

Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.С. Авдеева, Е.Ю. Панасюк

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Евгений Львович Насонов
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Lvovich Nasonov
sokrat@irramn.ru

Поступила 18.07.13



Е.Л. Насонов – директор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, академик РАМН, профессор, д.м.н.



Е.Н. Александрова – заведующая лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, д.м.н.



А.С. Авдеева – младший научный сотрудник, лаборатория клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, к.м.н.



Е.Ю. Панасюк – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинических исследований и международных связей ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, к.м.н.

По современным представлениям ключевую роль в развитии аутоиммунного хронического воспаления при ревматоидном артрите (РА) и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) играют провоспалительные цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6) и ИЛ1 β [1–3], ингибция которых с помощью использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП; моноклональные антитела – мАТ, рекомбинантные белки) рассматривается как новое перспективное направление в лечении этих заболеваний [4]. Особое внимание в последние годы привлекает ИЛ6 – гликопептид с молекулярной массой 26 кДа, состоящий из 212 аминокислот и четырех α -спиральных пучков. Напомним, что ИЛ6 относится к семейству ИЛ6-цитокинов, другими представителями которого являются ИЛ11, ИЛ27, ИЛ31, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), кардиотрофин 1 (CT1), кардиотрофин-подобный цитокин (CLC), лейкоцитарный ингибиторный фактор (LIF), нейропозтин (NPN) и онкостатин М (OSM). Биологическая активность ИЛ6 связана с его способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток [5–7]. ИЛ6 – мультифункциональный цитокин, продуцируемый различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноци-

ты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, клетки трофобласта, опухолевые клетки и др. Индукторами синтеза ИЛ6 служат ИЛ1, ИЛ2, ФНО α , интерферон (ИФН) и колониестимулирующие факторы, ингибиторами – ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13. ИЛ6 обладает широким спектром биологической активности и действует на различные типы клеток [7]. Сигнал от ИЛ6 опосредуется через уникальную систему ИЛ6-рецептора (ИЛ6Р), состоящего из двух функциональных мембранных протеинов: 80 кДа лиганд-связывающей цепи (мембранный ИЛ6Р – мИЛ6Р, ИЛ6Р α -цепь, CD126) и 130 кДа не связывающей лиганд цепи, передающей сигнал (гликопротеин 130 – gp130, ИЛ6Р β -цепь, CD130). мИЛ6Р экспрессируется только на некоторых клетках (гепатоцитах, моноцитах/макрофагах, нейтрофилах и небольшом количестве лимфоцитов), gp130 – практически на всех клетках. В клетках с достаточным количеством мИЛ6Р происходит связывание ИЛ6 с этим рецептором, после чего комплекс ИЛ6/ИЛ6Р индуцирует гомодимеризацию молекул gp130 с формированием высокоаффинного функционального гексамерного рецепторного комплекса, образованного двумя тримерами, состоящими из ИЛ6, ИЛ6Р и gp130. Димеризация gp130 приводит к активации gp130-связанной киназы JAK1 (Janus family tyrosine kinase 1). В клетках, которые не экспрессируют достаточного количества мИЛ6Р, передача сигнала от ИЛ6 (транссигнализация) индуцируется комплек-

сом ИЛ6 с растворимой формой ИЛ6Р (ИЛ6/рИЛ6Р) при его взаимодействии с мембранным gp130. рИЛ6Р образуется за счет высвобождения мИЛ6Р с мембраны клеток и альтернативного сплайсинга мРНК. Естественным ингибитором транс-сигнализации ИЛ6 является растворимый (р) gp130 (pgp130), инактивирующий комплекс ИЛ6/рИЛ6Р, препятствуя его связыванию с мембранным gp130. Активированная JAK1 вызывает рекрутирование и фосфорилирование STAT3 (signal transducers and activators of transcription). Транслокация STAT3 в ядро индуцирует, с одной стороны, экспрессию генов, продукты которых обеспечивают биологические эффекты ИЛ6, а с другой – транскрипцию таких молекул сигнальной трансдукции, как SOCS1 (suppressor of cytokine signaling) и SHP2 (SH2 domain-containing tyrosine phosphatase), обладающих способностью, связываясь с JAK1, подавлять передачу сигнала, опосредованного gp130. Другим компонентом негативной обратной регуляции эффектов ИЛ6 является PIAS (protein inhibitors of activated STAT3), который специфически ассоциируется со STAT3 и блокирует опосредованную STAT транскрипцию генов. Наряду с активацией Jak/Stat, димеризация gp130 при взаимодействии с комплексом ИЛ6/ИЛ6Р вызывает рекрутирование тирозинфосфатазы, принимающей участие в стимуляции сигнального каскада MAPK (mitogen-activated protein kinase), способного регулировать жизнеспособность клеток и ответ на стрессорные стимулы.

Эффекты ИЛ6 можно разделить на системные и локальные (рис. 1). Один из наиболее характерных системных провоспалительных эффектов ИЛ6 – стимуляция острофазового воспалительного ответа [8], который свя-

зан с увеличением экспрессии гена *ИЛ6* в печени и проявляется в повышении концентрации белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка – СРБ, фибриногена, сывороточного амилоидного белка А – SAA), причем именно с SAA связывают возникновение вторичного амилоидоза, частого осложнения РА. Под действием ИЛ6 увеличивается синтез в печени другого острофазового белка – гепсидина, при связывании которого с транспортной молекулой ферропортином происходит ингибирование высвобождения железа макрофагами и уменьшение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке, что ведет к развитию анемии хронического заболевания у пациентов с РА [9]. ИЛ6 стимулирует выработку лептина – гормона, способствующего формированию анорексии, характерной для хронических воспалительных заболеваний. Важными проявлениями системного действия ИЛ6 являются лихорадка и утренняя скованность [10], связанные с суточным ритмом секреции данного цитокина, максимум которой приходится на ранние утренние часы. Локальные эффекты ИЛ6 также весьма многообразны и определяются его влиянием на патогенетические механизмы синовита и деструктивного поражения суставов [11–13]. Как известно, развитие артрита характеризуется неоваскуляризацией синовиальной ткани, сопровождающейся лейкоцитарной инфильтрацией и гиперплазией синовиоцитов, что в конечном итоге приводит к образованию паннуса. Среди цитокинов и факторов роста, участвующих в патогенезе РА, наибольшей ангиогенной активностью обладает сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), высокий уровень которого в крови больных РА коррелирует с активностью воспалительного и де-

