

Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии

Ананьева Л.П.



Ананьева Л.П. – заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления отдела сосудистой патологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук, профессор

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A,
Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Лидия Петровна Ананьева;
ananyeva@irramn.ru

Contact: Lidia Ananyeva;
ananyeva@irramn.ru

Поступила 23.09.15

Интерлейкин 6 (ИЛ6) — один из ключевых цитокинов, участвующих в процессе воспаления и обладающий плейотропными свойствами. Разнообразные эффекты ИЛ6 осуществляются в результате передачи внутриклеточного сигнала двумя путями — через прямое связывание с мембранным рецептором с молекулярной массой 80 кДа («классический» путь) или вследствие абсорбирования комплекса ИЛ6 с его растворимым рецептором на другом трансмембранном рецепторе — gp130 (транссигнализация). Разные пути сигнализации вызывают различные последствия. Классический путь передачи сигнала активирует преимущественно протективные и регенеративные процессы, транссигнализация несет провоспалительный потенциал. В обзоре приведены схемы реализации сигнальных стимулов и показано, что ИЛ6 и его рецепторы представляют собой динамическую систему со сложно организованной регуляцией, позволяющей адаптироваться к стрессовым изменениям гомеостаза. Детально рассмотрены данные, свидетельствующие о влиянии ИЛ6 на развитие и поддержание ряда характерных для системной склеродермии (ССД) патогенетических нарушений, таких как активация эндотелия, развитие и поддержание воспаления и избыточное отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях. Активация эндотелиальных клеток в процессе транссигнализации приводит к усилению экспрессии молекул адгезии, высвобождению хемокинов и последующему выделению ИЛ6. Избыточная секреция ИЛ6 может инициировать фиброзирующий процесс и способствовать дальнейшему развитию патологических нарушений. При ССД имеют место аутоиммунные нарушения, теоретически связанные с гиперпродукцией ИЛ6. Повышение концентрации ИЛ6 в крови при ССД ассоциируется с клиническими параметрами заболевания — активностью, тяжестью, ухудшением прогноза и снижением выживаемости. В совокупности приведенные данные свидетельствуют о том, что блокирование ИЛ6 может иметь терапевтический потенциал при ССД. Приведены первые клинические данные об успешном применении блокатора рецепторов ИЛ6 тоцилизумаба для лечения ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; тоцилизумаб; цитокины; интерлейкин 6.

Для ссылки: Ананьева Л.П. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):632–40.

PROSPECTS FOR USING TOCILIZUMAB IN SYSTEMIC SCLEROSIS Ananyeva L.P.

Interleukin 6 (IL-6) is one of the key cytokines that are involved in inflammation and that has pleiotropic properties. Diverse effects of IL-6 result from the transmission of an intracellular signal in two ways: via direct binding to a membrane receptor having a molecular mass of 80 kDa (a classical way) or absorption of the IL-6 complex with its soluble receptor on another transmembrane receptor — gp-130 (trans-signaling). Different signaling pathways lead to various consequences. The classical way of signal transmission activates mainly protective and regenerative processes; trans-signaling has a proinflammatory potential. The review gives schemes of signal stimuli and shows that IL-6 and its receptors are a dynamic intricately organized regulatory system that can adapt to stress-induced homeostatic changes. It considers in detail evidence suggesting the effect of IL-6 on the development and maintenance of a number of systemic sclerosis (SS)-specific pathogenetic disorders, such as the activation of the endothelium, the development and maintenance of inflammation, and excessive deposition of extracellular matrix components in tissues. Endothelial cell activation during trans-signaling gives rise to an enhanced adhesion molecule expression, chemokine release, and further production of IL-6. Excessive secretion of the latter may initiate a fibrosing process and favor the further development of pathological conditions. Autoimmune disorders theoretically associated with IL-6 overproduction occur in SS. Elevated blood IL-6 concentrations in SS are related to disease clinical parameters, such as activity, severity, worse prognosis, and reduced survival. Taken together, the data presented suggest that IL-6 blocking may have a therapeutic potential in SS. The first clinical data on successfully using the IL-6 receptor antagonist tocilizumab to treat SS are given.

Keywords: scleroderma systematica; tocilizumab; cytokines; interleukin 6.

