Механизмы, определяющие патогенетического значения ИЛ-6 в развитии кардиоваскулярной патологии, суммированы в серии обзоров [14, 34, 41, 42, 59–61]. К ним относятся активация и дисфункция сосудистых ЭК, проявляющаяся экспрессией клеточных молекул адгезии и синтезом фактора роста эндотелия сосудов; усиление



Рис. 2. Роль интерлейкина 6 (ИЛ-6) в развитии атеросклероза: основные патогенетические механизмы: ИЛ-6Р – рецептор интерлейкина 6; РА – ревматоидный артрит; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ХБМ – хроническая болезнь почек; СРБ – С-реактивный белок; ТАР – трансмембранный белок (transmembrane protein); ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ММП – матриксная металлопротеиназа; ЛНП – липопротеины низкой плотности; Лп(а) – аполипопротеин (а); ЭК – эндотелиальные клетки; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста

поглощения окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) макрофагами (формирование пенистых клеток); пролиферация и миграция гладкомышечных клеток сосудов; секреция внеклеточных матриксных белков (образование атеросклеротических бляшек); дестабилизация бляшки, связанная с воспалением и нарушением синтеза коллагена; гиперактивация тромбоцитов (опосредуется JAK2-зависимой стимуляцией синтеза гликопротеина VI) и экспрессия тканевого фактора, участвующего в развитии тромбовоспаления; нарушение сократимости миокарда (модуляция Ca^{2+} -АТФазы активности саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов, усиление экспрессии индуцируемой формы оксида азота); отрицательный инотропный эффект; гипертрофия кардиомиоцитов; повреждение микрососудов и фиброз миокарда (рис. 2).

Увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с развитием АГ и может реализовываться за счет различных механизмов, частично перекрещивающихся с механизмами атерогенеза: дисфункция и ремоделирование эндотелия сосудов (нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации как следствие снижения биодоступности NO и сосудистой проницаемости); потеря барьерной функции ЭК; активация системы РААС (ренин – ангиотензин – альдостерон) и симпатической нервной системы; прямое действие на почечные натриевые каналы; синтез супероксидных анионов. Примечательно, что применение спиронолактонов приводит к снижению концентрации ИЛ-6. При изучении экспериментальных моделей гипертензии было показано, что генетическая делеция (ИЛ-6 knockout мыши) и нейтрализация ИЛ-6 приводят к снижению артериально-го давления [38].

3.1. Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом

Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential) рассматривается как связанное с пожилым возрастом патологическое состояние, при котором стволовые клетки крови приобретают соматические мутации (часто в генах *TET2*, *JAK-2*, *DNMT3A*, *ASXL1*), ассоциированные с высоким риском развития гематологических новообразований (лейкозов) и сердечно-сосудистых заболеваний [62–64]. Установлено, что мутация *TET2* (ten-eleven translocation-2) ассоциируется с активацией инфламмасы NLRP3, приводящей к увеличению синтеза ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, а мутация *JAK-2* – с формированием прокоагулянтных нейтрофильных внеклеточных ловушек и активацией инфламмасы AIM2 (absent in melanoma 2). Полагают, что ИЛ-6 обеспечивает взаимосвязи между хроническим воспалением и CHIP, в первую очередь, связанную с мутациями генов

TET2 и *JAK-2* [65, 66], а также с эпигенетическим перепрограммированием миелоидных клеток, индуцированным метаболическими заболеваниями (ожирение, СД2).

3.2. Метаболизм липидов

ИЛ-6 играет важную роль в метаболизме липидов [67]. Особое внимание привлекает участие ИЛ-6 в регуляции синтеза Лп(а) [68], увеличение концентрации которого рассматривается как важный фактор риска атеросклеротического поражения сосудов [69]. Напомним, что уровень Лп(а) регулируется геном *LPA*, в промоторной области которого локализованы элементы ответа (response element) на ИЛ-6, который участвует в регуляции синтеза Лп(а) [68]. Данные транскриптомного исследования биоптатов печени свидетельствуют о тесной связи экспрессии генов *LPA* и *ИЛ-6*, а ингибитор ИЛ-6Р (ТЦЗ) подавляет ИЛ-6-индуцированную экспрессию *LPA* в гепатоцитах. У пациентов с ССЗ отмечена корреляция между концентрацией ИЛ-6 и Лп(а) [70].

3.3. Атеротромбоз

Атеротромбоз – важнейший механизм развития осложнений атеросклероза, таких как ОКС, ИИ и кардиогенный шок [18, 34, 71, 72]. ИЛ-6 принимает участие в развитии атеротромбоза за счет различных механизмов: индукция прокоагулянтной активности ЭК, усиление взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой, стимуляция тромбопоэза и синтеза широкого спектра молекул, обладающих прокоагулянтной активностью (фактор фон Виллебранда, тканевой фактор, фактор VIII, фибриноген, ингибитор активатора плазминогена 1, Лп(а)).

4. Клиническое значение определения концентрации интерлейкина 6 в сыворотке крови

Данные, касающиеся связи между увеличением концентрации ИЛ-6 в сыворотке и риском развития связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых осложнений – основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE, major adverse cardiovascular events): инсульт, заболевания периферических артерий (ЗПА), формирование бляшек в сонных артериях (табл. 1), СН (табл. 2), кардиогенный шок (табл. 3), – свидетельствуют о важном клиническом значении определения этого сывороточного биомаркера для прогнозирования риска преждевременной летальности и широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений как в общей популяции условно «здоровых» людей, так и у больных с различными проявлениями и формами ССЗ [33, 34, 36, 71].

Таблица 1. Ассоциация концентрации интерлейкина 6 в сыворотке с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
Сердечно-сосудистая летальность		
Patterson C.C. et al. [73]	Проспективное, когортное (CaPs) $n=2171$ (общая популяция) Длительность 15,4 года	Базальный уровень ИЛ-6 (пг/мл): • выжившие – 1,86; • умершие – 2,65; • общая летальность – 2,72; • HR=1,24 (95% ДИ: 1,08–1,43)
Fanola C.L. et al. [74]	РКИ (SOLID-TIMI 52) $n=4939$ (ОКС) Длительность 2,51 года	HR=2,13 (95% ДИ: 1,35–3,36; Q4 против Q1)

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
Held C. et al. [75]	РКИ (STABILITY) n=14611 (стабильная ИБС) Длительность 3,7 года	HR=2,15 (95% ДИ: 1,53–3,04; Q4 против Q1)
Li H. et al. [76]	Метаанализ n=9087 (общая популяция) Длительность 3–15,3 года	HR=1,69 (95% ДИ: 1,27–2,25; высокий Q против низкого Q)
Singh-Manoux A. et al. [77]	Проспективное, когортное (когорта Whitehall) n=6545 (общая популяция) Длительность 16,7 года	HR=1,19 (95% ДИ: 1,02–1,39; на каждое SD)
Kälsch A.I. et al. [78]	Проспективное, когортное (когорта LURIC) n=3134 (ИБС) Длительность 16,7 года	HR=1,18 (95% ДИ: 1,07–1,31; на каждое SD)
Gager G.M. et al. [79]	Проспективное, когортное n=322 (ОКС) Длительность 6 лет	Базальный уровень ИЛ-6 (пг/мл): • низкий – 1,8; • высокий – 16,6. HR=8,60 (95% ДИ: 1,07–69,32; концентрация ИЛ-6 ≥3,3 пг/мл против <3,3 пг/мл)
Li H. et al. [80]	Метаанализ n=30289 (ОКС) Длительность 0,5–6,3 года	RR=1,55 (95% ДИ: 1,06–2,28)
Perez A.L. et al. [81]	РКИ (ASCENDS) n=885 (острая СН) Длительность 0,5 лет	HR=3,23 (95% ДИ: 1,18–8,86; T3 против T1)
Chen Z. et al. [82]	Метаанализ n=8370 (гемодиализ) Длительность: нет данных	HR=1,55 (95% ДИ: 1,20–1,90)
Ferreira J.P. et al. [83]	Проспективное, когортное (MESA) n=6614 (общая популяция) Длительность 14 лет	HR=1,88 (95% ДИ: 1,43–2,47; концентрация ИЛ-6 ≥1,2 пг/мл против <1,2 пг/мл)
Khan M.S. et al. [84]	Проспективное, когортное (MESA) n=6622 (общая популяция) Длительность 14 лет	HR=1,55 (95% ДИ: 1,05–2,30; T3 против T1)
Markousis-Mavrogenis G. et al. [85]	Проспективное, когортное (BIOSTAT-CHF) n=2329 (СН) Длительность 1,75 года	HR=1,16 (95% ДИ: 1,09–1,24; на каждое удвоение концентрации ИЛ-6)
Defilippi C.R. et al. [86]	РКИ (VICTORIA) n=4652 (СН) Длительность: нет данных	HR=1,12 (95% ДИ: 1,04–1,21; на каждое 1–SD концентрации ИЛ-6)
Mooney L. et al. [87]	Проспективное, когортное n=286 (СНсФВ) Длительность 3,2 года	HR=1,40 (95% ДИ: 1,10–1,77; 1–log прирост концентрации ИЛ-6)
Batra G. et al. [88]	РКИ (STABILITY) n=14611 (ИБС и ХБП) Длительность 3,7 года	Базальный уровень ИЛ-6 (пг/мл): • стадия 1 ХБП – 1,9; • стадия 2 ХБП – 2,0; • стадия 3 ХБП – 2,5. HR, концентрация ИЛ-6 ≥2,0 пг/мл против <2,0 пг/мл: • стадия 1 ХБП HR=1,54 (95% ДИ: 0,99–2,40); • стадия 2 ХБП HR=2,17 (95% ДИ: 1,69–2,79); • стадия 3 ≥3а ХБП HR=2,24 (95% ДИ: 1,60–3,12).
Серьезные сердечно-сосудистые осложнения (MACE)		
Spoto B. et al. [89]	Проспективное, когортное n=755 (ХБП) Длительность 2,6 года	HR=1,66 (95% ДИ: 1,11–2,49; концентрация ИЛ-6 ≥2,5 пг/мл против <2,5 пг/мл)
Fanola C.L. et al. [74]	РКИ (SOLID-TIMI) n=4939 (ОКС) Длительность 2,5 года	HR=1,57 (95% ДИ: 1,22–2,03; Q4 против Q1)
Held C. et al. [75]	РКИ (STABILITY) n=4939 (стабильная ИБС) Длительность 3,7 года	HR=1,59 (95% ДИ: 1,29–1,97; Q4 против Q1)
Pareek M. et al. [90]	Проспективное, когортное (Malmo Preventive Project) n=1324 (общая популяция) Длительность 8,6 года	HR=1,13 (95% ДИ: 1,02–1,25; на каждое 1–SD)