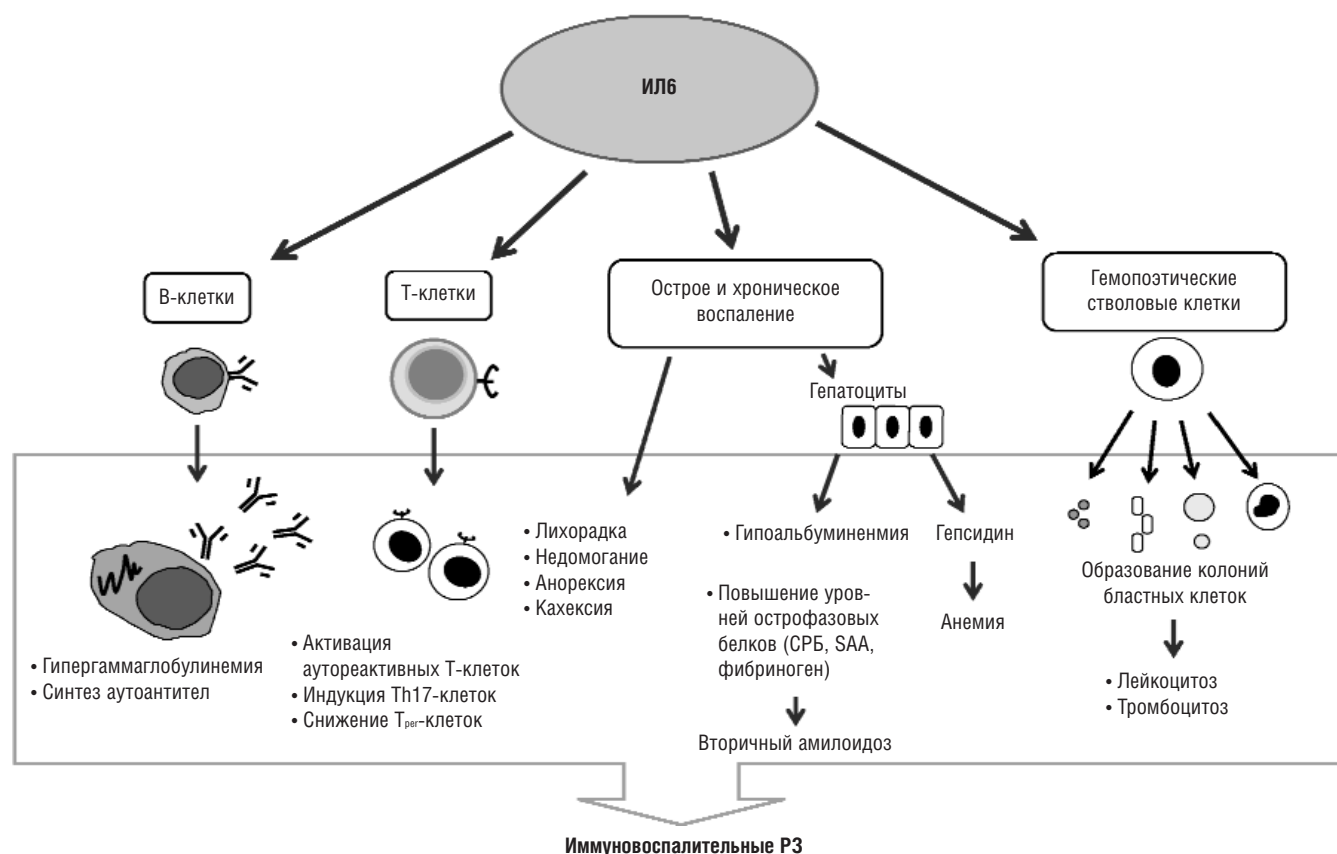


Рис. 1. Основные патологические эффекты ИЛ6

структивного поражения суставов. ИЛ6 в присутствии рИЛ6Р стимулирует выработку VEGF синовиальными фибробластами больных РА. Комплекс ИЛ6/рИЛ6Р активирует синтез эндотелиальными клетками, мононуклеарными клетками и синовиальными фибробластами таких хемокинов, как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1) и ИЛ8, усиливает экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM1) в эндотелии, что способствует миграции воспалительных клеток в полость сустава. В острую фазу воспаления лейкоцитарный инфильтрат в синовиальной ткани больных РА представлен, главным образом, нейтрофилами — важными медиаторами воспаления и костной деструкции, патогенный потенциал которых связан с секрецией протеолитических ферментов и активных кислородных радикалов. Активация и рекрутирование нейтрофилов являются следствием прямого взаимодействия ИЛ6 с мИЛ6Р данных клеток. При прогрессировании РА транссигнализация ИЛ6, вызывающая активацию эндотелиальных клеток, инициирует переход острого воспаления в хроническое, в процессе которого клеточный состав рекрутируемых лейкоцитов изменяется с нейтрофильного на моноцитарный. Полагают, что ИЛ6 совместно с рИЛ6Р, высвобождающимися с поверхности активированных нейтрофилов, усиливает продукцию эндотелиальными клетками хемоаттрактантов, специфичных для моноцитов, в частности МХБ1, и индуцирует нейтрофильный апоптоз с последующим фагоцитозом нейтрофилов мононуклеарными клетками. Наряду с этим ИЛ6 через механизм транссигнализации активирует пролиферацию и гиперплазию синовиальных фибробластов. ИЛ6 в синергизме с ИЛ1 обладает способностью стимулировать выработку синовиальными клетками матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 3, 13, играющих важную роль в деструкции хрящевой ткани при РА. В то же время комплекс

ИЛ6/рИЛ6Р индуцирует продукцию тканевого ингибитора ММП (TIMP1) в культуре хондроцитов и синовиальных фибробластов человека, что может свидетельствовать об участии ИЛ6 в регуляции метаболизма экстрацеллюлярного матрикса. Другой механизм повреждения суставного хряща связан с подавлением ИЛ6/рИЛ6Р синтеза протеогликана в хондроцитах больных РА. Под влиянием транссигнализации ИЛ6 происходит усиление остеокластогенеза и костной резорбции, имеющих центральное значение в прогрессировании эрозивного поражения суставов при РА [13]. ИЛ6 способствует созреванию остеокластов из гематopoэтических стволовых клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда. Взаимодействие ИЛ6 и рИЛ6Р активирует синтез простагландина E2 (PGE2), индуцирующего экспрессию RANKL в остеобластах, что сопровождается снижением продукции остеопротегерина (OPG) и стимуляцией процесса образования остеокластов. Важную роль ИЛ6 в патогенезе РА связывают с влиянием данного цитокина на адаптивный иммунный ответ. ИЛ6 способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (ревматоидный фактор — РФ, антитела к цитруллинированным белкам) и иммуноглобулины, оказывая прямое действие на плазмобласты и активируя продукцию ИЛ21 в CD4+Th-лимфоцитах. Кроме того, ИЛ6 совместно с трансформирующим фактором роста β (ТФРβ), ИЛ1β и ИЛ23 вызывает дифференцировку наивных CD4+Th-клеток в Th17-лимфоциты (вырабатывают ИЛ17, ИЛ12, ИЛ22) и подавляют экспансию Т-регуляторных клеток. Патологические нарушения этих клеточных популяций рассматриваются в качестве ключевых компонентов хронического воспаления и аутоиммунитета при иммуновоспалительных РЗ [14].

В настоящее время ингибция ИЛ6, в первую очередь с использованием тоцилизумаба (ТЦЗ), рассматрива-

Таблица 1 Применение ТЦЗ при иммуновоспалительных РЗ по зарегистрированным и не зарегистрированным показаниям

Заболевание	Статус	Эффективность	Источники
РА	Регистрация	+	[16–29]
Системный ЮРА	«	+	[59–63]
СКВ	Фаза I, описания случаев	+/-	[64–66]
ССД	Описание случаев	+/- (эффект в отношении артрита, но не поражения кожи)	[67, 68]
Полимиозит	« «	+	[69]
Гигантоклеточный артериит	Открытые исследования, описания случаев	+	[70–75]
Артериит Такаясу	Описание случаев	+/-	[76–78]
Криоглобулинемический васкулит	« «	+	[79]
Ревматоидный васкулит	« «	+	[80, 81]
Ревматическая полимиалгия	« «	+	[70, 73, 82]
Рецидивирующий полихондрит	« «	+	[83, 84]
Болезнь Стилла взрослых	Открытые исследования, описания случаев	+	[85–101]
Амилоидоз А	Описание случаев	+	[102–108]
Псориатический артрит	« «	+/-	[109, 110]
Спондилоартрит	РПКИ (BUILDER-1, BUILDER-2); наблюдательные исследования, описание случаев	+/- (не эффективен в отношении поражения позвоночника; эффективен в отношении периферического артрита)	[111–119]
Болезнь Бехчета	Описание случаев	+/-	[120–122]
Подagra	« «	+	[123]

ется как одно из наиболее перспективных направлений в лечении иммуновоспалительных РЗ [4, 11] (табл. 1) и послужило основанием для планирования серии рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ, табл. 2). Успешные результаты применения ТЦЗ создали предпосылки для разработки других препаратов, которые в перспективе могут сформировать новый класс ГИБП – ингибиторы ИЛ6 (табл. 3 и рис. 2), что будет не менее важным достижением фармакологии воспалительных заболеваний, чем создание ингибиторов ФНОα.