For reference: Ananyeva LP Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):632–40 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-632-640>

Прогрессирующий системный склероз (системная склеродермия — ССД) — гетерогенное системное заболевание соединительной

ткани, патогенез которого включает каскад иммунологических и своеобразных микрова-
скулярных нарушений, приводящих к актива-

ции фибробластов и прогрессирующему фиброзу кожи и внутренних органов [1–4]. Последовательность изменений и взаимосвязь между иммунными нарушениями, васкулопатией и фиброобразованием при ССД остается нераскрытой. В одной из гипотез ключевая роль в патогенезе ССД отводится активации эндотелиальных клеток и их апоптозу, возникающим на фоне вазоспастических реакций при синдроме Рейно. Так, на модели ССД было показано, что апоптоз клеток эндотелия в коже и внутренних органах предшествует мононуклеарной инфильтрации и развитию фиброза [5, 6]. Другая гипотеза – иммунного фиброгенеза – основана на предположении, что на ранних стадиях болезни иммунные нарушения, вызванные неизвестным агентом, приводят к тканевому воспалению, инициирующему избыточное фиброобразование. Так, при ССД, особенно в ранней стадии, нередко наблюдается повышение уровней белков острой фазы воспаления – С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина 6 (ИЛ6) – в периферической крови [7]. Очевидно, что существует тесная взаимосвязь между воспалением и поражением сосудов. Так, выявлена положительная корреляция между содержанием СРБ и антигеном фактора фон Вилебранда в крови, и этот факт свидетельствует о том, что уровень СРБ может отражать выраженность поражения сосудов при ССД [8]. Примечательно, что при ССД умеренное повышение уровня СРБ в крови отмечено примерно у половины больных и это повышение ассоциируется как с артритами, так и с дистальными язвами, связанными с поражением сосудов [8].

В биоптатах кожи больных ССД на ранней стадии болезни – до развития морфологических проявлений фиброза – увеличено количество моноцитов и Т-клеток [9, 10]. Цитокины, вырабатываемые иммунными клетками в процессе воспаления, регулируют функциональную активность клеток соединительной ткани, в том числе пролиферацию, синтез белков матрикса, экспрессию молекул адгезии, важных в межклеточных взаимодействиях. Фиброгенные цитокины (ИЛ4, ИЛ6, фактор некроза опухоли α – ФНО α и ИЛ1) стимулируют рост и пролиферацию фибробластов, продукцию коллагена, а провоспалительные (ИЛ6, ИЛ1 и ФНО α) играют существенную роль в контроле сосудистого тонуса посредством стимуляции синтеза эндотелина и увеличения пролиферации гладкомышечных клеток. В результате иммунные нарушения могут привести к формированию генетически обусловленного патологического «склеродермического» фенотипа в фибробластах. В развитии основных звеньев патогенеза ССД – воспаления, эндотелиальной дисфункции и усиленного фиброгенеза – важную роль играет ИЛ6, поэтому полагают, что он является одним из центральных цитокинов в патогенезе ССД [11–13]. Известно, что этот цитокин играет важную роль в развитии многих болезней, например ревматоидного артрита (РА), болезни Кастельмана и др. [14].

ИЛ6 – провоспалительный цитокин, обладающий плеiotропными свойствами. Первоначально ИЛ6 рассматривался как фактор, способствующий дифференциации В-клеток в антителопродуцирующие клетки. Впоследствии оказалось, что спектр воздействий ИЛ6 очень широк и он влияет не только на В-клетки, но и на Т-клетки, гепатоциты, гемопоэтические прогениторные клетки и т. д. [15]. Одна из важных функций ИЛ6 – дифференциация CD4-позитивных наивных Т-клеток в эффекторные клетки. ИЛ6 в присутствии трансформирующего фактора роста фибробластов β (ТФРФ β) способствует дифференциации

«наивных» Т-клеток в Th17-клетки, в то же время ИЛ6 тормозит дифференциацию ТФРФ β -индуцированных регуляторных Т-клеток (T_{рег}) [16], что вызывает дисбаланс между Th17- и T_{рег}-клетками, играющий ключевую роль при многих аутоиммунных заболеваниях [17].

Целый ряд клеток синтезируют ИЛ6: моноциты, Т-клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки и др. В процессе воспаления или инфекции ИЛ6 также секретируется нейтрофилами, макрофагами, гладкомышечными клетками и др. В циркуляции цитокин оказывается после протеолитического высвобождения с мембраны клетки [18, 19]. Осуществление плеiotропных эффектов ИЛ6 происходит в результате передачи внутриклеточного сигнала двумя путями, детально описанными в литературе [12, 20, 21]. Схема основных сигнальных путей ИЛ6 приведена на рис. 1. Первый путь осуществляется за счет связывания с мембранным рецептором для ИЛ6 (мИЛ6Р), представляющим собой гликопротеин с молекулярной массой 80 кДа (gp80). Этот путь передачи сигнала внутрь клетки называют «классическим». У человека экспрессия рецепторов gp80 ограничена определенным кругом клеток, к которым относятся гепатоциты, нейтрофилы, моноциты и CD4+ Т-клетки. Резидентные тканевые клетки (например, эндотелиальные клетки и фибробласты) не экспрессируют мИЛ6Р, но они могут осуществить взаимодействие с ИЛ6 посредством другого пути – трансигнализации. Трансигнализация осуществляется с участием циркулирующих в сыворотке растворимых рецепторов к ИЛ6 (рИЛ6Р), которые, связываясь с ИЛ6, образуют растворимый комплекс рИЛ6Р/ИЛ6. Для контакта комплекса рИЛ6Р/ИЛ6 с клеточной поверхностью необходим другой трансмембранный рецептор – gp130, который присутствует практически на всех клетках тела. Циркулирующий в крови комплекс ИЛ6/ИЛ6Р соединяется с трансмембранным рецептором gp130, и только новообразованный комплекс ИЛ6 с двумя рецепторами на клеточной поверхности способен инициировать сигнал внутрь клетки. Такой путь передачи сигнала получил название трансигнализации. В результате активируются внутриклеточные сигнальные пути транскрипционного белка 3 (STAT3). Следует подчеркнуть, что ИЛ6 не может непосредственно соединиться с gp130 без предварительной связи с ИЛ6Р.