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
Kristono G.A. et al. [91]	Проспективное, когортное $n=317$ (острый ИМ) Длительность 1 год	OR=2,18 (95% ДИ: 1,06–4,50; концентрация ИЛ-6 >3,11 мг/мл против ≤3,11 мг/мл)
Ridker P.M. et al. [92]	РПКИ (CIRT) $n=4168$ (ИБС, СД2, МетС) Длительность <5 лет	HR=1,23 (95% ДИ: 1,10–1,38; на квартиль концентрации ИЛ-6)
Batra G. et al. [88]	РКИ (STABILITY) $n=14611$ (ИБС и ХБП) Длительность 3,7 года	HR, концентрация ИЛ-6 ≥2,0 пг/мл против <2,0 пг/мл: • стадия 1 ХБП HR=1,35 (95% ДИ: 1,02–1,78); • стадия 2 ХБП HR=1,57 (95% ДИ 1,35–1,83); • стадия ≥3а ХБП HR=1,60 (95% ДИ: 1,28–1,99)
Li H. et al. [80]	Метаанализ $n=30289$ (ОКС) Длительность 0,3–6,3 года	HR=1,29 (95% ДИ: 1,12–1,48)
Barrows I.R. et al. [93]	Проспективное, когортное (CRIC) $n=3031$ Длительность 10 лет	HR=1,43 (95% ДИ: 1,36–1,51; на 1 квантиль увеличения концентрации ИЛ-6)
Ferencik M. et al. [94]	РКИ (PROMISE) $n=1796$ (ХБП) Длительность 2,1 года	HR=1,92 (95% ДИ: 1,09–3,39; концентрация ИЛ-6 >1,8 пг/мл против ≤1,8 пг/мл)
Koshino A. et al. [95]	РКИ (CANVAS) $n=3503$ (СД2, маркеры СС риска) Длительность 1 год	HR=1,14 (95% ДИ: 1,04–1,24; на каждое удвоение концентрации ИЛ-6)
Jia X. et al. [96]	Проспективное, когортное (ARIC) $n=5672$ (общая популяция) Длительность 7,2 года	HR=1,57 (95% ДИ: 1,44–1,72; на увеличение 1–log ИЛ-6)
McCabe J.J. et al. [97]	Метаанализ $n=8420$ (ИИ, ТИА) Длительность 0,25–10,8 года	RR=1,35 (95% ДИ: 1,09–1,67; Q4 против Q1)
Dirjayanto V.J. et al. [98]	Проспективное, когортное (ICON1) $n=8420$ (ОКС без сегмента ST) Длительность 5 лет	HR=1,52 (95% ДИ: 0,99–2,34)
Ferreira J.P. et al. [83]	Проспективное, когортное (MESA) $n=6614$ (общая популяция) Длительность 14 лет	HR=1,44 (95% ДИ: 1,25–1,64; концентрация ИЛ-6 ≥1,2 пг/мл против <1,2 пг/мл)
Li B. et al. [99]	Проспективное, когортное $n=290$ (стеноз сонных артерий) Длительность 2 года	Базальный уровень ИЛ-6 (пг/мл): • нет MACE – 3,36; • MACE – 5,07. MACE HR=1,27 (95% ДИ: 1,12–1,64)
Другие коронарные осложнения		
Kaptoge S. et al. [100]	Метаанализ $n=7982$ (общая популяция) Длительность 3,7–13,4 года	Нефатальный ИМ и летальность от ИБС: • RR=1,25 (95% ДИ: 1,19–1,32; на 1–SD прироста ИЛ-6)
Held C. et al. [75]	РКИ (STABILITY) $n=14611$ (стабильная ИБС) Длительность 3,7 года	ИМ: • HR=1,55 (95% ДИ: 1,16–2,09; Q4 против Q1)
Ridker P.M. et al. [92]	РКИ (CIRT) $n=4168$ (ИБС, СД2, МетС) Длительность <5 лет	ИМ: • HR=1,20 (95% ДИ: 1,04–1,38; на квартиль ИЛ-6)
Batra G. et al. [88]	РКИ (STABILITY) $n=14611$ (ИБС и ХБП) Длительность 3,7 года	HR, концентрация ИМ ≥2,0 пг/мл против <2,0 пг/мл: • стадия 1 ХБП HR=1,37 (95% ДИ: 0,94–1,99); • стадия 2 ХБП HR=1,39 (95% ДИ: 1,12–1,72); • стадия ≥3а ХБП HR=1,26 (95% ДИ: 0,93–1,71)
Инсульт		
Jenny N.S. et al. [101]	Проспективное, когортное (REGARDS) $n=30237$ Длительность 5,4 года	Базальный уровень ИЛ-6 (пг/мл): • без инсульта – 3,7; • с инсультом – 4,4. HR=2,0 (95% ДИ: 1,2–3,1; Q4 против Q1)
Papadopoulos A. et al. [102]	Метаанализ $n=27411$ (9 исследований – общая популяция; 2 исследования ≥1 СС фактора риска) Длительность 12,4 года	Базальный уровень ИЛ-6 (пг/мл): • общая популяция – 1,0–4,5 • ≥1 СС фактора риска – 1,2–16,9. RR=1,19 (95% ДИ: 1,10–1,28; на 1–SD log увеличения ИЛ-6)

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
McCabe J.J. et al. [97]	Метаанализ n=8429 (ИИ, ТИА) Длительность 0,25–10,8 года	RR=1,33 (95% ДИ: 1,08–1,65; Q4 против Q1)
Li J. et al. [103]	Проспективное, когортное (CNSR-III) n=10472 (ИИ, ТИА) Длительность 1 год	HR=1,36 (95% ДИ: 1,13–1,64; Q4 против Q1)
Xu J. et al. [104]	Проспективное, когортное (CNSR-III) n=10472 (ИИ, ТИ) Длительность 1 год	HR=2,05 (95% ДИ: 1,32–3,19; концентрация ИЛ-6 $\geq 5,44$ пг/мл против $< 5,44$ пг/мл)
Held C. et al. [75]	РКИ (STABILITY) n=14611 (стабильная ИБС) Длительность 3,7 года	HR=1,17 (95% ДИ: 0,73–1,87; Q4 против Q1)
Ridker P.M. et al. [92]	РКИ (CIRT) n=4168 (ИБС, СД2, МетС) Длительность < 5 лет	HR=1,17 (95% ДИ: 0,90–1,53; на квартиль ИЛ-6)
Batra G. et al. [88]	РКИ (STABILITY) n=14611 (ИБС и ХБП) Длительность 3,7 года	Базальный уровень ИЛ-6 (пг/мл): • стадия 1 ХБП – 1,9; • стадия 2 ХБП – 2,0; • стадия ≥ 3 а ХБП – 2,5. HR, концентрация ИЛ-6 $\geq 2,0$ пг/мл против $< 2,0$ пг/мл: • стадия 1 ХБП HR=0,96 (95% ДИ: 0,47–1,95); • стадия 2 ХБП HR=1,39 (95% ДИ: 1,00–1,92); • стадия ≥ 3 а ХБП HR=1,49 (95% ДИ: 0,90–2,47)
Jia X. et al. [96]	Проспективное, когортное (ARIC) n=5672 (общая популяция) Длительность 7,2 года	HR=1,15 (95% ДИ: 0,93–1,43; на 1-log увеличения ИЛ-6)
Dirjayanto V.J. et al. [98]	Проспективное, когортное (ICON1) n=8420 (ОКС без сегмента ST) Длительность 5 лет	Инсульт/ТИА: • HR=0,58 (95% ДИ: 0,13–2,56)
McCabe J.J. et al. [105]	Метаанализ n=10148	Пациенты с атеросклерозом: • MACE RR=1,22 (95% ДИ: 1,08–1,37); • рецидивы инсульта RR=1,23 (95% ДИ: 1,08–1,41). Пациенты без атеросклероза: • MACE RR=1,97 (95% ДИ: 1,01–1,23)
McCabe J.J. et al. [106]	Метаанализ n=8420 (10 исследований)	• MACE, связанные с атеросклерозом крупных артерий RR=2,30 (95% ДИ: 1,21–4,36; $p=0,01$; Q4 против Q1); • MACE, связанные с неизвестными причинами RR=1,78 (95% ДИ: 1,19–2,66; $p=0,005$; Q4 против Q1); • MACE, связанные с окклюзией мелких сосудов RR=1,71 (95% ДИ: 0,99–2,96; $p=0,053$; Q4 против Q1) Ассоциации с инсультом, связанным с тромбозом или другими причинами, отсутствовали. Увеличение вЧРБ ассоциировалось только с рецидивирующими MACE, связанными с неизвестными причинами: RR=1,45 (95% ДИ: 1,04–2,03; $p=0,03$)
Jiang Y. et al. [107]	Проспективное n=305	• Риск инсульта возрастает на 8% (OR=1,08; 95% ДИ: 1,04–1,11; $p<0,001$). • При увеличении ИЛ-6 на 1 пг/мл OR=1,06 (95% ДИ: 1,02–1,10; $p=0,001$)
Arai S. et al. [108]	Проспективное n=655 Длительность наблюдения 1 год	Корреляция с неблагоприятными исходами после ИИ ($p<0,001$)
Болезнь периферических артерий		
McDermott M.M. et al. [109]	Проспективное, когортное (WALCS II) n=368 (ЗПА) Длительность 3 года	Более выраженное снижение 6MWT при увеличении уровня ИЛ-6: • низкий тертиль у $\geq 75\%$ (21,4 ft); • высокий тертиль у $\geq 75\%$ (76,8 ft; $p=0,013$)
Gremmels H. et al. [110]	Проспективное, когортное (JUVENTAS) n=256 (тяжелая ишемия конечностей) Длительность 5,6 года	Выживаемость без ампутации HR=1,35 (95% ДИ: 1,06–1,71; $p=0,01$)
Marinho L. et al. [111]	Проспективное, когортное (CIRT) n=4248 (ИБС, СД2, МетС) Длительность ≤ 5 лет	ЗПА: • HR=2,0 (Q4 против Q1)

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
Бляшки в сонных артериях (УЗИ)		
Okazaki S. et al. [112]	Проспективное, когортное (OSACA2) n=210 (CC3 или ≥1 ССФР: гипертензия, диабет, дислипидемия, курение) Длительность 9 лет	mmIMT прогрессирование β на 1 ДИ: 0,17
Eltoft A. et al. [113]	Случай-контроль (Tromso Study) n=703 (общая популяция)	Прогрессирование бляшек: • OR=1,44 (95% ДИ: 1,12–1,85; на 1 SD)
Kamthum-Tatuene J. et al. [114]	Проспективное, когортное (CHS) n=4334 (общая популяция ≥65 лет) Длительность 5 лет	Прогрессирование бляшек • OR=1,44 (95% ДИ: 1,23–1,69; на каждый log увеличения ИЛ-6)
Бляшки высокого риска в коронарных артериях (коронарная КТ-ангиография)		
Vatsa N. et al. [115]	Проспективное n=77 (здоровые женщины)	Увеличение концентрации ИЛ-6 (>3,59 пг/мл) ассоциируется с обнаружением бляшек (63,2% против 31%; p=0,01) независимо от кардиоваскулярного риска (OR=1,43; 95% ДИ: 1,113–1,92; p=0,008)

Примечание: ИЛ-6 – интерлейкин 6; CaPs – Caerphilly Prospective Study; HR – отношение рисков (hazard ratio); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; SOLID-TIMI – Stabilization Of Plaques 14 using Darapladib – Thrombolysis in Myocardial Infarction; ОКС – острый коронарный синдром; Q – quartile; STABILITY – Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy; ИБС – ишемическая болезнь сердца; SD – standard deviation; LURIC – Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health; OR – отношение рисков (odds ratio); РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; CIRT – Cardiovascular Inflammation Reduction Trial; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; MetC – метаболический синдром; CRIC – Chronic Renal Insufficiency Cohort; CANVAS – Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CC – сердечно-сосудистый; ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities; ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторные ишемические атаки; ICON1 – Improve Cardiovascular Outcomes in High Risk Patients with Acute Coronary Syndrome; REGARDS – Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke; CNSR-III – Third China National Stroke Registry; вЧРБ – «высокочувствительный» С-реактивный белок; WALCS II – Walking and Leg Circulation Study II; ЗПА – заболевания периферических артерий; 6MWT – Six Minute Walk Test; JUVENAS – reJUVenating Endothelial progenitor cells via Transcutaneous intra-Arterial Supplementation; УЗИ – ультразвуковое исследование; mmIMT – mean-maximal intima-media thickness; OSACA2 – Osaka Follow-up Study for Carotid Atherosclerosis part 2; CHS – Cardiovascular Health Study; CC3 – сердечно-сосудистые заболевания; ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска; КТ – компьютерная томография

Таблица 2. Ассоциация концентрации интерлейкина 6 в сыворотке с сердечной недостаточностью

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
Fanola C.L. et al. [74]	РКИ (SOLID-TIMI) n=4939 (ОКС) Длительность 2,5 года	Госпитализация: • HR=3,1 (95% ДИ: 1,81–5,33; Q4 против Q1)
Held C. et al. [75]	РКИ (STABILITY) n=14611 (стабильная ИБС) Длительность 3,7 года	Госпитализация: • HR=2,37 (95% ДИ: 1,34–4,18; Q4 против Q1)
He J. et al. [116]	Проспективное, когортное (CRIS) n=3557 (CC3) Длительность 6,3 года	Госпитализация • HR=1,15 (95% ДИ: 1,05–1,25; на 1–log увеличения ИЛ-6)
de Boer R.A. et al. [117]	Проспективное когортное (CHS, FHS, MESA, PREVEND) n=22756 (общая популяция) Длительность 12 лет	Госпитализация • HR=1,10 (95% ДИ: 1,03–1,16; на 1–SD увеличения концентрации ИЛ-6)
Markousis-Mavrogenis G. et al. [85]	Проспективное, когортное (BIOSTAT-CHF) n=2329 (CH) Длительность 1,75 года	Госпитализация: • HR=1,01 (95% ДИ: 0,94–1,08; на каждое удвоение ИЛ-6)
Albar Z. et al., [118]	Проспективное, когортное (MESA) n=2610 (общая популяция) Длительность 8,4 года	Базальный уровень ИЛ-6 (пг/мл): • нет СН – 1,54; • СНсФВ – 2,20; • СНнФВ – 1,98. • СНсФВ HR=1,78 (95% ДИ: 1,03–3,08; на каждое удвоение концентрации ИЛ-6) • СНнФВ HR=0,87 (95% ДИ: 0,45–1,67; на каждое удвоение концентрации ИЛ-6)
Vasques-Nóvoa F. et al. [119]	Проспективное, когортное (EDIFICA) n=164 (острая СН) Длительность 0,5 года	Повторная госпитализация: • HR=3,69 (95% ДИ: 1,26–10,8; Т3 против Т1)