Тоцилизумаб

ТЦЗ представляет собой гуманизированные МАТ (IgG₁), которые связываясь с мИЛ6Р и рИЛ6Р, ингибирует оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации [15]. В настоящее время завершено 7 широкомаштабных РПКИ, в которых продемонстрирована эффективность ТЦЗ у пациентов с тяжелым РА, резистентным к метотрексату (МТ) и другим базисным противовоспалительным препаратам (БПВП): OPTION, TOWARD, SAMURAI, SATORI, LITHE [16–20], ингибиторам ФНОα (RADIATE) [21], а также у пациентов, не получавших МТ (AMBITION) [22]. Во всех исследованиях (за исключением AMBITION) ТЦЗ применяли в комбинации с МТ и другими БПВП. В исследовании AMBITION (а также SAMURAI и SATORI) установлена высокая эффективность монотерапии ТЦЗ. Кроме того, недавно было завершено два РПКИ (ROSE, ACT-RAY) [23, 24] и три открытых [25–29] исследования фазы IIIb (ACT-SURE, ACT-STAR, TAMARA, LORNET), в которых изучалась эффективность ТЦЗ у пациентов, резистентных к БПВП и ингибиторам ФНОα, а также возможности монотерапии ТЦЗ по протоколам, приближенным к реальной клинической практике. В целом эффективность терапии по критерию достижения 20% улучшения Американской коллегии ревматологов (ACR20; первичная конечная точка) варьировала от 70% (AMBITION) до 50% (RADIATE), что отражает различную и исходную активность (и тяжесть) РА в группах пациентов, включенных в разные протоколы. По ACR50 и ACR70 (вторичные конечные точки) эффект составил 40 и 20% соответственно, а ремиссия (DAS28), имела место примерно у 1/3 пациентов. Примечательно, что положительный эффект терапии (критерии Европейской антиревматической лиги – EULAR, ACR20 и ACR50) отмечался уже через 1 нед (исследование ROSE) и 2–4 нед после первой инфузии ТЦЗ. Обращает на себя внимание быстрое и стойкое улучшение индексов, отражающих качество жизни и функциональную активность пациентов (HAQ, FACIT), и лабораторных показателей воспалительной активности (снижение СОЭ и уровня С-реактивного белка – СРБ, а также увеличение концентрации гемоглобина), замедление прогрессирования деструкции суставов [18, 20]. При этом лечение ТЦЗ (в комбинации с МТ) подавляет прогрессирование деструкции суставов независимо от влияния на клиническую активность болезни [30]. Данные исследования AMBITION [22], в которое, как уже отмечалось, вошли пациенты, не получавшие МТ и другие БПВП, свидетельствуют о более высокой эффективности монотерапии ТЦЗ по сравнению с монотерапией МТ. Таким образом, в настоящее время ТЦЗ является единственным препаратом, более высокая эффективность которого по сравнению с монотерапией МТ и ингибиторами ФНОα доказана в процессе РПКИ. Высокая эффективность

и приемлемая безопасность терапии ТЦЗ подтверждена при метаанализе РПКИ [31–34]. Таким образом, ТЦЗ является эффективным ГИБП, оказывающим быстрый положительный эффект в отношении широкого спектра клинических и лабораторных проявлений РА. Его применение может иметь значение с точки зрения персонификации терапии РА, улучшения приверженности пациентов лечению [35].

- Показанием для назначения ТЦЗ является РА умеренно высокой/высокой активности, несмотря на лечение ингибиторами ФНОα или БПВП (*уровень доказательности А*).
- ТЦЗ следует назначать в комбинации с МТ или в виде монотерапии (при наличии противопоказаний или плохой переносимости МТ) (*уровень доказательности А*).
- ТЦЗ уменьшает выраженность клинических симптомов при активном РА, неадекватно «отвечающих» на ингибиторы ФНОα и БПВП (*уровень доказательности А*).
- ТЦЗ подавляет прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования у пациентов с неадекватным эффектом МТ и других БПВП (*уровень доказательности А*).
- ТЦЗ вводят внутривенно в дозе 4 или 8 мг/кг, ежемесячно. При монотерапии доза ТЦЗ 4 мг/кг менее эффективна, чем 8 мг/кг (*уровень доказательности А/Д*).
- Клинический и лабораторный эффект (снижение уровня СРБ и увеличение концентрации гемоглобина) развиваются через 2–4 нед, максимальный эффект – к концу 24-й недели.
- При недостаточной эффективности ТЦЗ (отсутствие низкой активности через 6 мес или выраженное снижение активности через 3 мес) целесообразно прерывание лечения ТЦЗ и назначение другой терапии (*уровень доказательности D*).

Таблица 2 Клинические испытания ТЦЗ при иммуновоспалительных РЗ

Заболевания	Исследования
США	
Болезнь Стилла взрослых	NCT01002781
Рецидивирующий полихондрит	NCT01041248
Анкилозирующий спондилит	NCT01209702
Кардиоваскулярная патология при РА	NCT01331837
Ревматическая полимиалгия	NCT01396317
Гигантоклеточный артериит	NCT01450137
ССД	NCT01532869
Европа	
Анкилозирующий спондилит	2009-017488-40 2009-017443-34
Кардиоваскулярная патология при РА	2010-020065-24
ССД	2011-001460-22
Япония	
АНЦА-ассоциированный васкулит	UMIN000002892
Системная склеродермия	UMIN000005550
Артериит Такаясу	UMIN000007845

Примечание. АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Учитывая отсутствие данных о более высокой эффективности и переносимости ТЦЗ по сравнению с другими ГИБП, дополнительными показаниями для его назначения в качестве «первого» ГИБП могут быть следующие:

- Выраженные конституциональные проявления (боли во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторные нарушения (увеличение СРБ>100 мг/л, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление амилоидных отложений).
- Непереносимость (в качестве монотерапии) МТ и противопоказания для назначения ингибиторов ФНО α , ритуксимаба и абатацепта.

BMS-945429

BMS-945429 (ранее известные как ADL518) представляют собой агликозилированные, гуманизированные МАТ к ИЛ6, которые предотвращают взаимодействие и сигнализацию ИЛ6 посредством ИЛ6Р [36]. Антитела получают с помощью дрожжевых клеток, они имеют относительно длительный период полужизни (около 30 дней). Недавно проведено исследование (фаза II) [37], в которое включено 112 пациентов с не адекватным «ответом» на МТ. В зависимости от дозы препарата пациенты были рандомизированы на три основных группы: 80, 160 и 320 мг — и группу плацебо (ПЛ). Через 12 нед эффект ACR20 в основных группах был достоверно выше, чем в группе ПЛ: 81% (80 мг), 71% (160 мг) и 82% (320 мг), а в группе ПЛ — 27% ($p<0,001$ во всех случаях). Частота ремиссии ($DAS28<2,6$) составила в сравниваемых группах 14, 28 и 44%. Кроме того, в группах, получавших препарат, отмечена достоверная положительная динамика показателей, отражающих качество жизни пациентов [38]. Лечение препаратом, как и ожидалось, ассоциировалось с повышением уровней печеночных ферментов, что связывают с гепатопротективным действием ИЛ6 [39], а также с увеличением сывороточного уровня холестерина. В настоящее время проводится исследование фазы II, в которое включаются пациенты с РА, активным несмотря на лечение МТ. Целью исследования является сравнение эффективности и безопасности BMS-945429 и АДА [40].

Сарилумаб (Sarilumab, SAR15319/IREG)

Сарилумаб (САР) — человеческие МАТ к α -субъединице ИЛ6Р [41], которые вводятся подкожно. Согласно результатам исследования фазы I [42] у пациентов с РА ($n=107$), резистентных к МТ, введение антител приводило к быстрой супрессии биомаркеров воспалительной активности заболевания. В настоящее время опубликованы

предварительные результаты исследования фазы IIb (MOBILITY). В исследование включено 306 пациентов, которые были рандомизированы на 6 групп: САР 100 и 150 мг 1 раз в неделю, САР 100 и 150 мг 1 раз в 2 нед, САР 200 мг 1 раз в 2 нед в комбинации с МТ и ПЛ + МТ [43]. Через 12 нед эффект ACR20 отмечен у 49% пациентов, получавших самую низкую дозу препарата, и у 72% — высокую дозу препарата, в то время как эффект в группе ПЛ составил 46,2% ($p=0,02$) [41]. Планируется РПКИ фазы II с активным контролем (голимумаб — ГЛМ), в которое будут включены пациенты с активным РА с недостаточным эффектом МТ и двух ингибиторов ФНО α [44], а также открытая фаза (5 лет) двух предыдущих исследований (ABILITY) [45]. Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в исследовании MOBILITY были нетяжелые инфекции, нейтропения, нарушение функции печени. Частота тяжелых НР на фоне лечения САР не отличалась от контроля.

Сирукумаб (Sirukumab, CNTO 136)

Сирукумаб — человеческие МАТ к растворимому ИЛ6 (подкожное введение), связываются с ИЛ6 с высокой avidностью и блокируют его биологические эффекты [46]. В РПКИ фазы II вошли 36 пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ [47]. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе (12 нед) пациенты получали препарат в дозе 100 мг 1 раз в 2 нед или ПЛ. Через 12 нед снижение DAS28 составило в основной группе 1,66, а в группе ПЛ — 0,65 ($p=0,001$). У значительно большего числа пациентов, получавших сирукумаб, имел место хороший (44%) и умеренный (38%) эффект по критериям EULAR ($DAS28-CPB$), чем в группе ПЛ (21 и 11% соответственно; $p=0,015$), а также улучшение компонентов, входящих в критерии ACR ($p<0,05$), за исключением выраженности боли по мнению пациента и длительности утренней скованности ($p>0,05$). Вторая фаза этого исследования связана с оценкой наиболее эффективной дозы препарата (25, 50 или 100 мг 1 раз в 4 нед) [48]. Согласно промежуточному анализу НР терапии включали развитие гиперхолестеринемии, бессимптомной нейтропении (III класс), повышение уровней печеночных ферментов. Двое пациентов, получавших сирукумаб, были исключены из исследования из-за развития стафилококковой инфекции и пневмонии, а в группе ПЛ — 1 пациент из-за отсутствия эффекта.