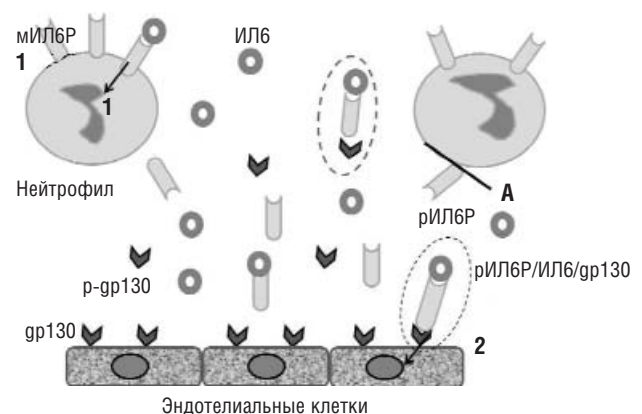


Рис. 1. Схема основных сигнальных путей ИЛ6 (модифицирована из [12]). Обозначения в тексте. А – протеолитическое отщепление рецептора gp80 с поверхности нейтрофила, 1 – передача активационного сигнала в клетку с поверхности нейтрофила по классическому пути, 2 – передача сигнала с поверхности эндотелиальной клетки путем трансигнализации

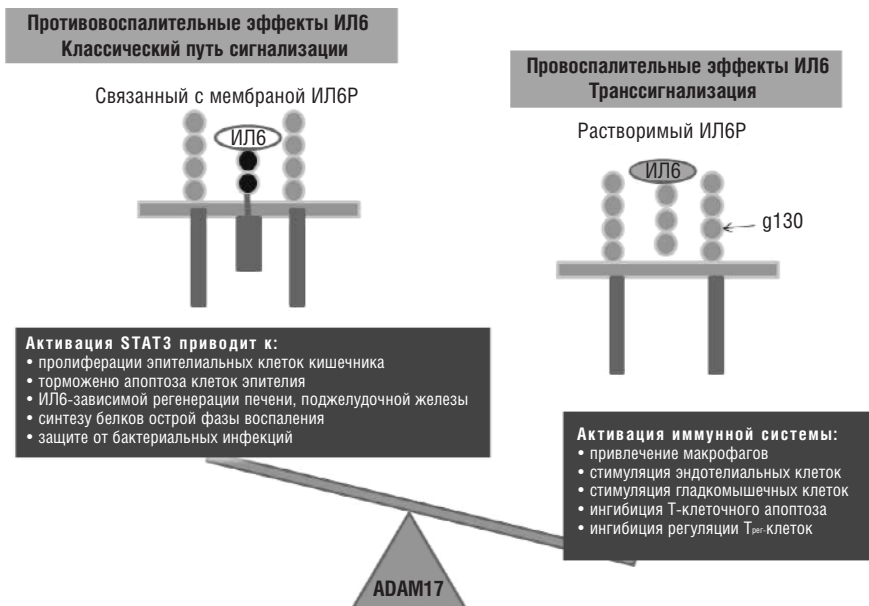


Рис. 2. Про- и противовоспалительные эффекты ИЛ6 (модифицировано из [21])

Растворимые рецепторы рИЛ6Р появляются в циркуляции в результате протеолитического отщепления рецептора с поверхности нейтрофила или секреции нейтрофилами и моноцитами. Отщепление рИЛ6Р с поверхности нейтрофилов стимулируется СРБ, а также хемоаттрактантами (ИЛ8, С5а, лейкотриеном В4 и фактором, активирующим тромбоциты), а также может происходить с участием ФНО α .