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
Defilippi C.R. et al. [86]	РКИ (VICTORIA) n=4652 (СН) Длительность: нет данных	Госпитализация: • HR=1,05 (95% ДИ: 0,98–1,12; на 1–SD увеличения концентрации ИЛ-6)
Michou E. et al. [120]	Проспективное, когортное (BASEL V) n=1026 (острая СН) Длительность 1 год	Увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциировалось с острой СН ($p<0,0005$), увеличением концентрации NT-ProBNP, вчТnT, развитием кардиогенного шока и летальностью
Mooney L. et al. [87]	Проспективное, когортное n=286 (госпитализация по поводу недавно возникшей СНсФВ) Длительность 3,2 года	Госпитализация: • HR=1,24 (95% ДИ: 1,01–1,51; на 1–log увеличения концентрации ИЛ-6)
Khan M.S. et al. [84]	Проспективное, когортное (MESA) n=6622 (общая популяция) Длительность 14 лет	Частота • HR=0,80 (95% ДИ: 0,45–1,45; T3 против T1)
Batra G. et al. [88]	РКИ (STABILITY) n=14611 (ИБС и ХБП) Длительность 3,7 года	Базальный уровень ИЛ-6 (пг/мл): • стадия 1 ХБП – 1,9; • стадия 2 ХБП – 2,0; • стадия ≥ 3 а ХБП – 2,5. Госпитализация, HR, концентрация ИЛ-6 $\geq 2,0$ пг/мл против $< 2,0$ пг/мл: • стадия 1 ХБП HR 1,35 (95% ДИ: 0,82–4,98); • стадия 2 ХБП HR=2,61 (95% ДИ: 1,77–3,86); • Стадия ≥ 3 а ХБП HR=2,52 (95% ДИ: 1,60–3,96).
Koshino A. et al. [95]	РКИ (CANVAS) n=3503 (СД2, маркеры СС риска) Длительность 1 год	Госпитализация: • HR=1,35 (95% ДИ: 1,16–1,57; на каждое удвоение концентрации ИЛ-6)
Jia X. et al. [96]	Проспективное, когортное (ARIC) n=5672 (общая популяция) Длительность 7,2 года	Госпитализация: • HR=1,82 (95% ДИ: 1,64–2,02; на 1–log увеличения концентрации ИЛ-6)
Wu Q.M. et al. [121]	Проспективное n=122	Острая декомпенсированная сердечная недостаточность: • OR=1,462 (95% ДИ: 1,053–2,028; $p=0,023$) Увеличение концентрации ИЛ-6 >5000 пг/мл: чувствительность 81,0%, специфичность 87,5%.
Pah A.M. et al. [122]	Метаанализ n=19000	Увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциировалось с увеличением летальности
Ahmad M.I. et al. [123]	Проспективное (MESA) n=6592	Увеличение концентрации ИЛ-6 ($>1,32$ пг/мл): • HR=1,61 (95% ДИ: 1,12–2,31) Увеличение концентрации ИЛ-6 ($>1,32$ пг/мл) + кальций в коронарных артериях: • HR=2,0 (95% ДИ: 1,43–2,80)
Berger M. et al. [124]	Проспективное (когорта LURIC) n=1086 (506 пациентов с СНсФВ, 588 пациентов с СНнФВ)	Летальность у пациентов с СНсФВ: • HR=1,5 (95% ДИ: 1,1–2,2; $p=0,018$) Летальность у пациентов с СНнФВ: • HR=1,3 (95% ДИ: 1,0–1,7; $p=0,06$)
Docherty K.F. et al. [125]	РКИ (DAPA-HF) n=2940 (с СНсФВ)	Ухудшение СН или летальность: • Базальное увеличение концентрации ИЛ-6 ($T1 \leq 4,72$ пг/мл по сравнению с $T2=4,73-7,89$ пг/мл и $T3 \geq 7,90$ пг/л) T2 HR=1,34 (95% ДИ: 1,04–1,73); T3 HR=1,80 (95% ДИ: 1,41–2,31)
Dong D. et al. [126]	Ретроспективное n=150	Резистентность к терапии диуретиками: • OR=1,860 (увеличение ИЛ-6 на каждые 10 мг/мл); • чувствительность 81,43%, специфичность 86,25% (при комбинации с увеличением концентрации ИЛ-17 и sST2)
Bahrami H.S.Z. et al. [127]	Перекрестное n=962 (СД2)	Увеличение концентрации ИЛ-6 коррелирует с субклинической сердечной недостаточностью

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; SOLID-TIMI – Stabilization Of pLaques 14 usIng Darapladib – Thrombolysis in Myocardial Infarction; HR – отношение рисков (hazard ratio); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; Q – quartile; STABILITY – Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy; ИБС – ишемическая болезнь сердца; CRIS – Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study; СС3 – сердечно-сосудистые заболевания; ИЛ-6 – интерлейкин 6; CHS – Cardiovascular Health Study; FHS – Framingham Heart Study; MESA – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; PREVEND – Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease; SD – standard deviation; BIOSTAT-CHF – BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure; СН – сердечная недостаточность; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; EDIFICA – Estratificação de Doentes com Insuficiência Cardíaca Aguda; T – tertile; VICTORIA – Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; BASEL V – Basics in Acute Shortness of Breath Evaluation; NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (N-terminal pro-brain natriuretic peptide); вчТnT – высокочувствительный тропонин Т; ХБП – хроническая болезнь почек; CANVAS – Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; СС – сердечно-сосудистый; ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities; OR – отношение шансов (odds ratio); LURIC – Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health; DAPA-HF – Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure

Таблица 3. Ассоциация концентрации интерлейкина 6 в сыворотке с исходами кардиогенного шока, связанного с острым инфарктом миокарда и риском развития кардиогенного шока

Авторы	Характеристика исследования	Исходы	Основные результаты
Geppert A. et al. [128]	Ретроспективное n=51 (ОИМ)	Мультиорганная недостаточность	Увеличение базальной концентрации ИЛ-6 ассоциируется с риском развития кардиогенного шока ($p<0,001$) и МОН: • при ИЛ-6>200 пг/мл чувствительность 93%, специфичность 100% для прогнозирования развития МОН
Thérout P. et al. [129]	РКИ n=337 (STEMI)	Летальность; КШ	Увеличение базальной концентрации ИЛ-6 ассоциируется с летальностью ($p<0,002$) и КШ ($p<0,03$)
Geppert A. et al. [130]	Ретроспективное n=38 (ОИМ + КШ)	30-дневная выживаемость	HR=1,49 при увеличении концентрации ИЛ-6 на 59 пг/мл ($p=0,00003$) При концентрации ИЛ-6 ≥ 200 пг/мл увеличение 30-дневной летальности (специфичность 87%, чувствительность 74%)
Jarai R. et al. [131]	Ретроспективное n=58 (ОИМ + КШ)	30-дневная выживаемость	При концентрации ИЛ-6 >195 пг/мл увеличение летальности (93,7% против 26,3%)
Andrié R.P. et al. [132]	Проспективное n=87 (ОИМ)	30-дневная выживаемость	Увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциируется со снижением 30-дневной выживаемости
Prondzinsky R. et al. [133]	РКИ (IABP-SHOCK) n=40 (ОИМ + КШ)	Мультиорганная недостаточность	Увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с КШ (ROS=0,79 $\pm$ 0,08)
van Diepen S. et al. [134]	РКИ (APEX-AMI) n=376 (STEMI)	90-дневная летальность, КШ, СН	Увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с неблагоприятными исходами ($p=0,013$)
van Diepen S. et al. [135]	РКИ (APEX-AMI) n=376 (STEMI)	90-дневная летальность, КШ, СН	Увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с неблагоприятными исходами ($p=0,016$)
Kataja A. et al. [136]	РКИ (CardShock) n=183 (ОИМ)	90-дневная летальность	Увеличение концентрации ИЛ-6 коррелирует с летальностью ($p<0,01$)
Ceglarek U. et al. [137]	РКИ (CULPRIT-SHOCK) n=458 (ОИМ)	30-дневная выживаемость	Риск летальности ассоциируется с индексом CLIP, включающим ИЛ-6

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИЛ-6 – интерлейкин 6; МОН – мультиорганная недостаточность; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; STEMI – ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; КШ – кардиогенный шок; HR – отношение рисков (hazard ratio); IABP-SHOCK – Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II trial; ROS – reactive oxygen species; APEX-AMI – Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction; СН – сердечная недостаточность; CULPRIT-SHOCK – Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock; CLIP – Cystatin C, Lactate, Interleukin-6, and N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide

4.1. Сравнительная характеристика клинического значения определения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина 6 в сыворотке крови

Определение вЧСРБ и ИЛ-6 имеет важное значение для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции пациентов, у пациентов, страдающих связанными с атеросклерозом ССЗ и СН. Особый интерес представляет сравнение клинического значения определения этих биомаркеров.

ВЧСРБ рассматривается как информативный лабораторный биомаркер, увеличение концентрации которого коррелирует с развитием МАСЕ в большей степени, чем концентрация ЛНП и Лп(а) [14, 15, 138–141]. Полагают, что основным ограничением определения вЧСРБ является то, что этот биомаркер отражает завершающий (downstream) этап системного воспалительного каскада, а не продукцию проксимальных воспалительных медиаторов. Роль самого СРБ в патогенезе атеросклероза не является строго доказанной; связь между генетическим полиморфизмом СРБ и риском развития атеросклероза не установлена [142].

Имеются данные о том, что уровень ИЛ-6 является независимым от концентрации СРБ предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным J.P. Ferreira и соавт. [83], концентрация ИЛ-6 в большей степени ассоциируется с развитием атеросклероза, летальными исходами, СН, кальцификацией аортального кла-

пана, чем вЧСРБ, и не зависит от концентрации вЧСРБ (но не наоборот). Высокий уровень ИЛ-6 связан с увеличением риска 3P-MACE (3-point MACE: летальность, ИИ, ИМ) независимо от концентрации вЧСРБ, а увеличение вЧСРБ коррелировало с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений только в контексте высокого уровня ИЛ-6. По данным P.M. Ridker и соавт. [92], риск развития МАСЕ при увеличении концентрации ИЛ-6 составил 1,23 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,10–1,38), а для вЧСРБ – 1,12 (95% ДИ: 1,00–1,26), а риск летальности (от всех причин) составил 1,35 (95% ДИ: 1,15–1,59) и 1,00 (95% ДИ: 0,85–1,17) соответственно. Наконец, материалы исследования CANTOS свидетельствуют о том, что эффективность ингибиторов ИЛ-1 β в большей степени ассоциируется со снижением концентрации ИЛ-6, чем СРБ [143]. По данным метаанализа, риск рецидивов инсульта также более тесно связан с увеличением концентрации ИЛ-6, чем вЧСПБ [97].

Сходные результаты получены при сравнительном анализе вЧСРБ и ИЛ-6 при СН. Материалы исследования MESA свидетельствуют о том, что у людей без ИБС увеличение концентрации ИЛ-6 оказалось более сильным «предиктором» летальности, риска сердечно-сосудистых осложнений и СН, чем вЧСРБ [84], и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений независимо от концентрации вЧСРБ [83]. У пациентов с СН увеличение концентрации ИЛ-6 является более сильным и не зависимым от вЧСРБ биомаркером летальности [144].

Таблица 4. Сравнительная характеристика клинических результатов определения высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина 6 в кардиологии [146–155]

Характеристики	вЧСРБ	ИЛ-6
Клинические:		
• Применение в клинической практике	Часто	Редко
• Включение в международные рекомендации по обследованию пациентов	Да	Нет
Аналитические:		
• Стандартизация методов определения	Высокая	Недостаточная
• Валидированная верхняя граница нормы	Да	Нет
• Межлабораторная вариабельность	Низкая	Высокая
• Продолжительность полужизни, стабильность при хранении	Высокая	Низкая
• Влияние биологических факторов (возраст, питание, физическая активность, циркадные ритмы)	Низкое	Высокое
• Стоимость исследования	Низкая	Высокая

Примечание: вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин 6

При анализе материалов пациентов, вошедших в когорту LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health), установлено, что концентрация ИЛ-6 (в отличие от вЧСРБ) является независимым предиктором сердечно-сосудистой летальности у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, но не с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса [124]. В другом исследовании было показано, что у пациентов с ИБС концентрация Лп(а), а также окисленных фосфолипидов коррелировала с кардиоваскулярным риском только при увеличении концентрации ИЛ-6, но не СРБ [145].

Однако существует ряд аналитических и клинических проблем, затрудняющих широкое использование определения ИЛ-6 в клинической практике (табл. 4).