CD6038

Олокизумаб (Olokizumab, CD6038) — высокоаффинные МАТ к ИЛ6, блокируют финальный этап сборки комплекса ИЛ6/ИЛ6Р [49]. Препарат предназначен для подкожного введения. В РПКИ фазы II показано быстрое

Таблица 3 Спектр ингибиторов ИЛ6

Название	Компания	Характеристика	Мишень	Клинические испытания
ТЦЗ	Hoffman-La Roch	Гуманизированные МАТ	См. табл 1 и 2	
CNTO-136 (Sirukumab, сирукумаб)	Centocor	« «	ИЛ6	РА СКВ
REGN-88 (Sarilumab, сарилумаб)	Sanofi-Aventis	Человеческие МАТ	ИЛ6Р	РА Спондилит
ALD518/BMS-945429 (Clazakizumab)	BMS	« «	ИЛ6	РА Спондилит Кахексия
CD6038 (Olokizumab)	USB/R-Pharm	Гуманизированные МАТ	«	РА
C326	Avidia	Авимерный белок	«	Болезнь Крона

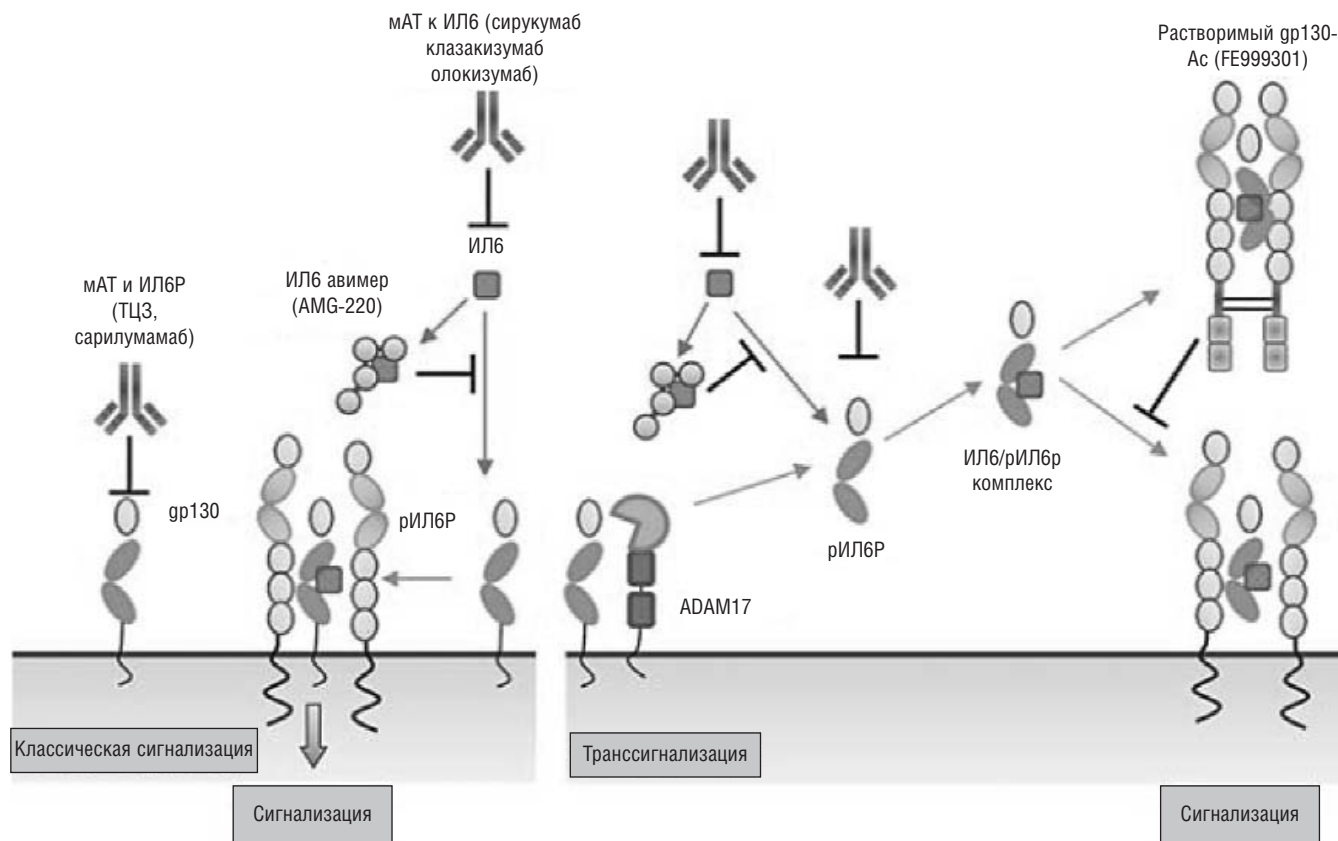


Рис. 2. Подходы к ингибции ИЛ6

снижение концентрации СРБ у пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ и ингибиторами ФНО α , после однократной инфузии препарата (внутривенно и подкожно) [50], а также положительная динамика клинических показателей, сходная с отмеченной на фоне лечения ТЦЗ. Планируется еще два исследования фазы II. Первое из них представляет собой открытое исследование (5 лет), касающееся оценки эффективности и безопасности подкожной формы препарата у пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ [51]. Второе исследование посвящено сравнению CD6038 и ТЦЗ у пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ, и с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО α [52].

В последние годы получены данные о важной роли гиперпродукции ИЛ6 при широком круге и других **иммуновоспалительных РЗ**. По данным экспериментальных исследований, блокада ИЛ6 подавляет или замедляет прогрессирование патологического процесса у мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием [53–55], склеродермией [56, 57], миозитом, индуцированным С-пептидом [58], и др. Это послужило основанием для изучения эффективности ингибиторов ИЛ6 (в первую очередь ТЦЗ) при иммуновоспалительных РЗ по незарегистрированным (of-label) показаниям (см. табл. 1) и планирование РПКИ (см. табл. 2).

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра аутоантител [124], в развитии которых в последние годы обсуждается значение активации Th17-клеток [125] и генов ИФН типа I [126]. Хотя при СКВ концентрация СРБ не коррелирует с активностью воспаления [127], имеются данные об участии ИЛ6

в развитии СКВ [127, 128]. В крови пациентов с СКВ отмечено увеличение концентрации ИЛ6 [129–131], мочевой экскреции ИЛ6 (при волчаночном нефрите) [130, 132–135], концентрации ИЛ6 в спинномозговой жидкости при поражении центральной нервной системы (ЦНС) [136], а также числа мононуклеарных клеток, синтезирующих ИЛ6 [137, 138]. Лимфобластоидные клетки, выделенные из крови пациентов с СКВ, синтезируют избыточное количество ИЛ6, а блокада синтеза ИЛ6 ассоциируется со снижением концентрации антител к дсДНК [139, 140]. Увеличение концентрации ИЛ6 и rIL6P обнаружено в сыворотке мышей с волчаночноподобным синдромом (MRL/lpr) [141–143]. У NZB/NZW мышей введение антител к ИЛ6 подавляет синтез IgG анти-дсДНК, в то время как ИЛ6 индуцирует продукцию этих аутоантител [144, 145] и ассоциируется с обострением гломерулонефрита [146, 147]. Блокада ИЛ6 или ИЛ6P с помощью МАТ предотвращает прогрессирование патологии почек [148, 149]. В недавних исследованиях было показано, что у мышей снижение экспрессии фактора транскрипции JunB в эпидермисе ассоциируется с развитием волчаночноподобного заболевания и гиперпродукций ИЛ6. У пациентов с СКВ в биоптатах кожи наблюдается снижение экспрессии JunB, коррелирующее с избыточным образованием ИЛ6 и активацией STAT3 [150]. Данные открытого исследования ТЦЗ (2, 4 и 8 мг/кг каждые 2 нед в течение 12 нед) при СКВ (n=16) свидетельствуют о положительной динамике индекса активности СКВ (SELENA-SLEDAI) у 8 пациентов, коррелирующей со снижением концентрации анти-дсДНК [64]. Кроме того, через 6 нед отмечено снижение уровня патогенных плазматических клеток (Cd38^{high}CD19^{low}IgD^{negative}).