В настоящее время стало очевидным, что разные эффекты ИЛ6 опосредуются разными сигнальными путями, представленными на рис. 2 [21]. ИЛ6, связываясь с рецептором, фиксированным на мембране клетки («классический» путь передачи активационного сигнала), оказывает преимущественно протективное, регенеративное и противовоспалительное действие. На мышиных моделях была продемонстрирована важная роль ИЛ6 в защите от бактериальных инфекций и показано, что это свойство ИЛ6 реализуется через классический сигнальный путь — посредством связывания мИЛ6Р [22, 23]. При трансигнализации индуцируются преимущественно провоспалительные эффекты ИЛ6 [24, 25]. В результате трансигнализации реализуются многие известные патологические эффекты ИЛ6: лихорадка, увеличение концентраций острофазовых белков, анемия, синтез аутоантител, активация различных эффекторных клеток и др. Многообразные эффекты ИЛ6 направлены на поддержание гомеостаза, и в обычном состоянии организма ИЛ6 действует, как полагают, на тканевом уровне по паракринному механизму. Системная активность ИЛ6 и механизм трансигнализации рассматриваются как ответ организма на стрессовые изменения внутреннего гомеостаза [24, 25]. Регуляция сигнальных путей ИЛ6 зависит также от пула растворимых рецепторов gp130 (p-gp130), которые связывают комплекс ИЛ6 с его растворимым рецептором рИЛ6Р в циркуляции (см. рис. 1). Растворимые рецепторы gp130, связывая комплекс ИЛ6/ИЛ6Р в циркуляции, тем самым исключают контакт комплекса непосредственно с поверхностью клетки, т. е. p-gp130 может специфически блокировать ИЛ6-сигнализацию. Таким образом, от локальной концентрации и имеющегося баланса между тремя составляющими — ИЛ6, рИЛ6Р и p-gp130 —

зависит, произойдет ли инициация сигнала ИЛ6 и каким путем. В крови уровень ИЛ6 находится в пределах 1 пг/мл, концентрация рИЛ6Р — в пределах 50–75 нг/мл, а p-gp130 — около 400 нг/мл. Так как уровень p-gp130 превышает уровень рИЛ6Р, последний оказывается важным фактором, лимитирующим активность ИЛ6 к рИЛ6Р в 100 раз слабее, чем комплекса ИЛ6/ИЛ6Р к gp130. Это означает, что при поступлении ИЛ6 в циркуляцию, когда он закономерно свяжется с рИЛ6Р, получившееся соединение ИЛ6/ИЛ6Р немедленно вступит во взаимодействие с p-gp130. Образовавшийся комплекс ИЛ6/ИЛ6Р/p-gp130 неактивен, так как уже не может абсорбироваться на трансмембранном gp130. Поэтому реализация системных эффектов ИЛ6 происходит лишь при значительном повышении его

концентрации в крови, превышающей уровень рИЛ6Р в циркуляции. Итак, ИЛ6 с его рецепторами представляют собой динамическую систему со сложно организованной регуляцией, позволяющей адаптироваться к стрессовым изменениям гомеостаза. Координацию между классическим путем активации и трансигнализацией, как полагают, осуществляет металлопротеиназа ADAM17. Очевидно, что для коррекции нарушений, связанных с эффектами ИЛ6, необходима не только блокада ИЛ6, но и целенаправленное подавление рецепторной сигнализации ИЛ6.

В настоящее время накоплено много данных, свидетельствующих о влиянии ИЛ6 на развитие и поддержание ряда характерных для ССД патогенетических нарушений — активации эндотелия, возникновения и поддержания воспаления и избыточного отложения компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях.

Уже в первых работах, посвященных этому вопросу, были обнаружены гиперпродукция ИЛ6 при ССД по сравнению со здоровым контролем и корреляция уровня цитокина в крови с выраженностью кожного счета (используемого для оценки выраженности кожного фиброза) [11, 26], активностью болезни и органной патологией [27–30]. В частности, были показаны связь ИЛ6 с развитием легочного фиброза и обратная корреляция с показателями жизненной емкости легких; кроме того, обнаружен параллелизм уровня этого цитокина со значениями СОЭ, СРБ, IgG и IgA [31].

Иммунохимические исследования выявили повышение концентрации ИЛ6 в пораженной коже больных ССД, и это ассоциировалось с поздней стадией болезни [32]. Супернатанты мононуклеаров периферической крови и кожных биоптатов от больных ССД содержали более высокие концентрации ИЛ6, чем мононуклеары от здоровых лиц [32–34]. Избыточная экспрессия этого цитокина обнаружена в мононуклеарных клетках периферической крови [35–37], макрофагах легочной ткани [38] и в фибробластах кожи больных ССД [32, 33]. Позднее эти результаты были подтверждены другими авторами. Так, К. Khan и соавт. [39] отметили повышение экспрессии ИЛ6 при ССД, при этом повышение уровня ИЛ6 в сыворотке крови ассоциирова-

лось с тромбоцитозом и повышенными концентрациями острофазовых маркеров. В биоптатах кожи наблюдалась выраженная экспрессия ИЛ6 в фибробластах, мононуклеарах и эндотелиальных клетках у больных с диффузной формой болезни на ранней стадии. Высокая экспрессия ИЛ6 в этой подгруппе пациентов ассоциировалась с более тяжелым поражением кожи не только в дебюте, но и при дальнейшем наблюдении в течение 3 лет, а выживаемость у них была хуже, чем у больных без повышения уровня ИЛ6. Авторы расценивают гиперэкспрессию ИЛ6 как суррогатный маркер плохого прогноза [39].