При интерпретации результатов определения ИЛ-6 в сыворотке крови необходимо иметь в виду феномен «буферизации активности». В норме концентрация ИЛ-6 составляет 1–5 пг/мл и находится на нижней границе чувствительности аналитических методов его определения, рИЛ-6Р – 40–75 нг/мл, рgr130 – 250–400 нг/мл. На фоне воспаления и инфекции концентрация ИЛ-6 может быстро увеличиваться – более чем в 1000 раз, в то время как уровень рИЛ-6Р увеличивается в 2–5 раз, а уровень рgr130 не меняется. Предполагается, что ИЛ-6 связывается с рИЛ-6Р с промежуточной афинностью, а комплекс ИЛ-6/рИЛ-6Р – с рgr130 с высокой афинностью, что приводит к нейтрализации его активности. Таким образом, рИЛ-6Р и рgr130 выполняют роль «буфера» ИЛ-6, способность которого лимитируется концентрацией рИЛ-6Р. Все это вместе взятое

наряду с данными о полиморфизме генов, кодирующих синтез ИЛ-6 и ИЛ-6Р, подчеркивает потенциальные проблемы, которые могут возникать при определении концентрации ИЛ-6 для оценки активности воспаления. Кроме того, истинную динамику концентрации ИЛ-6 трудно определить на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6, что связано с аналитическими проблемами, зависящими от кинетики образования комплексов ИЛ-6 – рИЛ-6Р и вводимых МАТ к ИЛ-6 или ИЛ-6Р. Поэтому для оценки противовоспалительных эффектов в большинстве случаев определяют вЧСРБ или другие биомаркеры (например кальпротектин).

5. Эффективность и безопасность ингибиторов интерлейкина 6

Как уже отмечалось, ИЛ-6 играет фундаментальную роль в развитии РА и других ИВРЗ [28–32, 156, 157]. При РА увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с микроваскулярной дисфункцией коронарных артерий [158, 159] и риском прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов [160, 161]. В настоящее время накоплен большой опыт применения МАТ к ИЛ-6Р (тоцилизумаб, сарилумаб) для лечения РА [162].

В серии исследований анализировались эффекты ингибиторов ИЛ-6Р в отношении сердечно-сосудистой патологии при РА и других заболеваниях (табл. 5). Недавно инициированы РПКИ для оценки эффективности новых МАТ к ИЛ-6 (*Ziltivekimab*) при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (табл. 6).

Таблица 5. Сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов интерлейкина 6

Авторы	Характеристика исследования	Конечные точки	Результат
Тоцилизумаб			
McInnes I.B. et al. [163]	РКИ (MESURE) n=132 (РА с неадекватным эффектом МТ) Длительность 24 недели	СРПВ и частицы ЛНП	↑ ХС-ЛПВ, ↓ САБА, ↓ ЛП-ФЛА2; снижение СРПВ на 12-й нед.
Hoffman E. et al. [164]	Открытое n=80 (40 пациентов с РА, 40 пациентов – контрольная группа)	Профиль липидов, адипоциткины (лептин, адипонектин, резистин), ИЛ-6, СРБ	↑ ХС-ЛПВ, ТГ, ЛНП (без динамики) ↑ резистина, ↑ соотношения лептин – адипонектин, лептина (без динамики)

Авторы	Характеристика исследования	Конечные точки	Результат
Giles J.T. et al. [165]	РКИ (ENTRANCE) n=3080 (РА с неадекватным эффектом БПВП и факторами риска ССЗ) Длительность 3,2 года	Время развития первого MACE	↑ ХС-ЛНП, ↑ ХС-ЛВП, ↑ ТГ ($p<0,001$) MACE ТЦЗ против ЭТЦ (HR=1,05; 95% ДИ: 0,77–1,43)
Singh S. et al. [166]	Метаанализ (пациенты с РА, 14 наблюдательных исследований)	MACE	По сравнению с ингибиторами ФНО ТЦЗ снижал риск MACE (OR=0,59; 95% ДИ: 0,34–1,00) и не влиял на риск инсульта
Gerasimova E.V. et al. [167]	Открытое n=37 (пациенты с РА) Длительность 260 недель	MACE, липиды, бляшки в сонных артериях и КИМ	Частота MACE 0,54 на 100 пациенто-лет Отсутствие динамики КИМ
Bacchiega B.C. et al. [168]	Открытое n=40 (пациенты с РА) Длительность 14 недель	СРПВ	↑ СРПВ ($p=0,03$) ↑ ХС ($p=0,003$)
Kleveland O. et al. [169, 170]	РКИ n=117 (пациенты с NSTEMI) Длительность 6 месяцев	вЧСРБ, вЧТпТ	↓ вЧСРБ, ↓ вЧТпТ (на 2-й день)
Kobayashi H. et al. [171]	Пилотное n=40 (20 пациентов с РА, 20 пациентов – контроль) Длительность 52 недели	Геометрия и функция левого желудочка	↑ ФВ, ↓ МЛЖ
Yokoe I. et al. [172]	Проспективное n=70 (РА)	NT-proBMP	↓ концентрации NT-proBMP
Welsh P. et al. [173]	Ретроспективное n=337 (225 пациентов с РА, 132 пациента – контроль)	NT-proBMP, вЧТпТ	Снижение биомаркеров не зависело от применения ТЗЗ
Castañeda S. et al. [174]	Проспективное n=50 (РА)	HOMA-IR QUICKI	↓ HOMA-IR ($p<0,01$); ↑ QUICKI ($p<0,01$)
Герасимова Е.В. и соавт. [175]	Проспективное n=31 (РА)	NT-proBMP, вЧСРБ	↓ концентрации NT-proBMP ($p=0,001$) и вЧСРБ ($p<0,01$)
Castagne B. et al. [176]	Метаанализ (РА; 18 РКИ и 8 когортных исследований)	MACE, ИМ, ЗПА, СН	Различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений между ТЦЗ, другими ГИБП и БПВП не отмечено
Helseth R. et al. [177]	РКИ n=11 (пациенты с NSTEMI)	Маркеры нетоза (H3cit)	↓ концентрации H3Cit ($p<0,0001$)
Carroll M.B. et al. [178]	РКИ (STAT-MI) n=27 Длительность 30 дней	MACE, вЧСРБ	Отсутствие эффекта
Broch K. et al., [179]	РКИ (ASSAIL-MI) n=199 (пациенты с STEMI, подвергнутые ЧКВ) Длительность 5 дней; размер ИМ через 6 мес	ИСМ с использованием МРТ	Положительная динамика ИСМ (5,6%; 95% ДИ: 0,2–11,3; $p=0,04$), микрососудистой обструкции ($p=0,03$), концентрации вЧСРБ ($p<0,001$) Отсутствие динамики размера ИМ, объема ЛЖ и вЧТпТ
Holte E. et al. [180]	РКИ n=117 (NSTEMI) Длительность 6 месяцев	РКК, маркеры активации ЭК	Отсутствие различий с контрольной группой
Meyer M.A.S. et al. [181]	РКИ n=18 (остановка сердца, кома)	вЧСРБ, КФК, ТпТ, NT-proBNP, маркеры повреждения мозга	↓ биомаркеров воспаления и повреждения миокарда; отсутствие эффекта выживаемости и неврологических исходов
Binder M.S. et al. [182]	Ретроспективное n=400 (COVID-19)	Госпитальная летальность; кардиоваскулярные осложнения	↓ госпитальной летальности ($p<0,001$), фибрилляции предсердий ($p=0,019$), тенденция к снижению частоты ОКС
Олокизумаб			
Зонова Е.В. и соавт. [183]	Ретроспективное n=2131 (РА)	MACE, профиль липидов, Лп(а), адипонектина, гомоцистеина, альбумина	Повышение риска MACE ассоциировалось с классическими кардиоваскулярными факторами риска. ↑ концентрации адипонектина, ↓ концентрации гомоцистеина, Лп(а), отсутствие динамики соотношения АпоВ/АпоА1

Авторы	Характеристика исследования	Конечные точки	Результат
Зилтивекимаб			
Ridker P. et al. [54] Adamstein N.H. et al. [184]	РКИ фаза II (RESCUE) n=66 (ХБП с ОВР) Продолжительность 24 недели	Концентрация вЧСРБ, ФБ, SAA, гаптоглобина, Лп(а), ЛП-ФЛА2, NLR	↓ вЧСРБ ($p<0.0001$) и других биомаркеров воспаления. Отсутствие динамики липидов и увеличения риска инфекционных осложнений, тяжелой нейтропении и тромбоцитопении ↓ NLR
Wada Y. et al. [56]	РКИ фаза II (RESCUE-2) n=81 (ХБП с ОВР) Продолжительность 12 недель	Концентрация вЧСРБ, ФБ, SAA	↓ вЧСРБ ($p<0.0001$) и других биомаркеров воспаления Отсутствие динамики липидов и увеличения риска инфекционных осложнений, тяжелой нейтропении и тромбоцитопении
Клазакизумаб			
Chertow G.M. et al. [57]	РКИ фаза IIb/III (POSSIBLE6ESKD) n=2310 (ACC3 или СД2, вЧСРБ≥2 мг/Л и диагностированная терминальная ХБП, требующая гемодиализа) Продолжительность 12 недель	Изменение вЧСРБ по сравнению с базальным	У 86–92% пациентов – снижение вЧСРБ через 12 нед. Концентрация СРБ <2 мг/Л у 79–82% пациентов (в зависимости от дозы препарата). Снижение фибриногена, SAA, секреторной фосфолипазы А2, Лп(а), увеличение концентрации альбумина

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; РА – ревматоидный артрит; МТ – метотрексат; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеины высокой плотности; САБА – сывороточный амилоидный белок А; ЛП-ФЛА2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2; ИЛ-6 – интерлейкин 6; СРБ – С-реактивный белок; ТГ – триглицериды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; МАСЕ – неблагоприятные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiovascular events); ТЦЗ – тоцилизумаб; ЭТЦ – этанерцепт; HR – отношение рисков (hazard ratio); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ФНО – фактор некроза опухоли; ; OR – отношение шансов (odds ratio); КИМ – комплекс «интима – медиа»; NSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; вЧТнТ – высокочувствительный тропонин Т; ФВ – фракция выброса; МЛЖ – масса левого желудочка; NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (N-terminal pro-brain natriuretic peptide); HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; ИМ – инфаркт миокарда; ЗПА – заболевания периферических артерий; СН – сердечная недостаточность; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; H3cit – citrullinated histone 3; STAT-MI – Short-Term Application of Tocilizumab during Myocardial Infarction; ASSAIL-MI – Assessing the Effect of Anti-Interleukin-6 Treatment in Myocardial Infarction; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИСМ – инфаркт спинного мозга; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛЖ – левый желудочек; РКК – резерв коронарного кровотока; ЭК – эндотелиальные клетки; КФК – креатинфосфокиназа; ТпТ – тропонин Т; COVID-19 – coronavirus disease 2019; ОКС – острый коронарный синдром; Лп(а) – липопротеин (а); NLR – neutrophil-lymphocyte ratio; ХБП – хроническая болезнь почек; ОВР – остаточный воспалительный риск; ФБ – фибриноген; SAA – serum amyloid A; ACC3 – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Таблица 6. Характеристика рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности моноклональных антител к интерлейкину 6 (Ziltivekimab) при сердечно-сосудистых заболеваниях

РКИ	Характеристика исследования	Первичная и конечная точки	Статус
Связанные с атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания			
ZEUS A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People With Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease and Inflammation Фаза III	РКИ, фаза III Пациенты с ACC3 (ИБС, ЦВЗ, ЗПА), вЧСРБ≥2 мг/Л и ХБП n=6200	3P-MACE	Продолжающееся
ARTEMIS A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People With a Heart Attack	РКИ, фаза III ИМ типа 1 (подтвержден ангиографически), STEMI или NSTEMI +s ≥1 ФР: предшествующие ИМ/реvascularизация, диабет, ХБП, ИИ, атеросклероз сонных/периферических сосудов, мультисосудистая ИБС n=10000	3P-MACE	Набор
Сердечная недостаточность			
HERMES [185] Effects of Ziltivekimab Versus Placebo on Morbidity and Mortality in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Systemic Inflammation	РКИ, фаза III СНсФВ и СНнФВ, вЧСРБ>2 мг/Л n=5600	СС-летальность, госпитализация по поводу СН	Текущее
ATHENA [185] A Research Study Looking at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in Participants with Heart Failure and Inflammation	РКИ, фаза III ФВЛЖ>40% в течение по крайней мере 12 мес., без ССО и вЧСРБ≥2 мг/Л	Изменение KCCQ-CSS	Набор

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ACC3 – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; ЗПА – заболевание периферических артерий; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ХБП – хроническая болезнь почек; 3P-MACE – 3-point major adverse cardiovascular events; ИМ – инфаркт миокарда; STEMI – ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction; ФР – фактор риска; ИИ – ишемический инсульт; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС – сердечно-сосудистый; СН – сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; KCCQ-CSS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score

6. Заключение

Комплексный характер клеточной сигнализации ИЛ-6 потенциально может влиять на эффективность МАТ, блокирующих ИЛ-6Р, или сам ИЛ-6 в зависимости от преимущественной интерференции путями сигнализации ИЛ-6 (классическая сигнализация, транс-сигнализация, транс-презентация) и быть связан со специфичностью МАТ к различным сайтам ИЛ-6, рИЛ-6Р и мИЛ-6Р и их аффинностью [186]. Например, компенсаторное увеличение концентрации ИЛ-6 в меньшей степени выражено при использовании МАТ к ИЛ-6, чем МАТ к ИЛ-6Р [187]. По нашим данным, на фоне лечения РА МАТ к ИЛ-6 (олокизумаб) наблюдается снижение концентрации ИЛ-6, коррелирующее с уменьшением концентрации вчСРБ, кальпротектина и рИЛ-6Р [188].