Системная склеродермия (ССД) — заболевание соединительной ткани, характеризующееся развитием фиброза кожи, васкулопатии и широкого спектра иммунных нарушений [151]. ИЛ6 рассматривается как один из наиболее важных «патогенных» цитокинов при ССД [152, 153]. О роли ИЛ6 в патогенезе ССД свидетельствуют следующие факты. В сыворотках (и в кожных биоптатах) пациентов, страдающих этим заболеванием, отмечено увеличение уровня ИЛ6 в сыворотке и коже пациентов [154, 155]. При этом концентрация ИЛ6 положительно коррелирует с активностью ССД, диффузным поражением кожи [156–163] и отрицательно — с функцией легких и заживлением дигитальных язв [157, 159, 164]. Фибробласты кожи пациентов с ССД синтезируют избыточное количество ИЛ6 и экспрессируют ИЛ6-ген (коррелирует с синтезом коллагена) [165–167], а ИЛ1, ТФР и ФНО α индуцируют синтез ИЛ6 фибробластами [168–171]. Кроме того, эндогенный ИЛ1, синтезирующийся фибробластами, полученными от пациентов с ССД, индуцирует продукцию ИЛ6, ТФР и проколлагена типа I [172, 173]. Т-клетки, В-клетки, тучные клетки, базофилы и эозинофилы стимулируют синтез ИЛ6 (а также ИЛ8, ICAM1, МХБ1 и RANTES) фибробластами пациентов с ССД (посредством взаимодействия CD154/CD40) [174–177]. Периферические мононуклеарные клетки, Т-клетки и естественные клетки пациентов с ССД синтезируют избыточное количество ИЛ6 [159, 178–180]. Увеличение концентрации рИЛ6Р коррелирует со снижением диффузионной способности легких и их фиксированной жизненной емкостью [181]. Наконец, увеличение уровня ИЛ6 в сыворотке ассоциируется с активацией нейтрофилов (экспрессируют ИЛ6Р), индуцирующих апоптоз эндотелиальных клеток и разрушение клеточного матрикса [182]. Предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности ТЦЗ в отношении поражения кожи (уменьшение модифицированного счета Rodnan) [67]. Однако по данным других исследователей ТЦЗ уменьшал выраженность артрита, но не оказывал существенного влияния на выраженность кожного синдрома [68].

Идиопатические воспалительные миопатии — гетерогенная группа заболеваний, общим клиническим прояв-

лением которых является прогрессирующая симметричная мышечная слабость [183]. К ним относятся полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ) и миозит с включениями. Полагают, что ИЛ6 играет важную роль в иммунопатогенезе мышечной патологии при этих заболеваниях [184, 185]. При ПМ и ДМ отмечено увеличение концентрации ИЛ6 в сыворотке и локальной экспрессии ИЛ6 в пораженных мышечных волокнах [186–190]. Установлено также, что ИЛ6 вызывает индукцию цитотоксических Т-лимфоцитов, участвующих в развитии мышечного воспаления [189]. Дефицит ИЛ6 отменяет развитие мышечной патологии при экспериментальном миозите, индуцированном миозином [191]. Введение мАТ к ИЛ6Р предотвращает ее развитие и оказывает благоприятный эффект на симптомы мышечной патологии при экспериментальном миозите, индуцированном С-белком [192]. Предварительные данные свидетельствуют о снижении концентрации мышечных ферментов и уменьшении воспалительной инфильтрации мышц по данным МРТ на фоне введения ТЦЗ.

Имеются многочисленные данные об участии ИЛ6 в развитии **артериита Такаясу** [193, 194] и **гигантоклеточного артериита** [195, 196]. Как полагают, это может быть связано с ИЛ6-зависимой дифференцировкой Th17-клеток, участвующих в поражении сосудистой стенки при этих заболеваниях [197, 198]. В то же время имеются данные, что у некоторых пациентов с гигантоклеточным артериитом ИЛ6 может обладать определенным ангиопротективным эффектом [199]. Таким образом, место ингибиторов ИЛ6 в лечении васкулитов крупных сосудов требует дальнейшего изучения. ИЛ6 рассматривается как важный провоспалительный медиатор при других системных васкулитах (узелковый полиартериит, АНЦА-ассоциированный системный васкулит) [200–202]. Однако данные, касающиеся применения ингибиторов ИЛ6 при этой патологии, отсутствуют.

Таким образом, применение ингибиторов ИЛ6, в первую очередь ТЦЗ, в перспективе позволит достигнуть существенного прогресса в лечении не только РА, но и других тяжелых потенциально смертельных иммуновоспалительных ревматических болезней человека.

ЛИТЕРАТУРА

- Choy E.H., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907–16.
- McInnes I.B., Shett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205–19.
- Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2010;2:71–82.
- Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013;549 с.
- Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003;374(Pt 1):1–20.
- Jones S.A., Richards P.J., Scheller J., Rose-John S. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res* 2005;25:241–53.
- Mihara M., Hashizume M., Yoshida H. et al. IL6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci* 2012;122:143–59.
- Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
- Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251–3.
- Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351–62.
- Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:15–24.
- Hashizume M., Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis* 2011;2011:765624. doi:10.1155/2011/765624.
- Edwards C.J., Williams E. The role of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Int* 2010;13 Mar [Epub ahead of print].
- Kimura A., Kishimoto T. IL6: regulator of T reg/Th17 balance. *Eur J Immunol* 2010;40:1830–5.
- Sato K., Tsuchiya M., Saldanha J. et al. Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin-6-dependent tumor cell growth. *Cancer Res* 1993;53:851–6.
- Smolen J., Beaulieu A., Ruddert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTIM study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008;371:987–97.

17. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
18. Nishimoto N., Hashimoto J., Miaysaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–7.
19. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19:12–9.
20. Kremer J.L., Blanco R., Brzosko M. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate at 1 year; the Lithe study. *Arthr Rheum* 2011;63:609–21.
21. Emery P., Keystone E., Tony H.-P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
22. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.
23. Yazici Y., Curtis J.R., Ince A. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis and previously inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis* 2011 [Epub ahead of print].
24. Dougados M., Kissel K., Sheeran T. et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomized controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY) *Ann Rheum Dis* 2012 [Epub ahead of print].
25. Bykerk V., Ostor A., Alvaro-Gracia J. et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to DMARDs and/or the TNF inhibitor therapy: a large open-label study close to clinical practice *Ann Rheum Dis* 2012 [Epub ahead of print].
26. Bykerk V., Ostor A., Ivora J.A.R. et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous treatments. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl):S866.
27. Weinblatt E., Kremer J.M., Cush J.J. et al. Tocilizumab monotherapy and tocilizumab plus disease-modifying antirheumatic drugs in a US Rheumatoid Arthritis population with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl):S162.
28. Burmester G.R., Feist E., Kellner H. et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 2011;70:755–9.
29. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С., Лучихина Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. и представители исследовательских центров. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). *Науч-практич ревматол* 2013;51:104–10.
30. Smolen J., Martinez-Avila J., Aletaha D. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: dissociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis* 2011 [Epub ahead of print].
31. Nishimoto N., Ito K., Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010 [Epub ahead of print].
32. Mao Mao An, Zui Zou, Hei Shen et al. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 [Epub ahead of print].
33. Singh J.A., Beg S., Lopez-Olivo M.A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol* 2010 [Epub ahead of print].
34. Schoels M., van der Heijde D., Breedveld F. et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 2012; Nov 12 [Epub ahead of print].
35. Smolen J.S., Schoels M.M., Nishimoto N. et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 2012 [Epub ahead of print].
36. Shakib J., Sepehr F., Smith B. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ALD518 (BMS-945429), a high-affinity monoclonal antibody directed against interleukin-6 (IL-6) administered by subcutaneous injection: a phase I trial. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl 10):1124.
37. Mease P., Strand V., Shalamberidze L. et al. A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled study of BMS945429 (ALD518) in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2012;Feb [Epub ahead of print].
38. Strand V., Shalamberidze L., Dimic A. et al. BMS-945429 (ALD518), a high-affinity anti-interleukin-6 monoclonal antibody, is associated with improvements in health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):621.
39. Taub R. Hepatoprotection via the IL-6/Stat3 pathway. *J Clin Invest* 2003;112:978–80.
40. ClinicalTrials.gov. Phase IIB rheumatoid arthritis dose ranging study for BMS-945429 in subjects who are not responding to methotrexate. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01373151>
41. Sanofi and Regeneron report positive phase 2b trial results with sarilumab in rheumatoid arthritis [press release]. Paris, France and Tarrytown, NY: PR Newswire; July 12, 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://www.reuters.com/article/2011/07/12/idUS215877+12-Jul-2011+PRN20110712>
42. Radin A.R., Mellis S.J., Jasson M. et al. REGN88/SAR153191, a fully-human interleukin-6 receptor monoclonal antibody, reduced acute phase reactants in patients with rheumatoid arthritis: preliminary observations from phase 1 studies. *Arthr Rheum* 2010; S1121
43. ClinicalTrials.gov. Evaluation of SAR153191 (REGN88) on top of methotrexate in rheumatoid arthritis patients (MOBILITY). 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01061736>
44. ClinicalTrials.gov. Effect of SAR153191 (REGN88) with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who failed TNF- α blockers. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01217814>
45. ClinicalTrials.gov. Long term evaluation of SAR153191 (REGN88) on top of disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients (ABILITY). 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01146652>
46. Xu Z., Bouman-Thio E., Comisar C. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of a human anti-IL-6 monoclonal antibody (sirukumab) in healthy subjects in a first-in-human