Известно, что **ИЛ6 оказывает ряд важных эффектов на фибробласты при ССД**, соединяясь с рецепторами на поверхности склеродермических фибробластов и приводя к увеличению функциональной активности. ИЛ6 является мощным стимулятором собственной продукции, и избыточная его продукция в культуре фибробластов от больных ССД почти в 30 раз превышала его продукцию нормальными фибробластами [40]. Этот феномен может лежать в основе формирования и поддержания «склеродермического фенотипа» фибробластов. Наряду с увеличением синтеза ИЛ6 склеродермическими фибробластами отмечена и патологически высокая чувствительность последних к этому цитокину. ИЛ6 стимулирует продукцию коллагена фибробластами, выделенными из пораженной кожи [11, 33, 41]. В экспериментах *in vitro* доказано стимулирующее влияние ИЛ6 на пролиферацию фибробластов и продукцию ими коллагена и глюкозаминогликанов при ССД [42, 43]. Оказалось, что ИЛ6 индуцирует в фибробластах экспрессию α -гладкомышечного актина, отражающую их дифференциацию в миофибробласты — основную эффекторную клетку фиброзирующего процесса [44]. Важное патогенетическое значение ИЛ6 в инициации и прогрессировании фиброза при ССД подтверждает работа V. Kawaguchi и соавт. [45], которые выявили значительное снижение синтеза проколлагена I типа склеродермическими фибробластами при добавлении нейтрализующих антител к ИЛ6, а также четкую позитивную корреляцию между продукцией коллагена и экспрессией ИЛ6. Согласуются с этими результатами данные о том, что при индукции блеомицином легочного фиброза у ИЛ6-дефицитных мышей выраженность отложений коллагена в легких значительно слабее, чем в контроле [46].

В многочисленных работах, посвященных определению уровней ИЛ6 в сыворотке и тканях больных ССД, результаты не всегда были однозначными, и не во всех наблюдениях выявлено повышение уровня ИЛ6. В частности, в работе L.I. Romero и соавт. [47] сообщалось о повышенных уровнях ИЛ6 *in situ* в кожных биоптатах пациентов с атрофическими эпидермальными заболеваниями, включая ССД, очаговую склеродермию и другие заболевания, однако повышения уровня ИЛ6 в сыворотке пациентов с ССД выявлено не было. В этом контексте необходимо отметить, что при низкой концентрации ИЛ6 в крови локальная концентрация ИЛ6 на тканевом уровне может отличаться от сывороточной. То, что в культуре фибробласты из пораженной кожи постоянно продуцировали более высокий уровень ИЛ6, чем фибробласты непораженной кожи и кожи здоровых лиц из контрольной группы, указывает на важность локальной концентрации ИЛ6, т. е. концентрации в сыворотке может не отражать уровень ИЛ6 в месте поражения. Как уже отмечалось выше, в циркуляции есть пулы растворимых рецепторов ИЛ6, которые могут абсор-

бировать цитокин, поэтому окончательный баланс может зависеть, например, от объема поражения. Это может объяснять, почему повышенный уровень ИЛ6 ассоциируется с диффузной формой и коррелирует с тяжестью болезни или почему многие больные ССД не проявляют системных эффектов ИЛ6 (когда нет избытка ИЛ6 в циркуляции, так как весь он находится в связанном состоянии). Кроме более частного вопроса о локальном балансе ИЛ6 и его растворимых и трансмембранных рецепторов, нельзя не учитывать гетерогенность популяции больных ССД, предполагающей различия в патогенезе заболевания с преобладанием фиброзирующих или воспалительных процессов. При изучении экспрессии палитры генов в коже больных ССД были выявлены подгруппы с разными профилями, условно классифицированными как пролиферативный, фиброзный, ограниченный и «нормоподобный» [48]. Возникло предположение об ассоциации этих субтипов с ответом на иммуносупрессивную терапию [49]. Недавнее изучение интерстициальной жидкости из пораженной кожи больных ССД с помощью мультиплексного анализа показало существенные различия в локальной концентрации воспалительных и профиброзных белков [50]. Это исследование подтвердило существование субпопуляций больных с разным профилем доминирующих цитокинов, а также выявило подгруппу больных с высокими уровнями ИЛ6 в коже (без повышения в циркуляции), что, по мнению авторов, может предполагать перспективность применения таргетной терапии против ИЛ6 в этой подгруппе больных.

Показано, что и стимулированные, и нестимулированные фибробласты из пораженной кожи больных ССД также продуцировали повышенный уровень **нейтрофильного хемоаттрактанта ИЛ8**, который может быть вовлечен в локальное высвобождение рИЛ6Р из нейтрофилов. В связи с этим нужно отметить, что уровень нейтрофилов в биоптатах из поврежденной кожи от больных ССД выше, чем в здоровом контроле [51]. Известно также, что в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже больных ССД с поражением легких, повышен уровень другого хемоаттрактанта — лейкотриена В4, что также может способствовать генерации рИЛ6Р и влиять на концентрацию последнего в крови и пораженной легочной ткани.