Представляет интерес новый ингибитор ИЛ-6, представляющий собой pgrp130, конъюгированный с Fc-рецептором молекулы IgG, — оламкицепт (olamkiccept), который, специфически связываясь с комплексом ИЛ-6/рИЛ-6Р, блокирует только транс-сигнализацию ИЛ-6. Установлено, что оламкицепт обладает способностью в большей степени нивелировать поражение миокарда (уменьшение размера инфаркта, улучшение функции миокарда) при экспериментальном ИМ у крыс, чем МАТ к ИЛ-6Р6 [189]. У пациента с высоким кардиоваскулярным риском инфузия препарата привела к существенному снижению интенсивности воспаления сосудистой стенки по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с фтордезоксиглюкозой [190].

Генетические исследования — полногеномный поиск ассоциаций (GWAS, genome-wide association studies) и менделевская рандомизация (метод эпидемиологических исследований, использующий анализ генетического полиморфизма для установления причинно-следственной связи между факторами риска и исходами болезни) — играют фундаментальную роль в расшифровке патогенетических механизмов воспалительных заболеваний человека (в том числе ССЗ) и идентификации новых «мишеней» фармакотерапии [191, 192]. Данные, полученные в широкомасштабных генетических исследованиях, позволили идентифицировать сотни генетических локусов, ассоциирующихся с ССЗ [193]. Изучение генетического полиморфизма ИЛ-6Р и ИЛ-6 предоставляет важные доказательства целесообразности применения ингибиторов ИЛ-6 для снижения риска кардиоваскулярных осложнений [194, 195].

В серии исследований была продемонстрирована тесная связь между генетическими вариантами гена, кодирующего *IL6R*, а именно общим вариантом однонуклеотидного полиморфизма rs2228145 (Asp358Ala), выявляемым у 40% лиц европейского происхождения, и риском ИБС [196, 197] и венозных тромбозов [198]. Напомним, что rs2228145 характеризуется заменой аденина на цитозин в экзоне 9 *IL6R*, кодирующего синтез белка ИЛ-6Р. Носительство Asp358Ala ассоциируется со снижением риска ИБС (на 3,4%), концентрации СРБ (на 7,5%), фибриногена (на 1%) на каждую копию Asp358Ala и с увеличением концентрации ИЛ-6 (на 14,6%) и рИЛ-6Р (на 34,3%). Отмечена ассоциация между rs7529229, находящимся в сильном равновесном сцеплении с rs2228145, и снижением риска коронарных осложнений, связанных с ИБС, сыровоточного уровня СРБ (снижение на 84% на каждый аллель), ИЛ-6 (9,4%) и увеличением концентрации рИЛ-6Р. В другом исследо-

вании отмечена существенная ассоциация rs2228145 с аневризмой брюшной артерии (но не других заболеваний аорты) [199]. Установлено, что 358Ala ассоциируется с увеличением концентрации рИЛ-6Р (на 35% на каждую копию) и снижением экспрессии ИЛ-6Р на мембране CD4⁺ Т-клеток и моноцитов (на ≤28% на аллель), что, вероятно, может приводить к ослаблению клиренса ИЛ-6 в печени. Эти данные позволяют объяснить причины ассоциации высокого уровня циркулирующего рИЛ-6Р и риска ИБС. Носительство Asp358Ala приводит к увеличению протеолитического (опосредуемого ADAM10 и ADAM17) «сброса» (shedding) мИЛ-6Р, обуславливающего увеличение уровня рИЛ-6Р в кровяном русле [200]. Усиление расщепления мИЛ-6Р, ведущего к образованию рИЛ-6Р, приводит к снижению мембранной экспрессии мИЛ-6Р на гепатоцитах, иммунных клетках и эпителиальных клетках и подавлению классической ИЛ-6 сигнализации и, вероятно, транс-сигнализации [201]. По данным менделевской рандомизации, блокада ИЛ-6Р ассоциируется с риском ИБС и ИМ, но не связана с развитием АГ, фибрилляции предсердий и СН [202]. Примечательно, что генетические варианты ИЛ-6Р (Asp358Ala), ассоциирующиеся со снижением сигнализации ИЛ-6Р, в определенной степени нивелируют кардиоваскулярный риск, связанный с СНР [203]. При анализе генетического проксимирования (genetic proxy) прямое подавление ИЛ-6-опосредованной сигнализации ассоциируется с умеренным снижением концентрации Лп(а), ИЛ-6 и риска развития сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов [204, 205], и характеризуется независимыми аддитивными эффектами. Это соответствует данным метаанализа (10 исследований, 1201 пациент), установившего, что ингибция ИЛ-6 ассоциируется со значительным снижением концентрации Лп(а) через 2–3 мес. ($p=0,0002$) и 6 мес. ($p=0,0003$) [206]. Результаты другого метаанализа свидетельствуют о том, что носительство rs1800795 (функциональный вариант гена ИЛ-6) С-аллеля связано с кардиометаболическими нарушениями (высокий уровень холестерина (ХС) ЛНП, ХС, увеличение концентрации глюкозы натощак, индекса массы тела, окружности талии в сочетании со снижением концентрации ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП)) и риском преждевременного развития ИБС [207]. По данным менделевской рандомизации, генетические варианты ИЛ-6Р и ИЛ-6 ассоциируются со снижением концентрации вчСРБ и более низким риском развития широкого спектра кардиометаболических заболеваний, включая ИБС, ишемический инсульт, фибрилляцию предсердий, СН, СД2, РА [208, 209]. Полагают также, что на фенотип воспалительных заболеваний, связанных с ИЛ-6, в том числе сердечно-сосудистых, может влиять эпигенетическая модификация генов ИЛ-6 и ИЛ-6Р, а именно метилирование ДНК (присоединение метильных групп к цитозину в последовательности ДНК), влияющее на синтез, и клеточный ответ на ИЛ-6 [210, 211].

Таким образом, ИЛ-6 — плейотропный провоспалительный и иммунорегуляторный цитокин, играющий важную роль в иммунопатогенезе атеросклеротического поражения сосудов и других форм сердечно-сосудистой патологии. По предварительным оценкам, примерно у половины пациентов с ССЗ, связанными с атеросклерозом, выявляются лабораторные признаки воспаления («остаточный воспалительный риск»), и они потенциально нуждаются в проведении противовоспалительной терапии,

в том числе ингибиторами ИЛ-6. Это положение подтверждается материалами многочисленных фундаментальных и клинических исследований, основанных на геномных (GWAS, MT) и постгеномных (протеомика, метаболомика, транскриптомика) технологий, широкомасштабных эпидемиологических и клинических исследованиях, выявивших ассоциацию между синтезом ИЛ-6, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и летальностью. Следует принимать во внимание данные о том, что эффективность некоторых препаратов, репозиционированных для профилактики кардиоваскулярных осложнений (колхицин) [212] и лечения СН (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) [213], а также программ лечебной физкультуры [214] ассоциируется со снижением концентрации ИЛ-6.

Все это вместе взятое служит основанием для разработки новых подходов к противовоспалительной фармакотерапии ССЗ, направленных на селективную ингибицию ИЛ-6 [215], однако эффективность МАТ, блокирующих ИЛ-6 при ССЗ, пока не доказана в широкомасштабных клинических исследованиях и может обсуждаться только гипотетически. Можно надеяться, что трансляция результатов фундаментальных исследований в клиническую практику создаст предпосылки для улучшения прогноза у пациентов с ССЗ, что имеет важнейшее медицинское и социальное значение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mallat Z, Tedgui A. Century of milestones and breakthroughs related to the immune mechanisms of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(5):1002-1006. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.319397
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-1695. doi: 10.1056/NEJMra043430
- Ridker PM. Residual inflammatory risk: Addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J.* 2016;37(22):1720-1722. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024
- Libby P, Soehnlein O. Inflammation in atherosclerosis: Lessons and therapeutic implications. *Immunity.* 2025;58(10):2383-2401. doi: 10.1016/j.immuni.2025.09.012
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868-874. doi: 10.1038/nature01323
- Duwell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464(7293):1357-1361. doi: 10.1038/nature08938
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
- Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: A secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10118):319-328. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):465-473. [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):465-473 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Насонов Е.Л.

Интерпретация результатов: Насонов Е.Л., Фомичева О.А., Баранов А.А., Попкова Т.В., Самсонов М.Ю.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Насонов Е.Л.

Критический обзор и редактирование: Насонов Е.Л., Фомичева О.А., Баранов А.А., Попкова Т.В., Самсонов М.Ю.

Общее руководство: Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциально-го конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

- Buckley LF, Libby P. Colchicine's role in cardiovascular disease management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(5):1031-1041. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.319851
- Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(5):445-464. [Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an "ancient" medicine in the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(5):445-464 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-445-464
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145-156. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306656
- Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK. Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement: A report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2025:S0735-1097(25)07555-2. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.047
- Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100:2124-2126. doi: 10.1161/01.CIR.100.21.2124
- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;108(24):2957-2963. doi: 10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05
- Насонов ЕЛ. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН.* 2003;(7):6-10. [Nasonov EL. The problem of atherothrombosis in rheumatology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2003;(7):6-10 (In Russ.)].
- Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(7):417-428. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7
- Porsch F, Binder CJ. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(11):780-807. doi: 10.1038/s41569-024-01045-7

21. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: A population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022;400(10354):733-743. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01349-6
22. Figliozzi S, Rojanathagoon T, Karogianni S, Cambini L, Bernardi M, Panico C, et al. The risk of cardiovascular death in systemic immune-mediated diseases: A systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Cardiol*. 2025;25:101366. doi: 10.1016/j.ajpc.2025.101366
23. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
24. Blagov AV, Churov AV, Starodubtseva IA, Kovyanova TI, Pecherina TB, Sukhorukov VN. Cytokines are the basis of the development and suppression of inflammation in atherosclerosis. *Rev Cardiovasc Med*. 2025;26(3):26421. doi: 10.31083/RCM26421
25. Ma L, Yang W, Gao W, Liu X, Dong M, An G, et al. IL-17 as a therapeutic target in cardiovascular diseases: Mechanistic insights and translational opportunities. *Pharmacol Res*. 2025;219:107879. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107879
26. Zhang H, Dhalla NS. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1082. doi: 10.3390/ijms25021082
27. Chen HJ, Tas SW, de Winther MPJ. Type-I interferons in atherosclerosis. *J Exp Med*. 2020;217(1):e20190459. doi: 10.1084/jem.20190459
28. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
29. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-457. doi: 10.1038/ni.3153
30. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
31. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
32. Kishimoto T, Kang S. IL-6 revisited: From rheumatoid arthritis to CAR T cell therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:323-348. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-023458
33. Mehta NN, deGoma E, Shapiro MD. IL-6 and cardiovascular risk: A narrative review. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;27(1):12. doi: 10.1007/s11883-024-01259-7
34. Huse C, Gregersen I, Holme FA, Ueland T, Skjelland M, Aamodt AH, et al. Role of interleukin-6 in atherothrombosis and myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep*. 2026;28(1):13. doi: 10.1007/s11883-025-01387-8
35. Preda A, Tirandi A, Leo G, Di Vece D, Vilahur G, Bonaventura A, et al. IL-6 in the spotlight: From cardiovascular pathophysiology to therapy. *Eur J Clin Invest*. 2026;56(1):e70161. doi: 10.1111/eci.70161
36. Kurt B, Rex K, Reugels M, Fordyce CB, Fudim M, Sharma A, et al. Inflammatory biomarkers in heart failure: Clinical perspectives on hsCRP, IL-6 and emerging candidates. *Curr Heart Fail Rep*. 2025;22(1):35. doi: 10.1007/s11897-025-00710-3
37. Roman-Pepine D, Serban AM, Capras RD, Cismaru CM, Filip AG. A comprehensive review: Unraveling the role of inflammation in the etiology of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2025;30(5):931-954. doi: 10.1007/s10741-025-10519-w
38. Guzik TJ, Nosalaki R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(6):396-416. doi: 10.1038/s41569-023-00964-1
39. Xu WJ, Wu Q, He WN, Wang S, Zhao YL, Huang JX, et al. Interleukin-6 and pulmonary hypertension: From physiopathology to therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1181987. doi: 10.3389/fimmu.2023.1181987
40. Yu JF, Dong Q, Du YM. Interleukin-6: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives in atrial fibrillation. *Curr Med Sci*. 2025;45(2):157-168. doi: 10.1007/s11596-025-00021-7
41. Feng Y, Ye D, Wang Z, Pan H, Lu X, Wang M, et al. The role of interleukin-6 family members in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:818890. doi: 10.3389/fcvm.2022.818890
42. Su JH, Luo MY, Liang N, Gong SX, Chen W, Huang WQ, et al. Interleukin-6: A novel target for cardio-cerebrovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:745061. doi: 10.3389/fphar.2021.745061
43. Kreiner FF, Kraaijenhof JM, von Herrath M, Hovingh GKK, von Scholten BJ. Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(4):377-389. doi: 10.1080/1744666X.2022.2045952
44. Rose-John S, Jenkins BJ, Garbers C, Moll JM, Scheller J. Targeting IL-6 trans-signalling: Past, present and future prospects. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(10):666-681. doi: 10.1038/s41577-023-00856-y
45. Scott LJ. Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7
46. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564-577. [Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564-577 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57
47. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Иливанова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ, и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):141-151. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, Ilivanova EP, Kropotina TV, Plaksina TV, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):141-151 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-141-151
48. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: Studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1595-1597. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205002
49. Насонов ЕЛ, Фейст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
50. Feist E, Nasonov E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *touchREVIEWS in RMD*. 2023;2(1):17-27. doi: 10.17925/RMD.2023.2.1.17
51. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia =*

- Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
52. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, Dejaco C, Dougados M, McInnes IB, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: An update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-222784
53. Ridker PM. From RESCUE to ZEUS: Will interleukin-6 inhibition with ziltivekimab prove effective for cardiovascular event reduction? *Cardiovasc Res*. 2021;117(11):e138-e140. doi: 10.1093/cvr/cvab231
54. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al.; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060-2069. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00520-1
55. Ridker PM, Baeres FMM, Hveplund A, Engelmann MMD, Hovingh GK, Lincoff AM, et al. Rationale, design, and baseline clinical characteristics of the Ziltivekimab cardiovascular outcomes trial: Interleukin-6 inhibition and atherosclerotic event rate reduction. *JAMA Cardiol*. 2026;11(1):89-97. doi: 10.1001/jamacardio.2025.4491
56. Wada Y, Jensen C, Meyer ASP, Zonoozi AAM, Honda H. Efficacy and safety of interleukin-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high risk of atherosclerotic events in Japan (RESCUE-2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J Cardiol*. 2023;82(4):279-285. doi: 10.1016/j.jicc.2023.05.006
57. Chertow GM, Chang AM, Felker GM, Heise M, Velkoska E, Fellström B, et al. Author correction: IL-6 inhibition with clazakizumab in patients receiving maintenance dialysis: A randomized phase 2b trial. *Nat Med*. 2024;30(8):2373. doi: 10.1038/s41591-024-03156-7
58. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate quarterly and monthly TOUR006 in participants with chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Clinicaltrials.gov*. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06362759>
59. Dimosiari A, Patoulas D, Kitas GD, Dimitroulas T. Do interleukin-1 and interleukin-6 antagonists hold any place in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease and related co-morbidities? An overview of available clinical evidence. *J Clin Med*. 2023;12(4):1302. doi: 10.3390/jcm12041302
60. Webb CE, Vautrinot J, Hers I. IL-6 as a mediator of platelet hyper-responsiveness. *Cells*. 2025;14(11):766. doi: 10.3390/cells14110766
61. Liu Y, Zhang D, Yin D. Pathophysiological effects of various interleukins on primary cell types in common heart disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6497. doi: 10.3390/ijms24076497
62. Oren O, Small AM, Libby P. Clonal hematopoiesis and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2024;134(19):e180066. doi: 10.1172/JCI180066
63. Лясникова ЕА, Иванченко ЛЮ, Козлова СН, Ситникова МЮ, Костарева АА, Шляхто ЕВ. Клональный гемопоэз неопределённого потенциала и хроническая сердечная недостаточность. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):6016. [Lyasnikova EA, Ivanchenko LYu, Kozlova SN, Sitnikova MYu, Kostareva AA, Shlyakhto EV. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):6016 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6016
64. Sikking MA, Stroeck SLVM, Waring OJ, Henkens MTHM, Riksen NP, Hoischen A, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential from a heart failure specialist's point of view. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(15):e030603. doi: 10.1161/JAHA.123.030603
65. Ketelhuth DFJ, Bäck M. Myeloid-specific interleukin-6 response: From vascular effects to the potential for novel personalized medicines. *Eur Heart J Open*. 2024;4(4):oeae047. doi: 10.1093/ehjopen/oeae047
66. Knopp T, Jung R, Wild J, Bochenek ML, Efentakis P, Lehmann A, et al. Myeloid cell-derived interleukin-6 induces vascular dysfunction and vascular and systemic inflammation. *Eur Heart J Open*. 2024;4(4):oeae046. doi: 10.1093/ehjopen/oeae046
67. Lin W, Song H, Shen J, Wang J, Yang Y, Yang Y, et al. Functional role of skeletal muscle-derived interleukin-6 and its effects on lipid metabolism. *Front Physiol*. 2023;14:1110926. doi: 10.3389/fphys.2023.1110926
68. Makris A, Barkas F, Sfrikakis PP, Liberopoulos E, Filippatos TD, Ray KK, et al. Lipoprotein(a), interleukin-6 inhibitors, and atherosclerotic cardiovascular disease: Is there an association? *Atheroscler Plus*. 2023;54:1-6. doi: 10.1016/j.athplu.2023.09.001
69. Volgman AS, Koschinsky ML, Mehta A, Rosenson RS. Genetics and pathophysiological mechanisms of lipoprotein(a)-associated cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(12):e033654. doi: 10.1161/JAHA.123.033654
70. Razavi AC, Blaha MJ, Sperling LS, Whelton SP. Lp(a) and inflammation in cardiovascular disease: On the horizon for risk assessment and future therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(21):2014-2016. doi: 10.1016/j.jacc.2025.10.013
71. Fazzini L, Golino M, Moroni F, Castrichini M, Tersalvi G, Manca P, et al. Interleukin-6 in cardiogenic shock. *Curr Cardiol Rep*. 2025;27(1):129. doi: 10.1007/s11886-025-02273-0
72. Galusko V, Wenzl FA, Vandenbriele C, Panoulas V, Lüscher TF, Gorog DA. Current and novel biomarkers in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2025;27(6):1106-1125. doi: 10.1002/ehjhf.3531
73. Patterson CC, Blankenberg S, Ben-Shlomo Y, Heslop L, Bayer A, Lowe G, et al. Which biomarkers are predictive specifically for cardiovascular or for non-cardiovascular mortality in men? Evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Int J Cardiol*. 2015;201:113-118. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.106
74. Fanola CL, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Lukas MA, Bode C, et al. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: Observations from the SOLID-TIMI 52 (Stabilization of Plaque Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005637. doi: 10.1161/JAHA.117.005637
75. Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS, et al.; STABILITY Investigators. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077
76. 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
77. Singh-Manoux A, Shipley MJ, Bell JA, Canonico M, Elbaz A, Kivimäki M. Association between inflammatory biomarkers and all-cause, cardiovascular and cancer-related mortality. *CMAJ*. 2017;189(10):E384-E390. doi: 10.1503/cmaj.160313
78. Kälisch AI, Scharnagl H, Kleber ME, Windpassinger C, Sattler W, Leipe J, et al. Long- and short-term association of low-grade systemic inflammation with cardiovascular mortality in the LURIC study. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(3):358-373. doi: 10.1007/s00392-019-01516-9
79. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, Winter MP, Hengstenberg C, Jilma B, et al. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106806. doi: 10.1016/j.vph.2020.106806
80. Li H, Cen K, Sun W, Feng B. Predictive value of blood interleukin-6 level in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Immunol Invest*. 2021;50(8):964-976. doi: 10.1080/08820139.2020.1795876
81. Perez AL, Grodin JL, Chaikijurajai T, Wu Y, Hernandez AF, et al. Interleukin-6 and outcomes in acute heart failure: An ASCEND-HF substudy. *J Card Fail*. 2021;27(6):670-676. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.006
82. Chen Z, Wang Y. Interleukin-6 levels can be used to estimate cardiovascular and all-cause mortality risk in dialysis patients: A meta-analysis and a systematic review. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(4):e818. doi: 10.1002/iid3.818

83. Ferreira JP, Vasques-Nóvoa F, Neves JS, Zannad F, Leite-Moreira A. Comparison of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for cardiovascular risk assessment: Findings from the MESA study. *Atherosclerosis*. 2024;390:117461. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117461
84. Khan MS, Talha KM, Maqsood MH, Rymer JA, Borlaug BA, Docherty KF, et al. Interleukin-6 and cardiovascular events in healthy adults: MESA. *JACC Adv*. 2024;3(8):101063. doi: 10.1016/j.jaccadv.2024.101063
85. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: Results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):965-973. doi: 10.1002/ehfj.1482
86. Defilippi CR, Alemayehu WG, Voors AA, Kaye D, Blaustein RO, Butler J, et al.; VICTORIA Study Group. Assessment of biomarkers of myocardial injury, inflammation, and renal function in heart failure with reduced ejection fraction: The VICTORIA biomarker substudy. *J Card Fail*. 2023;29(4):448-458. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.12.013
87. Mooney L, Jackson CE, Adamson C, McConnachie A, Welsh P, Myles RC, et al. Adverse outcomes associated with interleukin-6 in patients recently hospitalized for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2023;16(4):e010051. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010051
88. Batra G, Ghukasyan Lakic T, Lindbäck J, Held C, White HD, Stewart RAH, et al.; STABILITY Investigators. Interleukin 6 and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and chronic coronary syndrome. *JAMA Cardiol*. 2021;6(12):1440-1445. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3079
89. Spoto B, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Leonardi D, Testa A, Pisano A, et al. Association of IL-6 and a functional polymorphism in the IL-6 gene with cardiovascular events in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(2):232-240. doi: 10.2215/CJN.07000714
90. Pareek M, Bhatt DL, Vaduganathan M, Biering-Sorensen T, Qamar A, Diederichsen AC, et al. Single and multiple cardiovascular biomarkers in subjects without a previous cardiovascular event. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(15):1648-1659. doi: 10.1177/2047487317717065
91. Kristono GA, Holley AS, Hally KE, Brunton-O'Sullivan MM, Shi B, Harding SA, et al. An IL-6-IL-8 score derived from principal component analysis is predictive of adverse outcome in acute myocardial infarction. *Cytokine X*. 2020;2(4):100037. doi: 10.1016/j.cytok.2020.100037
92. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: Secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2952-2961. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa160
93. Barrows IR, Devalaraja M, Kakkar R, Chen J, Gupta J, Rosas SE, et al.; CRIC Study Investigators. Race, interleukin-6, *TM6RSS6* genotype, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(18):e025627. doi: 10.1161/JAHA.122.025627
94. Ferencik M, Mayrhofer T, Lu MT, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, et al. Coronary atherosclerosis, cardiac troponin, and interleukin-6 in patients with chest pain: The PROMISE trial results. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(8):1427-1438. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.03.016
95. Koshino A, Schechter M, Sen T, Vart P, Neuen BL, Neal B, et al. Interleukin-6 and cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: New insights from CANVAS. *Diabetes Care*. 2022;45(11):2644-2652. doi: 10.2337/dc22-0866
96. Jia X, Buckley L, Sun C, Al Rifai M, Yu B, Nambi V, et al. Association of interleukin-6 and interleukin-18 with cardiovascular disease in older adults: Atherosclerosis risk in communities study. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(16):1731-1740. doi: 10.1093/eurjpc/zwad197
97. McCabe JJ, Walsh C, Gorey S, Harris K, Hervella P, Iglesias-Rey R, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and vascular recurrence after stroke: An individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2023;54(5):1289-1299. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040529
98. Dirjayanto VJ, Martin-Ruiz C, Pompei G, Rubino F, Kunadian V. The association of inflammatory biomarkers and long-term clinical outcomes in older adults with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2024;409:132177. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132177
99. Li B, Shaikh F, Zamzam A, Abdin R, Qadura M. Inflammatory biomarkers to predict major adverse cardiovascular events in patients with carotid artery stenosis. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(6):997. doi: 10.3390/medicina60060997
100. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, 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/ehs367
101. Jenny NS, Callas PW, Judd SE, McClure LA, Kissela B, Zakai NA, et al. Inflammatory cytokines and ischemic stroke risk: The REGARDS cohort. *Neurology*. 2019;92(20):e2375-e2384. doi: 10.1212/WNL.0000000000007416
102. Papadopoulos A, Palaiopanos K, Björkbacka H, Peters A, de Lemos JA, Seshadri S, et al. Circulating interleukin-6 levels and incident ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurology*. 2022;98(10):e1002-e1012. doi: 10.1212/WNL.00000000000013274
103. Li J, Lin J, Pan Y, Wang M, Meng X, Li H, et al.; CNSR-III Investigators. Interleukin-6 and YKL-40 predicted recurrent stroke after ischemic stroke or TIA: analysis of 6 inflammation biomarkers in a prospective cohort study. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):131. doi: 10.1186/s12974-022-02467-1
104. Xu J, Mo J, Zhang X, Chen Z, Pan Y, Yan H, et al. Nontraditional risk factors for residual recurrence risk in patients with ischemic stroke of different etiologies. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(5):630-638. doi: 10.1159/000523919
105. McCabe JJ, Harris K, Walsh C, Gorey S, Arnold M, De Marchis GM, et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and vascular recurrence after stroke with and without atherosclerosis. *Stroke*. 2025;56(9):2588-2596. doi: 10.1161/STROKEAHA.125.052091
106. McCabe JJ, Walsh C, Gorey S, Harris K, Hervella P, Iglesias-Rey R, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and vascular recurrence according to stroke subtype: An individual participant data meta-analysis. *Neurology*. 2024;102(2):e208016. doi: 10.1212/WNL.00000000000208016
107. Jiang Y, Fan T. IL-6 and stroke recurrence in ischemic stroke. *Biomark Med*. 2024;18(17-18):739-747. doi: 10.1080/17520363.2024.2389038
108. Arai S, Hoshino T, Mizuno T, Ishizuka K, Hosoya M, Takahashi S, et al. Association between serum interleukin-6 levels and long-term outcomes after ischemic stroke: A prospective cohort study. *J Atheroscler Thromb*. 2026;33(2):195-203. doi: 10.5551/jat.65842
109. McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, Tian L, Guralnik JM, Tao H, et al. Relation of interleukin-6 and vascular cellular adhesion molecule-1 levels to functional decline in patients with lower extremity peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1392-1398. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.007
110. Gremmels H, Teraa M, de Jager SCA, Pasterkamp G, de Borst GJ, Verhaar MC. A pro-inflammatory biomarker-profile predicts amputation-free survival in patients with severe limb ischemia. *Sci Rep*. 2019;9(1):10740. doi: 10.1038/s41598-019-47217-1
111. Marinho L, Aday AW, Cook NR, Morrison AR, Narula N, Narula J, et al. Interleukin-6 levels and cardiovascular events in the cardiovascular inflammation reduction trial: Consistent associations for incident coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease. *JVS-Vascular Sci*. 2022;3:419.
112. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, Furukado S, Yamagami H, Yagita Y, et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: A 9-year follow-up study. *Stroke*. 2014;45(10):2924-2929. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005991