- study. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:270–81.
47. Hsu B., Zhou B., Smolen J.S., Weinblatt M.E. Proof-of-concept for CNTO 136, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):459.
48. ClinicalTrials.gov. A study of the effectiveness and safety of CNTO 136 in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00718718>
49. Hickling M., Golor G., Jullion A. et al. Safety and pharmacokinetics of CDP6038, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered by subcutaneous injection and intravenous infusion to healthy male volunteers: a phase 1 study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):471.
50. ClinicalTrials.gov. To evaluate the blood levels and safety of IV and subcutaneous CDP6038 in subjects with rheumatoid arthritis using methotrexate. 2010. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009242>
51. ClinicalTrials.gov. Open-label study to assess the safety and efficacy of CDP6038 in patients who completed RA0056. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01296711>
52. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of CDP6038 in patients with rheumatoid arthritis with an unsuccessful response to anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy. 2011. Accessed 10/21/11 at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242488>
53. Mihara M., Takagi N., Takeda Y. et al. IL-6 receptor blockade inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W F1 mice. *Clin Exp Immunol* 1998;112:397–402.
54. Liang B., Gardner D.B., Griswold D.E. et al. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2006;119:296–305.
55. Pfelegerl P., Vesely P., Hantusch B. et al. Epidermal loss of JunB leads to a SLE phenotype due to hyper IL-6 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:20423–8.
56. Kitaba S., Murota H., Terao M. et al. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol* 2012;80:165–76.
57. Yoshizaki A., Yanaba K., Ogawa A. et al. Immunization with DNA topoisomerase I and Freund's complete adjuvant induces skin and lung fibrosis and autoimmunity via interleukin-6 signaling. *Arthr Rheum* 2011;63:3575–85.
58. Okiyama N., Sugihara T., Iwakura Y. et al. Therapeutic effects of interleukin-6 blockade in a murine model of polymyositis that does not require interleukin-17A. *Arthr Rheum* 2009;60:2505–12.
59. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M. et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthr Res Ther* 2005;7:R1281–R1288.
60. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2005;52:818–25.
61. Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998–1006.
62. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: efficacy data from the placebo-controlled 12-week part of the phase 3 TENDER trial. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl 10):1434.
63. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N. et al. Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA): tender 52-week data. *Pediatr Rheumatol* 2011;9(Suppl 1):164.
64. Illei G.G., Shirota Y., Yarboro C.H. et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthr Rheum* 2010;62:542–52.
65. Maeshima K., Ishii K., Torigoe M. et al. Successful tocilizumab and tacrolimus treatment in a patient with rheumatoid arthritis complicated by systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012 [Epub ahead of print].
66. Makol A., Gibson L.E., Michet C.J. Successful use of interleukin 6 antagonist tocilizumab in a patient with refractory cutaneous lupus and urticarial vasculitis. *J Clin Rheumatol* 2012;18:92–5.
67. Shima Y., Kuwahara Y., Murota H. et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2408–12.
68. Elhai M., Meunier M., Matucci-Cerinic M. et al. Outcome of patients with systemic sclerotic-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept; a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2012, Dec 19[Epub ahead of print].
69. Narazaki M., Hagihara K., Shima Y. et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1344–6.
70. Seitz M., Reichenbach S., Bonel H.M. et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13156.
71. Beyer C., Axmann R., Sahinbegovic E. et al. Anti-interleukin 6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1874–5.
72. Sciascia S., Rossi D., Roccatello D. Interleukin 6 blockade as steroid-sparing treatment for 2 patients with giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2011;38:2080–1.
73. Salvarani C., Magnani L., Catanzoso M. et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:151–6.
74. Vinit J., Bielefeld P., Muller G. et al. Efficacy of tocilizumab in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2012;79:317–8.
75. Christidis D., Jain S., Das Gupta B. Successful use of tocilizumab in polymyalgic onset biopsy positive GCA with large vessel involvement. *BMJ Case Reports* 2011 [Epub ahead of print].
76. Nishimoto N., Nakahara H., Yoshio-Hoshino N. et al. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthr Rheum* 2008;58:1197–200.
77. Salvarani C., Magnani L., Catanzoso M.G. et al. Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2012 [Epub ahead of print].
78. Bredemeier M., Rocha C.M., Barbosa M.V. et al. One-year clinical and radiological evolution of a patient with refractory Takayasu's arteritis under treatment with tocilizumab. *Clin Exp Rheumatol* 2012 [Epub ahead of print].
79. Cohen C., Mekinian A., Saidenberg-Kermanach N. et al. Efficacy of tocilizumab in rituximab-refractory cryoglobulinemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:628–9.
80. Sumida K., Ubara Y., Suwabe T. et al. Complete remission of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis complicated with rheumatoid arthritis using a humanized anti-interleukin 6 receptor antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1928–30.
81. Sumida K., Ubara Y., Takemoto F. et al. Successful treatment with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody for multidrug-refractory and anti-tumour necrosis factor-resistant systemic rheumatoid vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29 (1 Suppl 64):S133.
82. Hagihara K., Kawase I., Tanaka T. et al. Tocilizumab ameliorates clinical symptoms in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol*