Имеется большое количество работ, свидетельствующих о **влиянии ИЛ6 на эндотелий**. В частности, повышение уровня маркеров эндотелиальной активации обнаружено у больных ССД как в сыворотке, так и в пораженной коже (при иммунохимическом исследовании). Так, сывороточный уровень ICAM1 и Е-селектина был выше, чем в контроле, и это коррелировало с тканевой экспрессией эндотелиальных молекул адгезии и тяжестью проявлений болезни [52–54]. Сыворотки больных ССД усиливали апоптоз эндотелиальных клеток и экспрессию Е-селектина (в культуре) *in vitro* по сравнению с контрольной сывороткой здоровых людей, при этом эффект проявлялся только при совместной культивации эндотелиальных клеток с нейтрофилами [55]. Важно, что применение рекомбинантного ИЛ6 вместо сыворотки больных оказывало аналогичный эффект. Иммунодеплеция ИЛ6 и применение нейтрализующих ИЛ6 антител уменьшали эффект сыворотки больных ССД на экспрессию Е-селектина. Растворимый рецептор gp130, который специфически блокирует сигналинг ИЛ6, нивелировал усиливающий эффект сыворотки больных ССД как на апоптоз, так и на экспрессию Е-селектина [55]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что

воздействие сыворотки больных ССД на активацию и апоптоз эндотелиальных клеток опосредовано преимущественно ИЛ6 и зависит от присутствия нейтрофилов. Полученные *in vitro* данные не являются полным подтверждением того, что аналогичные процессы происходят и *in vivo*. В то же время известно, что активированные нейтрофилы потенциально способны выделять медиаторы, повреждающие клетки эндотелия (в частности, реактивные кислородные радикалы и ферменты), и обладают способностью влиять на процесс передачи цитокинами активационного сигнала. Нейтрофилы — наиболее многочисленная фракция лейкоцитов в циркуляции. И хотя при ССД нейтрофилы входят в инфильтраты пораженных тканей в небольшом количестве, они постоянно взаимодействуют с эндотелиальной поверхностью и, поставляя со своей поверхности рИЛ6Р, могут играть важную роль в патогенезе ССД. Авторы выдвигают предположение, что блокирование эффектов ИЛ6 может подавлять повреждение эндотелия и открывает новые терапевтические возможности для лечения ССД [12, 55].

Наряду с активацией фибробластов и эндотелия, ИЛ6 оказывает влияние на разные субпопуляции клеток иммунной системы. Так, **ИЛ6 индуцирует Т-клеточную активацию и поликлональную активацию В-лимфоцитов**, и это может объяснить поликлональную экспансию В-клеток и гипергаммаглобулинемию, которая нередко наблюдается при системных ревматических заболеваниях, в частности ССД [56]. Известно, что при ССД обнаруживается большой спектр антиядерных и антинуклеолярных аутоантител, характерных для этого заболевания, что является основанием для отнесения ССД в группу аутоиммунных болезней [57, 58]. Известно, что некоторые аутоантитела при ССД имеют патологическую активность в отношении собственных тканей *in vitro*. Так, антиэндотелиальные аутоантитела могут вызвать апоптоз эндотелиальных клеток, антитела к фибрилларину 1 вызывают активацию фибробластов и усиливают продукцию экстрацеллюлярного матрикса, антитела к фибробластам усиливают синтез ИЛ6 и экспрессию ICAM и т. д. Установлены отчетливые корреляции между профилем аутоантител и некоторыми клиническими проявлениями заболеваний, хотя точная их роль при ССД остается нерасшифрованной [1, 5, 59]. Интересно, что у больных ССД при деpleции В-клеток под действием ритуксимаба уменьшение кожного фиброза происходило параллельно снижению концентрации ИЛ6 в крови [60], что косвенно свидетельствует о роли ИЛ6 в фиброзирующем процессе.

Хорошо известно, что ИЛ6 играет центральную роль в **воспроизведении аутоиммунных болезней**, в частности артрита, индуцированного коллагеном II типа, на моделях. Известно, что у мышей, дефектных по ИЛ6 (ИЛ6-knockout мыши), не развивается аутоиммунная патология, что свидетельствует о важности этого цитоткина в развитии аутоиммунных процессов [61]. На модели мышей ССД-подобное заболевание было индуцировано иммунизацией животных топоизомеразой I и полным адьювантом Фрейнда, при этом было показано, что подавление выработки ИЛ6 приводит к купированию кожного и легочного фиброза [62]. Интересные данные с использованием моделей ССД на мышах получили L. Desallais и соавт. [63]. Авторы подтвердили достоверное повышение уровня ИЛ6 в сыворотке и в коже больных ССД, особенно в ранней стадии, и затем использовали две модели кожного фиброза на мышах:

блеомициновую, связанную с развитием воспаления на ранней стадии процесса, и модель толстокожих мышей, у которых развитие фиброза не связано с предшествующим воспалением. Для оценки роли ИЛ6 в развитии кожного фиброза мышам вводили моноклональные антитела к растворимому рецептору ИЛ6 (MR16-1). На блеомициновой модели это приводило к достоверному уменьшению признаков фиброза: уменьшению утолщения кожи на 25% и содержания гидроксипролина в коже на 30%. На модели толстокожих мышей никакого влияния на фиброз в ответ на введение MR16-1 не было. В отличие от толстокожих мышей, у блеомициновых мышей было показано уменьшение инфильтрации пораженной кожи моноцитами, в частности Т-клетками. Авторы полагают, что редуцированная Т-клеточная инфильтрация у блеомициновых мышей может привести к уменьшению активации резидентных фибробластов в пораженной коже. Полученные результаты находятся в соответствии с результатами S. Kitaba и соавт. [64], которые показали уменьшение количества миофибробластов у блеомициновых мышей, леченных MR16-1. В целом, эти исследования показали, что антитела MR16-1 проявляют антифиброзный эффект на модели блеомициновых мышей и подчеркивают возможность раннего воздействия на сигналинг ИЛ6 для уменьшения фиброзирующего процесса в коже. Интересно, что в работе L. Desallais и соавт. [63] впервые была продемонстрирована возможность активной и пассивной иммунизации против ИЛ6, приводящая к предупреждению развития кожного блеомицин-индуцированного фиброза у мышей. Авторы рассматривают новую идею иммунизации против ИЛ6 как перспективную в терапевтическом плане.

Многочисленные исследования роли ИЛ6 при ССД отражают ряд важных фактов, предполагающих существенную роль этого цитокина в развитии и поддержании характерных для заболевания патологических феноменов. Результаты исследований по определению концентрации ИЛ6 в крови и пораженных тканях суммированы в таблице.

Наряду с повышением концентрации в крови и, что более важно, в пораженных тканях, обнаруживается гиперсекреция ИЛ6 мононуклеарами, макрофагами (в том числе легочными) и фибробластами. ИЛ6 обладает способностью активировать ключевые клетки патогенеза — фибробласты и эндотелиальные клетки. Трансигнализация ИЛ6 играет существенную роль в возникновении местного воспаления. Активация эндотелиальных клеток в процессе трансигнализации приводит к усилению экспрессии молекул адгезии, высвобождению хемокинов и последующему выделению ИЛ6. Эта избыточная секреция ИЛ6 может инициировать фиброзирующий процесс и способствовать дальнейшему развитию патологических нарушений. Кроме того, при ССД имеют место аутоиммунные нарушения, теоретически связанные с гиперпродукцией ИЛ6. Как было показано, повышение концентрации ИЛ6 в крови при ССД ассоциируется с клиническими параметрами заболевания — активностью, тяжестью, ухудшением прогноза и снижением выживаемости. В совокупности, приведенные данные свидетельствуют о том, что блокирование ИЛ6 может иметь терапевтический потенциал при ССД, при которой до настоящего времени не существует лечебных средств и методик, эффективно воздействующих на ведущие механизмы патогенеза. По-видимому, целенаправленное подавление активности ИЛ6 при ССД должно быть оптимальным на ранней стадии болезни.

Изучение уровня ИЛ6 при ССД

Данные исследований	Источник
Уровень ИЛ6 повышен в сыворотке и/или в биоптатах пораженной кожи	Koch A.E. и соавт. [33] Stuart R.A. и соавт. [27] Алекперов P.T. и соавт. [65] Desallais L. и соавт. [63]
Локальная дермальная экспрессия ИЛ6 повышена при диффузной форме ССД, но не в ранней стадии	Koch A.E. и соавт. [33]
Повышение уровня ИЛ6 в сыворотке крови при ранней ССД	Stuart R.A. и соавт. [27] Hasegawa M. и соавт. [32] Sato S. и соавт. [11] Scala E. и соавт. [29] Matsushita T. и соавт. [30] Gourh P. и соавт. [31] Desallais L. и соавт. [63]
Уровень цитокина в сыворотке крови связан с активностью ССД	Stuart R.A. и соавт. [27] Hasegawa M. и соавт. [32] Sato S. и соавт. [11] Scala E. и соавт. [29] Matsushita T. и соавт. [30] Gourh P. и соавт. [31]
Сывороточный уровень цитокина коррелирует с общим кожным счетом и степенью утолщения кожи	Hasegawa M. и соавт. [32] Pope J. и соавт. [66]
Уровень ИЛ6 в сыворотке крови негативно связан с функцией легких, при более низких уровнях цитокина функция легких (по форсированной жизненной емкости легких) была лучше	Hasegawa M. и соавт. [32] Scala E. и соавт. [29]
При более низких уровнях ИЛ6 в крови дигитальные язвы заживали лучше	Alivernini S. и соавт. [67]
Уровень ИЛ6 в сыворотке крови связан с СОЭ, уровнями СРБ и иммуноглобулинов	Hasegawa M. и соавт. [32] Ohtsuka T. и соавт. [7]
В сыворотке крови больных ССД обнаруживаются антитела к ИЛ6, которые могут связываться с рецептором ИЛ6 с высокой степенью аффинности	Suzuki H. и соавт. [68]