113. Eltoft A, Arntzen KA, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. Interleukin-6 is an independent predictor of progressive atherosclerosis in the carotid artery: The Tromso study. *Atherosclerosis*. 2018;271:1-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.005
114. Kamtchum-Tatuene J, Saba L, Heldner MR, Poorthuis MHF, de Borst GJ, Rundek T, et al.; Carotid Atherosclerosis and Stroke Collaboration (CASCO). Interleukin-6 predicts carotid plaque severity, vulnerability, and progression. *Circ Res*. 2022;131(2):e22-e33. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320877
115. Vatsa N, Quintana RA, Doeberitz PK, Onnis C, Vatsa S, Newman N, et al. Interleukin-6 is associated with high-risk plaque on coronary computed tomography angiography in asymptomatic women. *Am J Prev Cardiol*. 2025;23:101264. doi: 10.1016/j.ajpc.2025.101264
116. He J, Shlipak M, Anderson A, Roy JA, Feldman HI, Kallem RR, et al.; CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Investigators. Risk factors for heart failure in patients with chronic kidney disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005336. doi: 10.1161/JAHA.116.005336
117. De Boer RA, Naylor M, deFilippi CR, Enserro D, Bhambhani V, Kizer JR, et al. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):215-224. doi: 10.1001/jamacardio.2017.4987
118. Albar Z, Albakri M, Hajjari J, Karnib M, Janus SE, Al-Kindi SG. Inflammatory markers and risk of heart failure with reduced to preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2022;167:68-75. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.11.045
119. Vasques-Nóvoa F, Pedro Ferreira J, Marques P, Sergio Neves J, Vale C, Ribeirinho-Soares P, et al. Interleukin-6, infection and cardiovascular outcomes in acute heart failure: Findings from the EDIFICA registry. *Cytokine*. 2022;160:156053. doi: 10.1016/j.cyt.2022.156053
120. Michou E, Wussler D, Belkin M, Simmen C, Strebel I, Nowak A, et al. Quantifying inflammation using interleukin-6 for improved phenotyping and risk stratification in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(2):174-184. doi: 10.1002/ehf.2767
121. Wu QM, Liu LJ, Li TF, Deng HW, Li J, Zhai YS, et al. Interleukin-6 as a novel biomarker for the diagnosis of acute decompensated heart failure: A retrospective study. *Front Cardiovasc Med*. 2026;13:1800571. doi: 10.3389/fcvm.2026.1800571
122. Pah AM, Serban S, Mateescu DM, Cotet IG, Muresan CO, Ilie AC, et al. Systemic inflammatory biomarkers (interleukin-6, high-sensitivity C-reactive protein, and neutrophil-to-lymphocyte ratio) and prognosis in heart failure: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Med*. 2025;14(23):8610. doi: 10.3390/jcm14238610
123. Ahmad MI, Chevli PA, Mirzai S, Rikhi R, Pagidipati N, Slipczuk L, et al. Relationship between interleukin-6, coronary artery calcium and risk of heart failure: Insights from MESA. *Am J Prev Cardiol*. 2025;24:101310. doi: 10.1016/j.ajpc.2025.101310
124. Berger M, März W, Niessner A, Delgado G, Kleber M, Scharnagl H, et al. IL-6 and hsCRP predict cardiovascular mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2024;11(6):3607-3615. doi: 10.1002/ehf2.14959
125. Docherty KF, McDowell K, Welsh P, Petrie MC, Anand I, Berg DD, et al. Interleukin-6 in heart failure with reduced ejection fraction and the effect of dapagliflozin: An exploratory analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure trial. *JACC Heart Fail*. 2025;13(7):102393. doi: 10.1016/j.jchf.2024.12.012
126. Dong D, Sun C, Li B, Huang D, Zhang W, Lu M. Predictive accuracy of serum IL-6, IL-17 and sST2 levels for diuretic resistance in patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2026 Apr 13. doi: 10.1186/s12872-026-05756-2
127. Bahrami HSZ, Jørgensen PG, Hove JD, Dixon U, Rasmussen LJH, Eugen-Olsen J, et al. Association between interleukin-6, suPAR, and hsCRP with subclinical left ventricular dysfunction in type 1 diabetes: The Thousand & 1 study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;222:112071. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112071
128. Geppert A, Steiner A, Zorn G, Delle-Karth G, Koreny M, Haumer M, et al. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med*. 2002;30(9):1987-1994. doi: 10.1097/00003246-200209000-00007
129. Thérout P, Armstrong PW, Mahaffey KW, Hochman JS, Malloy KJ, Rollins S, et al. Prognostic significance of blood markers of inflammation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty and effects of pexelizumab, a C5 inhibitor: A substudy of the COMMA trial. *Eur Heart J*. 2005;26(19):1964-1970. doi: 10.1093/eurheartj/ehi292
130. Geppert A, Dorninger A, Delle-Karth G, Zorn G, Heinz G, Huber K. Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2035-2042. doi: 10.1097/01.CCM.0000228919.33620.D9
131. Jarai R, Fellner B, Haoula D, Jordanova N, Heinz G, Karth GD, et al. Early assessment of outcome in cardiogenic shock: Relevance of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and interleukin-6 levels. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1837-1844. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819fe896
132. Andrié RP, Becher UM, Frommold R, Tiyerili V, Schrickel JW, Nickenig G, et al. Interleukin-6 is the strongest predictor of 30-day mortality in patients with cardiogenic shock due to myocardial infarction. *Crit Care*. 2012;16(4):R152. doi: 10.1186/cc11467
133. Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, Wegener NA, Schlitt A, Heinrich KM, et al. Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(5):375-384. doi: 10.1007/s00392-011-0403-3
134. Van Diepen S, Newby LK, Lopes RD, Stebbins A, Hasselblad V, James S, et al.; APEX AMI Investigators. Prognostic relevance of baseline pro- and anti-inflammatory markers in STEMI: An APEX AMI substudy. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2127-2133. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.004
135. Van Diepen S, Alemanyhu WG, Zheng Y, Theroux P, Newby LK, Mahaffey KW, et al. Temporal changes in biomarkers and their relationships to reperfusion and to clinical outcomes among patients with ST segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(3):376-385. doi: 10.1007/s11239-016-1390-z
136. Katja A, Tarvasmäki T, Lassus J, Sionis A, Mebazaa A, Pulkki K, et al.; CardShock investigators. Kinetics of procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 in cardiogenic shock - Insights from the CardShock study. *Int J Cardiol*. 2021;322:191-196. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.069
137. Ceglarek U, Schellong P, Rosolowski M, Scholz M, Willenberg A, Kratzsch J, et al. The novel cystatin C, lactate, interleukin-6, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (CLIP)-based mortality risk score in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2021;42(24):2344-2352. doi: 10.1093/eurheartj/ehab110
138. Насонов ЕЛ, Панюкова ЕВ, Александрова ЕН. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология*. 2022;7:53-62. [Nasonov EL, Panyukova EV, Aleksandrova EN. C-reactive protein as a marker of inflammation in atherosclerosis (new data). *Kardiologiya*. 2022;7:53-62 (In Russ.)].
139. Kurt B, Reugels M, Schneider KM, Spiesshoefer J, Milzi A, Gombert A, et al. C-reactive protein and cardiovascular risk in the general population. *Eur Heart J*. 2025;47(15):1799-1810. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf937
140. Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR, Rifai N, Lee IM, Buring JE. Inflammation, cholesterol, lipoprotein(a), and 30-year cardiovascular outcomes in women. *N Engl J Med*. 2024;391(22):2087-2097. doi: 10.1056/NEJMoa2405182
141. Mehta A, Blumenthal RS, Gluckman TJ, Feldman DI, Kohli P. High-sensitivity C-reactive protein in atherosclerotic cardiovascular

- disease: To measure or not to measure? *US Cardiol.* 2025;19:e06. doi: 10.15420/usc.2024.25
142. Kirkgöz K. C-reactive protein in atherosclerosis-more than a biomarker, but not just a culprit. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24(10):297. doi: 10.31083/j.rcm2410297
143. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J.* 2018;39(38):3499-3507. doi: 10.1093/eurheartj/ehy310
144. Jug B, Salobir BG, Vene N, Sebestjen M, Sabovic M, Keber I. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure. *Heart Vessels.* 2009;24(4):271-276. doi: 10.1007/s00380-008-1111-4
145. Mohammadnia N, van Broekhoven A, Bax WA, Eikelboom JW, Mosterd A, Fiolet ATL, et al. Interleukin-6 modifies lipoprotein(a) and oxidized phospholipids associated cardiovascular disease risk in a secondary prevention cohort. *Atherosclerosis.* 2025;405:119211. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119211
146. Said EA, Al-Reesi I, Al-Shizawi N, Jaju S, Al-Balushi MS, Koh CY, et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(6):3915-3924. doi: 10.1002/jmv.26654
147. Blackburn P, Després JP, Lamarche B, Tremblay A, Bergeron J, Lemieux I, et al. Postprandial variations of plasma inflammatory markers in abdominally obese men. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(10):1747-1754. doi: 10.1038/oby.2006.201
148. Schönknecht YB, Crommen S, Stoffel-Wagner B, Coenen M, Fimmers R, Stehle P, et al. Influence of a proinflammatory state on postprandial outcomes in elderly subjects with a risk phenotype for cardiometabolic diseases. *Eur J Nutr.* 2022;61(6):3077-3083. doi: 10.1007/s00394-022-02870-7
149. Docherty S, Harley R, McAuley JJ, Crowe LAN, Pedret C, Kirwan PD, et al. The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: A narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2022;14(1):5. doi: 10.1186/s13102-022-00397-2
150. Nilsson G, Lekander M, Åkerstedt T, Axelsson J, Ingre M. Diurnal variation of circulating interleukin-6 in humans: A meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165799. doi: 10.1371/journal.pone.0165799
151. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem.* 2001;47(3):426-430.
152. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177
153. Arnett DK, Khera A, Blumenthal RS. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: Part 1, lifestyle and behavioral factors. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1043-1044. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2604
154. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol.* 2021;37(8):1129-1150. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016
155. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
156. Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2
157. Kaneko Y, Takeuchi T. An update on the pathogenic role of IL-6 in rheumatic diseases. *Cytokine.* 2021;146:155645. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155645
158. Amigues I, Russo C, Giles JT, Tugcu A, Weinberg R, Bokhari S, et al. Myocardial microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis quantitation by ¹³N-ammonia positron emission tomography/computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(1):e007495. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007495
159. Weber B, Weisenfeld D, Seyok T, Huang S, Massarotti E, Barrett L, et al. Relationship between risk of atherosclerotic cardiovascular disease, inflammation, and coronary microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(11):e025467. doi: 10.1161/JAHA.121.025467
160. Fomicheva OA, Popkova TV, Krougly LB, Gerasimova EV, Novikova DS, Pogorelova OA, et al. Factors of progression and occurrence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Kardiologiia.* 2021;61(1):12-21. doi: 10.18087/cardio.2021.1.n1331
161. Almeida-Santiago C, Quevedo-Abeledo JC, Hernández-Hernández V, de Vera-González A, González-Delgado A, González-Gay MÁ, et al. Circulating interleukin-6 and cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis with low disease activity due to active therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(7):1537-1543. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mr4bka
162. Parisi S, Ditto MC, Ghellere F, Panaro S, Piccione F, Borrelli R, et al. Update on tocilizumab in rheumatoid arthritis: A narrative review. *Front Immunol.* 2025;16:1470488. doi: 10.3389/fimmu.2025.1470488
163. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):694-702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345
164. Hoffman E, Rahat MA, Feld J, Elias M, Rosner I, Kaly L, et al. Effects of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, on serum lipid and adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4633. doi: 10.3390/ijms20184633
165. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):31-40. doi: 10.1002/art.41095
166. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. Comparative risk of cardiovascular events with biologic and synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):561-576. doi: 10.1002/acr.23875
167. Gerasimova EV, Popkova TV, Kirillova IG, Gerasimova DA, Nasonov EL. Dynamics of modified cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis on the background of 5-year therapy with an interleukin 6 receptor inhibitor. *Dokl Biochem Biophys.* 2025;522(1):333-342. doi: 10.1134/S1607672925700097
168. Bacchiera BC, Bacchiera AB, Usayo MJ, Bedirian R, Singh G, Pinheiro GD. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a high-risk population: A prospective community-based clinical study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):e005038. doi: 10.1161/JAHA.116.005038
169. Klevealand O, Kunszt G, Bratlje M, Ueland T, Broch K, Holte E, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2406-2413. doi: 10.1093/eurheartj/ehw171
170. Klevealand O, Ueland T, Kunszt G, Bratlje M, Yndestad A, Broch K, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab induces a selective and substantial increase in plasma IP-10 and MIP-1 β in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018;271:1-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.136
171. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, Yoneyama K, Nakajima Y, Takei M. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: Assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2014;41(10):1916-1921. doi: 10.3899/jrheum.131540