- 2010;37:1075–6.
83. Kawai M., Hagihara K., Hirano T. et al. Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:318–9.
84. Narshi C.B., Allard S.A. Sustained response to tocilizumab, anti-IL-6 antibody, following anti-TNF- α failure in a patient with relapsing polychondritis complicated by aortitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:952–3.
85. Iwamoto M., Nara H., Hirata D. et al. Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthr Rheum* 2002;46:3388–9.
86. Nakahara H., Mima T., Yoshino-Hoshino N. et al. A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol* 2009;19:69–72.
87. De Bandt M., Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:153–4.
88. Matsumoto K., Nagashima T., Takatori S. et al. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2009;28:485–7.
89. Cunha M.L., Wagner J., Osawa A. et al. The effect of tocilizumab on the uptake of 18F-FDG-PET imaging in patients with adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1014–6.
90. Sumida K., Ubara Y., Hoshino J. et al. Etanercept-refractory adult-onset Still's disease with thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2010;29:1191–4.
91. Yoshimura M., Makiyama J., Koga T. et al. Successful treatment with tocilizumab in a patient with refractory adult-onset Still's disease (AOSD) *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:141–2.
92. Perdan-Pirkmajer K., Praprotnik S., Tomsic M. A case of refractory adult-onset Still's disease successfully controlled with tocilizumab and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010;29:1465–7.
93. Naniwa T., Ito R., Watanabe M. et al. Case report: successful use of short-term add-on tocilizumab for multirefractory systemic flare of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2010 [Epub ahead of print].
94. Kishida D., Okuda Y., Ohnishi M. et al. Successful tocilizumab treatment in a patient with adult-onset Still's disease complicated by chronic active hepatitis B and amyloid A amyloidosis. *Mod Rheumatol* 2011;21:215–8.
95. Thonhofer R., Hiller M., Just H. et al. Treatment of refractory adult-onset Still's disease with tocilizumab: report of two cases and review of the literature. *Rheumatol Int* 2011;31:1653–6.
96. Sabnis G.R., Gokhale Y.A., Kulkarni U.P. Tocilizumab in refractory adult-onset Still's disease with aseptic meningitis-efficacy of interleukin-6 blockade and review of the literature. *Semin Arthr Rheum* 2011;40:365–8.
97. Rech J., Ronneberger M., Englbrecht M. et al. Successful treatment of adult-onset Still's disease refractory to TNF and IL-1 blockade by IL-6 blockade. *Ann Rheum Dis* 2011;70:390–2.
98. Kobayashi M., Takahashi Y., Yamashita H. et al. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol* 2011;21:92–6.
99. Puechal X., DeBandt M., Berthelot J.M. et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthr Care Res* 2011;63:155–9.
100. Sekkach Y., Elqatni M., Khatlaji A.E. et al. Antagonists of interleukin-6 (tocilizumab), in adult refractory still disease. *Presse Med* 2011;40:e333–7.
101. Suematsu R., Ohta A., Matsuura E. et al. Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. *Mod Rheumatol* 2011 [Epub ahead of print].
102. Okuda Y., Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:2997–3000.
103. Nishida S., Hagihara K., Shima Y. et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1235–6.
104. Sato H., Sakai T., Sugaya T. et al. Tocilizumab dramatically ameliorated life-threatening diarrhea due to secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009;28:1113–6.
105. Inoue D., Arima H., Kawanami C. et al. Excellent therapeutic effect of tocilizumab on intestinal amyloid a deposition secondary to active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:1195–7.
106. De la Torre M., Arboleya L., Pozo S. et al. Rapid and sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in a patient with nephritic syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis-related amyloidosis. *NDT Plus* 2011;4:178–80.
107. Magro-Checa C., Navas-Parejo Casado A., Borrego-Garcia E. et al. Successful use of tocilizumab in a patient with nephritic syndrome due to a rapidly progressing AA amyloidosis to latent tuberculosis. *Amyloid* 2011;18:235–9.
108. Hattori Y., Ubara Y., Sumida K. et al. Tocilizumab improves cardiac disease in a hemodialysis patient with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2012;19:37–40.
109. Ogata A., Umegaki N., Katayama I. et al. Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint Bone Spine* 2012;79:85–7.
110. Hughes M., Chinoy H. Successful use of tocilizumab in a patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; Feb 18 [Epub ahead of print].
111. Tanaka T., Kuwahara Y., Shima Y. et al. Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Arthr Rheum* 2009;61:1762–4.
112. Henes J.C., Horger M., Guenaydin I. et al. Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2217–8.
113. Wendling D., Bossert M., Prati C. Short-term effect of IL-6 inhibition in spondylarthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:624–5.
114. Brulhart L., Nissen M.J., Chevallier P. et al. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine* 2010;77:625–6.
115. Shima Y., Tomita T., Ishii T. et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2011;21:436–9.
116. Cohen J.D., Ferreira R., Jorgensen C. Ankylosing spondylitis refractory to tumor necrosis factor blockade responds to tocilizumab. *J Rheumatol* 2011;38:1527.
117. Koumakis E., Feydy A., Kahan A. et al. Interleukin 6 blockade in spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2012;39:1097–8.
118. Sieper J., Porter-Brown B., Thompson L. et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2013; June 13 [Epub ahead of print].
119. Lekpa F.K., Poulain C., Wendling D. et al. Is IL-6 an appropriate target to treatment spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthr Res Ther* 2012;14:R53.
120. Hirano T., Ohguro N., Hohki S. et al. A case of Behcet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012;22:298–302.
121. Shapiro L.S., Farrell J., Haghighi A.B. Tocilizumab treatment for neuro-Behcet's disease, the first report. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;114:297–8.
122. Diamantopoulos A.P., Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behcet's syndrome: report of two cases. *Rheumatology (Oxford)* 2013;Apr 4 [Epub ahead of print].
123. Pinto J.L., Mora G.E., Fernandez-Avila D.G. et al. Tocilizumab in a patients with tophaceous gout resistant to treatment. *Rheumatol Clin* 2013;9:178–80.

124. Tsokos G.C. Systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 2011;365:2110–21.
125. Shin M.S., Lee N., Kang I. Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus: update focusing on Th17 cells. *Curr Opin in Rheumatol* 2011;5:444–8.
126. Obermoser G., Pascual V. The interferon- α signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1012–9.
127. Rhodes B., Furnrohr B.G., Vyse T.J. C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:282–9.
128. Tackey E., Lipsky P.E., Illei G.G. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:339–43.
129. Linker-Israeli M., Deans R.J., Wallace D.J. et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus: a putative role in pathogenesis. *J Immunol* 1991;147:117–23.
130. Peterson E., Robertson A.D., Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:571–5.
131. Grondal G., Gunnarsson I., Ronnelid J. et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:565–70.
132. Iwano M., Dohi K., Hirata E. et al. Urinary levels of IL-6 in patients with active lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1993;40:16–21.
133. Malide D., Russo P., Bendayan M. Presence of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in renal mesangial cells of lupus nephritis patients. *Human Pathol* 1995;26:558–64.
134. Herrera-Esparza R., Barbosa-Cisneros O.V., Illalobos-Hurtado R., Avalos-Diaz E. Renal expression of IL-6 and TNF α genes in lupus nephritis. *Lupus* 1998;7:154–8.
135. Tsai G.Y., Wu T.H., Yu C.L. et al. Increased excretions of β 2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron* 2000;85:207–14.
136. Hirohata S., Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthr Rheum* 1990;33:644–9.
137. Hagiwara E., Gourley M.F., Lee S., Klinman D.M. Disease severity in patients with systemic lupus erythematosus correlates with an increased ratio of interleukin-10: interferon- γ -secreting cells in the peripheral blood. *Arthr Rheum* 1996;39:379–85.
138. Swaak G., van den Brink H.G., Aarden L.A. Cytokine production (IL-6 and TNF α) in whole blood cell cultures of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1996;25:233–8.
139. Klashman D.J., Martin R.A., Martinez-Maza O., Stevens R.H. In vitro regulation of B cell differentiation by interleukin-6 and soluble CD23 in systemic lupus erythematosus B cell subpopulations and antigen-induced normal B cells. *Arthr Rheum* 1991;34:276–86.
140. Kitani A., Hara M., Hirose T. et al. Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of IL-6 production and IL-6R expression. *Clin Exp Immunol* 1992;88:75–83.
141. Suzuki H., Yasukawa K., Saito T. et al. Serum soluble interleukin-6 receptor in MRL/lpr mice is elevated with age and mediates the interleukin-6 signal. *Eur J Immunol* 1993;23:1078–82.
142. Tang B., Matsuda T., Akira S. et al. Age-associated increase in interleukin 6 in MRL/lpr mice. *Int Immunol* 1991;3:273–8.
143. Alarcon-Riquelme M.E., Moller G., Fernandez C. Age-dependent responsiveness to interleukin-6 in B lymphocytes from a systemic lupus erythematosus-prone (NZB x NZW)F1 hybrid. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:264–9.
144. Mihara M., Fukui H., Koishihara Y. et al. Immunologic abnormality in NZB/W F1 mice. Thymus-independent expansion of B cells responding to interleukin-6. *Clin Exp Immunol* 1990;82:533–7.
145. Mihara M., Ohsugi Y. Possible role of IL-6 in pathogenesis of immune complex-mediated glomerulonephritis in NZB/W F1 mice: induction of IgG class anti-DNA autoantibody production. *Intern Arch Allergy Appl Immunol* 1990;93:89–92.
146. Ryffel B., Car B.D., Gunn H. et al. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZBxNZW)F1 mice. *Amer J Pathol* 1994;144:927–37.
147. Finck B.K., Chan B., Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice. *J Clin Invest* 1994;94:585–91.
148. Mihara M., Takagi N., Takeda Y., Ohsugi Y. IL-6 receptor blockade inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/WF1 mice. *Clin Exp Immunol* 1998;112:397–402.
149. Liang B., Gardner D.B., Griswold D.E. et al. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2006;119:296–305.
150. Pfeleger P., Vesely P., Hantusch B. et al. Epidermal loss of JunB leads to a SLE phenotype due to hyper IL-6 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:20423–8.
151. Gabrielli A., Avvedimento E.V., Krieg T. Mechanisms of disease: Scleroderma. *New Engl J Med* 2009;360:1989–2003.
152. Barnes T.C., Anderson M.E., Moots R.J. The many faces of interleukin-6 (IL-6): the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy and fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol* 2011;2011:Article ID 721608.
153. Muangchan C., Pope J.E. Interleukin 6 in systemic sclerosis and potential implications for targeted therapy. *J Rheumatol* 2012;39:1120–4.
154. Needleman B.W., Wigley F.M., Stair R.W. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthr Rheum* 1992;35:67–72.
155. Koch A.E., Kronfeld-Harrington L.B., Szekanecz Z. et al. In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease. *Pathobiology* 1993;61:239–46.
156. Stuart R.A., Littlewood A.J., Maddison P.J., Hall N.D. Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:17–22.
157. Hasegawa M., Sato S., Fujimoto M. et al. Serum levels of interleukin 6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp130 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;25:308–13.
158. Sato S., Hasegawa M., Takehara K. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2001;27:140–6.
159. Scala E., Pallotta S., Frezzolini A. et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol* 2004;138:540–6.
160. Matsushita T., Hasegawa M., Hamaguchi Y. et al. Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:275–84.
161. Nihtyanova S., Black C.M., Denton C.P. A clinically defined subset of dcSSc is associated with elevated serum IL-6 level [abstract]. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl):440.
162. Gourh P., Arnett F.C., Assassi S. et al. Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *Arthr Res Ther* 2009;11:R147.
163. Pope J., Harding S., Khimdas S. et al. C-reactive protein is associated with high disease activity in SSc. Results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) [abstract]. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl):471.
164. Alivernini S., De Santis M., Toluoso B. et al. Skin ulcers in systemic sclerosis: Determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:426–35.
165. Feghali C.A., Bost K.L., Boulware D.W., Levy L.S. Mechanisms