172. Yokoe I, Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, Yoneyama K, Kitamura N, et al. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(5):364-370. doi: 10.1080/03009742.2017.1418424
173. Welsh P, Tuckwell K, McInnes IB, Sattar N. Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2016;254:167-171. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.016
174. Castañeda S, Remuzgo-Martínez S, López-Mejías R, Genre F, Calvo-Alén J, Llorente I, et al. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):465-473
175. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Мартынова АВ, Черкасова МВ, Новикова ДС. Динамические изменения уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):517-522. [Gerasimova EV, Popkova TV, Martynova AV, Cherkasova MV, Novikova DS. Time course of changes in the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with rheumatoid arthritis during therapy with an interleukin-6 receptor inhibitor. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5): 517-522 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-517-522
176. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott AM, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178
177. Helseth R, Kleveland O, Ueland T, Wiseth R, Damas JK, Broch K, et al. Tocilizumab increases citrullinated histone 3 in non-ST segment elevation myocardial infarction. *Open Heart*. 2021;8(1):e001492. doi: 10.1136/openhrt-2020-001492
178. Carroll MB, Haller C, Smith C. Short-term application of tocilizumab during myocardial infarction (STAT-MI). *Rheumatol Int*. 2018;38(1):59-66. doi: 10.1007/s00296-017-3842-y
179. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, Bendz B, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1845-1855. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.049
180. Holte E, Kleveland O, Ueland T, Kunszt G, Bratlie M, Broch K, et al. Effect of interleukin-6 inhibition on coronary microvascular and endothelial function in myocardial infarction. *Heart*. 2017;103(19):1521-1527. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310875
181. Meyer MAS, Wiberg S, Grand J, Meyer ASP, Obling LER, Frydland M, et al. Treatment effects of interleukin-6 receptor antibodies for modulating the systemic Inflammatory Response After Out-of-Hospital Cardiac Arrest (The IMICA Trial): A double-blinded, placebo-controlled, single-center, randomized, clinical trial. *Circulation*. 2021;143(19):1841-1851. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053318
182. Binder MS, Timmerman C, Marof B, Wu Y, Bankole A, Heletz I. The cardiovascular effects of interleukin-6 inhibition in patients with severe coronavirus-19 infection. *J Int Med Res*. 2025;53(4):3000605251324590. doi: 10.1177/03000605251324590
183. Зоннова ЕВ, Баранов АА, Егорова АН, Лемак МС, Кузькина СМ, Насонов ЕЛ. Терапия олокизумабом и сердечно-сосудистые осложнения при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):611-618. [Zonova EV, Baranov AA, Egorova AN, Lemak MS, Kuzkina SM, Nasonov EL. Olokizumab therapy and cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):611-618 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-611-618
184. Adamstein NH, Cornel JH, Davidson M, Libby P, de Remigis A, Jensen C, et al. Association of interleukin 6 inhibition with ziltivekimab and the neutrophil-lymphocyte ratio: A secondary analysis of the RESCUE clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(2):177-181. doi: 10.1001/jamacardio.2022.4277
185. Mendieta G, Ridker PM, Borlaug BA, Ducharme A, Lam CSP, Voors AA, et al. Ziltivekimab in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: Rationale and design of the ATHENA and HERMES trials. *Eur J Heart Fail*. 2026;xuag153. doi: 10.1093/ehf/xuag153
186. Speake C, Habib T, Lambert K, Hundhausen C, Lord S, Dufort MJ, et al. IL-6-targeted therapies to block the cytokine or its receptor drive distinct alterations in T cell function. *JCI Insight*. 2022;7(22):e159436. doi: 10.1172/jci.insight.159436
187. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008;112(10):3959-3964. doi: 10.1182/blood-2008-05-155846
188. Авдеева АС, Лисицына ТА, Абрамкин АА, Диатроптов МЕ, Насонов ЕЛ. Динамика маркеров воспаления и уровня интерлейкина 6 на фоне терапии олокизумабом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):160-167. [Avdeeva AS, Lisitsyna TA, Abramkin AA, Diatroptov ME, Nasonov EL. Dynamics of inflammatory markers and interleukin 6 levels during olokizumab therapy: Results of a single-center randomized controlled trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):160-167 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2026-160-167
189. George MJ, Jasmin NH, Cummings VT, Richard-Loendt A, Launchbury F, Woollard K, et al. Selective interleukin-6 trans-signaling blockade is more effective than panantagonism in reper-fused myocardial infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(5):431-443. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.01.013
190. Schulte DM, Waetzig GH, Schuett H, Marx M, Schulte B, Gargers C, et al. Case report: Arterial wall inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease is reduced by olamkiccept (sgp-130Fc). *Front Pharmacol*. 2022;13:758233. doi: 10.3389/fphar.2022.758233
191. King EA, Davis JW, Degner JF. Are drug targets with genetic support twice as likely to be approved? Revised estimates of the impact of genetic support for drug mechanisms on the probability of drug approval. *PLoS Genet*. 2019;15(12):e1008489. doi: 10.1371/journal.pgen.1008489
192. Minikel EV, Painter JL, Dong CC, Nelson MR. Refining the impact of genetic evidence on clinical success. *Nature*. 2024;629(8012):624-629. doi: 10.1038/s41586-024-07316-0
193. Walsh R, Jurgens SJ, Erdmann J, Bezzina CR. Genome-wide association studies of cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2023;103(3):2039-2055. doi: 10.1152/physrev.00024.2022
194. deGoma E, Walsh J, Georgakis MK. Human genetics informing drug development in cardiovascular disease: Interleukin-6 signaling as a case study. *Circ Genom Precis Med*. 2025;18(4):e005103. doi: 10.1161/CIRCGEN.125.005103
195. Zhang L, Omarov M, Xu L, deGoma E, Natarajan P, Georgakis MK. IL6 genetic perturbation mimicking IL-6 inhibition is associated with lower cardiometabolic risk. *Nat Cardiovasc Res*. 2025;4(9):1172-1186. doi: 10.1038/s44161-025-00700-7
196. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willett P, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: A collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379(9822):1205-1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
197. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium; Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: A mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379(9822):1214-1224. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X

198. Daghlas I, Gill D. Genetic downregulation of interleukin-6 signaling, coagulation function, and risk of thromboembolic disease. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(24):e043972. doi: 10.1161/JAHA.125.043972
199. Burgess S, Cronjé HT, deGoma E, Chyung Y, Gill D. Human genetic evidence to inform clinical development of IL-6 signaling inhibition for abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025;45(2):323-331. doi: 10.1161/ATVBA-HA.124.321988
200. Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, Howson JM, Rainbow DB, Smyth DJ, et al. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS Genet.* 2013;9(4):e1003444. doi: 10.1371/journal.pgen.1003444
201. Garbers C, Monhasery N, Aparicio-Siegmund S, Lokau J, Baran P, Nowell MA, et al. The interleukin-6 receptor Asp358Ala single nucleotide polymorphism rs2228145 confers increased proteolytic conversion rates by ADAM proteases. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(9):1485-1494. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.05.018
202. Ou G, Cai H, Yao K, Qiu Z, Yang Y, Chen Y, et al. Exploring the therapeutic potential of interleukin-6 receptor blockade in cardiovascular disease treatment through Mendelian randomization. *Sci Rep.* 2024;14(1):21452. doi: 10.1038/s41598-024-72195-4
203. Bick AG, Pirruccello JP, Griffin GK, Gupta N, Gabriel S, Saleheen D, et al. Genetic interleukin 6 signaling deficiency attenuates cardiovascular risk in clonal hematopoiesis. *Circulation.* 2020;141(2):124-131. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044362
204. Daghlas I, Georgakis MK, Brennan SO, Arsenaault BJ, Burgess S, Gill D. Genetically proxied IL-6 signaling inhibition, lipoprotein(a) levels, and atherosclerotic disease risk. *Atherosclerosis.* 2026;415:120723. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2026.120723
205. Xiang B, Zhang R, Zhou Y, Zhang S, Zhao Y, Yang X, et al. Genetic variants lowering lipoprotein(a) and downregulating interleukin-6 signalling are additively associated with a decreased risk of cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2026;20:zwag090. doi: 10.1093/eurjpc/zwag090
206. Mirzai S, McParland J, Ahmad MI, deGoma E, Walsh J, Shapiro MD. Effect of IL-6 inhibition on lipoprotein(a) levels: A systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Cardiol.* 2026;27:101498. doi: 10.1016/j.ajpc.2026.101498
207. Liu Y, Chen Y, Lin Y, Wei B, Luo Z. Impacts of pro-inflammatory cytokines variant on cardiometabolic profile and premature coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2024;28(8):e18311. doi: 10.1111/jcmm.18311
208. Cupido AJ, Asselbergs FW, Natarajan P; CHARGE Inflammation Working Group; Ridker PM, Hovingh GK, et al. Dissecting the IL-6 pathway in cardiometabolic disease: A Mendelian randomization study on both IL6 and IL6R. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2875-2884. doi: 10.1111/bcp.15191
209. Georgakis MK, Malik R, Gill D, Franceschini N, Sudlow CLM, Dichgans M; INVENT Consortium, CHARGE Inflammation Working Group. Interleukin-6 signaling effects on ischemic stroke and other cardiovascular outcomes: A Mendelian randomization study. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(3):e002872. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002872
210. Stevenson AJ, Gadd DA, Hillary RF, McCartney DL, Campbell A, Walker RM, et al. Creating and validating a DNA methylation-based proxy for interleukin-6. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(12):2284-2292. doi: 10.1093/gerona/ghab046
211. Lundin JI, Peters U, Hu Y, Ammous F, Benjamin EJ, Bis JC, et al.; PAGE Study. Epigenetic mechanisms underlying variation of IL-6, a well-established inflammation biomarker and risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2025;407:120219. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120219
212. Pan Z, Cheng J, Yang W, Chen L, Wang J. Effect of colchicine on inflammatory markers in patients with coronary artery disease: A meta-analysis of clinical trials. *Eur J Pharmacol.* 2022;927:175068. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175068
213. Gotzmann M, Henk P, Stervbo U, Blázquez-Navarro A, Mügge A, Babel N, et al. Empagliflozin reduces interleukin-6 levels in patients with heart failure. *J Clin Med.* 2023;12(13):4458. doi: 10.3390/jcm12134458
214. Reis ASLDS, Furtado GE, Menuchi MRTP, Borges GF. The impact of exercise interleukin-6 to counteract immunosenescence: Methodological quality and overview of systematic reviews. *Healthcare (Basel).* 2024;12(10):954. doi: 10.3390/healthcare12100954
215. Choudhury RP, Hargreaves R, Chai J, Fisher EA. Inflammation reprogramming and immunomodulation: Next-generation treatments for atherosclerosis. *Cell Rep Med.* 2025;6(9):102288. doi: 10.1016/j.xcrm.2025.102288

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Фомичева О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-6152>
Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
Попкова Т.В. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
Самсонов М.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-1623>