- of pathogenesis in scleroderma. I. Overproduction of interleukin 6 by fibroblasts cultured from affected skin sites of patients with scleroderma. *J Rheumatol* 1992;19:1207–11.
166. Feghali C.A., Bost K.L., Boulware D.W., Levy L.S. Control of IL-6 expression and response in fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity* 1994;17:309–18.
167. Zurita-Salinas C., Richaud-Patin Y., Krötzsch-Gomez E. et al. Spontaneous cytokine gene expression by cultured skin fibroblasts of systemic sclerosis. Correlation with collagen synthesis. *Rev Invest Clin* 1998;50:97–104.
168. Yamamoto T., Katayama I., Nishioka K. Fibroblast proliferation by bleomycin stimulated peripheral blood mononuclear cell factors. *J Rheumatol* 1999;26:609–15.
169. Kawaguchi Y., Harigai M., Suzuki K. et al. Interleukin 1 receptor on fibroblasts from systemic sclerosis patients induces excessive functional responses to interleukin 1 beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;190:154–61.
170. Takemura H., Suzuki H., Fujisawa H. et al. Enhanced interleukin 6 production by cultured fibroblasts from patients with systemic sclerosis in response to platelet derived growth factor. *J Rheumatol* 1998;25:1534–9.
171. Kadono T., Kikuchi K., Ihn H. et al. Increased production of interleukin 6 and interleukin 8 in scleroderma fibroblasts. *J Rheumatol* 1998;25:296–301.
172. Kawaguchi Y., Hara M., Wright T.M. Endogenous IL-1-alpha from systemic sclerosis fibroblasts induces IL-6 and PDGF-A. *J Clin Invest* 1999;103:1253–60.
173. Kawaguchi Y., McCarthy S.A., Watkins C., Wright T.M. Autocrine activation by interleukin 1-alpha induces the fibrogenic phenotype of systemic sclerosis fibroblasts. *J Rheumatol* 2004;31:1946–54.
174. Fukasawa C., Kawaguchi Y., Harigai M. et al. Increased CD40 expression in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis (SSc): Role of CD40-CD154 in the phenotype of SSc fibroblasts. *Eur J Immunol* 2003;33:2792–800.
175. Kawai M., Masuda A., Kuwana M. A CD40-CD154 interaction in tissue fibrosis. *Arthr Rheum* 2008;58:3562–73.
176. Aqache I., Radoi M., Duca L. Platelet activation in patients with systemic sclerosis-pattern and significance. *Rom J Intern Med* 2007;45:183–91.
177. Kondo K., Okada T., Matsui T. et al. Establishment and characterization of a human B cell line from the lung tissue of a patient with scleroderma; extraordinary high level of IL-6 secretion by stimulated fibroblasts. *Cytokine* 2001;13:220–6.
178. Crestani B., Seta N., De Bandt M. et al. Interleukin 6 secretion by monocytes and alveolar macrophages in systemic sclerosis with lung involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1260–5.
179. Giacomelli R., Cipriani P., Danese C. et al. Peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic sclerosis produce increased amounts of interleukin 6, but not transforming growth factor beta 1. *J Rheumatol* 1996;23:291–6.
180. Gurram M., Pahwa S., Frieri M. Augmented interleukin-6 secretion in collagen-stimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Ann Allergy* 1994;73:493–6.
181. Hasegawa M., Sato S., Ihn H., Takehara K. Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 1999;38:612–7.
182. Barnes T.C., Spiller D.G., Anderson M.E. et al. Endothelial activation and apoptosis mediated by neutrophil-dependent interleukin 6 trans-signaling: A novel target for systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2011;70:366–72.
183. Dalakas M.C. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:346–52.
184. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008;88:1379–1406.
185. Carson J.A., Baltgalvis K.A. Interleukin 6 as a key regulator of muscle mass during cachexia. *Exercise Sport Sci Rev* 2010;38:168–76.
186. Gabay C., Gay-Croisier F., Roux-Lombard P. et al. Elevated serum levels of interleukin-1 receptor antagonist in polymyositis/dermatomyositis: a biologic marker of disease activity with a possible role in the lack of acute-phase protein response. *Arthr Rheum* 1994;37:1744–51.
187. Lundberg I., Ulfgren A.K., Nyberg P. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthr Rheum* 1997;40:865–74.
188. Lepidi H., Frances V., Figarella-Branger D. et al. Local expression of cytokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Neur Appl Neurobiol* 1998;24:73–9.
189. Okada M., Kitahara M., Kishimoto S. et al. IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol* 1988;141:1543–9.
190. Bilgic H., Ytterberg S.R., Amin S. Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines Mark disease activity in dermatomyositis. *Arthr Rheum* 2009;60:3436–46.
191. Scuderi F., Mannella F., Marino M. et al. IL-6-deficient mice show impaired inflammatory response in a model of myosin-induced experimental myositis. *J Neuroimmun* 2006;176:9–15.
192. Okiyama N., Sugihara T., Iwakura Y. et al. Therapeutic effects of interleukin-6 blockade in a murine model of polymyositis that does not require interleukin-17A. *Arthr Rheum* 2009;60:2505–12.
193. Noris M., Daina E., Gamba S. et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999;100:55–60.
194. Park M.C., Lee S.W., Park Y.B., Lee S.K. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:545–8.
195. Garcia-Martinez A., Hernandez-Rodriguez J., Espigol-Frigole G. et al. Clinical relevance of persistently elevated circulating cytokines (tumor necrosis factor α and interleukin-6) in the long-term followup of patients with giant cell arteritis. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2010;62:835–41.
196. Martinez-Taboada V.M., Alvarez L., Ruiz Soto M. et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. *Cytokine* 2008;44:207–20.
197. Deng J., Younge B.R., Olshen R.A. et al. Th17 and Th1 T cell responses in giant cell arteritis. *Circulation* 2010;121:906–15.
198. Espigol-Frigole G., Corbera-Bellalta M., Planas-Rigol E. et al. Increased IL-17 expression in temporal artery lesions is a predictor of sustained response to glucocorticoid treatment in patients with giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2012;Sep 19 [Epub ahead of print].
199. Hernandez-Rodriguez J., Segarra M., Vilardell C. et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation* 2003;107:2428–34.
200. Nakahama H., Okada M., Miyazaki M. et al. Distinct responses of interleukin-6 and other laboratory parameters to treatment in a patient with polyarteritis nodosa: a case report. *Angiology* 1992;43:512–6.
201. Muller Kobold A.C., van Wijk R.T., Franssen C.F.M. et al. In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:433–40.
202. Popa E.R., Franssen C.F.M., Limburg P.C. et al. In vitro cytokine production and proliferation of T cells from patients with anti-proteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis, in response to proteinase 3 and myeloperoxidase. *Arthr Rheum* 2002;46:1894–904.