Расшифровка участия ИЛ6 в патогенезе таких ревматических заболеваний, как РА, послужила обоснованием для его специфической блокады путем создания гуманизированного моноклонального антитела против рецепторов ИЛ6 — тоцилизумаба (ТЦЗ). ТЦЗ блокирует эффект ИЛ6 путем связывания с растворимым (gp80) ИЛ6Р и трансмембранным gp130, что в свою очередь блокирует активирующий сигнал, направленный на выработку воспалительных медиаторов и других биологически активных субстанций. Большое число клинических испытаний подтвердили эффективность ТЦЗ не только при РА, но и при системном ювенильном артрите, ювенильном идиопатическом артрите, болезни Кастлемана. В настоящее время ТЦЗ зарегистрирован более чем в 100 странах как препарат для лечения РА и других аутоиммунных заболеваний [20]. Данные об участии ИЛ6 в патогенетически значимых для ССД процессах позволили рассматривать этот цитокин как возможную точку терапевтического воздействия и применить блокаду его эффектов в клинической практике [69].

К настоящему времени имеются в основном описания отдельных случаев успешного применения ТЦЗ у

больных ССД. Так, о позитивном эффекте ТЦЗ после 6 мес лечения двух больных с диффузной формой болезни в 2010 г. сообщили Y. Shima и соавт. [70]. В этом сообщении у мужчины 42 лет была хроническая почечная недостаточность на фоне почечного склеродермического криза, в связи с чем он получал 10 мг преднизолона и 150 мг циклоспорина А. После лечения преднизолоном и ТЦЗ кожный счет уменьшился с 27 до 13 (на 51,9%), уровень сывороточного креатинина — с 1,40 до 1,18 мг/дл, а клиренс креатинина повысился с 38 до 55 мл/мин. Во втором случае у женщины 57 лет с превалированием легочного фиброза отмечено снижение кожного счета с 26 до 20 (на 23%), динамики легочного фиброза не было зарегистрировано. Гистологическое исследование биоптатов кожи показало уменьшение толщины коллагеновых пучков в дерме. Нежелательных реакций (НР) на лечение не зарегистрировано. Позднее эти авторы описали значительное увеличение объема движений в суставах (кроме голеностопных) на фоне лечения ТЦЗ у больной с диффузной формой ССД и суставными контрактурами [71]. Выраженность кожного склероза уменьшилась, кожный счет снизился с 37 до 7 баллов, и пациентка начала передвигаться без инвалидного кресла.

Случай успешного применения ТЦЗ при рефрактерном к терапии глюкокортикоидами (ГК), иммуносупрессантами (циклоспорин, метотрексат, такролимус, внутривенный иммуноглобулин) и адалимумабом overlap-синдроме ССД с РА и дерматомиозитом у 32-летней женщины был описан M. Kondo и соавт. [72]. ТЦЗ применялся в комбинации с ГК. При этом были достигнуты ремиссия артрита (DAS-COЭ), улучшение мышечной слабости, снижение уровня креатининфосфокиназы и уменьшение кожных проявлений, а также снижена суточная доза ГК.

E. Saito и соавт. [73] достигли стабилизации состояния у 57-летней женщины, страдающей overlap-синдромом — РА/ССД — и первичным билиарным циррозом. Особенностью случая была лимфаденопатия, морфологически представлявшая реактивную внутрифолликулярную плазмощеточную инфильтрацию с позитивным окрашиванием на ИЛ6 при иммуногистохимическом исследовании. После лечения ТЦЗ достигнуто значительное уменьшение проявлений не только артрита, но и первичного билиарного цирроза, а также купирование лимфаденопатии.

M. Fernandes das Neves и соавт. [74] в течение 9 мес с успехом лечили трех больных ССД. У больных были отмечены уменьшение СОЭ, повышение гемоглобина, нарастание массы тела и общее значительное улучшение состояния по оценке больных. Все пациенты имели поражение легких, у двух из них легочная функция оставалась стабильной. В одном случае отмечено небольшое (7%) снижение диффузионной способности легких на фоне отмены иммуносупрессантов (циклофосфана и азатиоприна).

В многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании [75] 15 больных ССД с полиартритом, рефрактерным к противовоспалительным препаратам, ежемесячно в течение 5 мес получали внутривенно 8 мг/кг ТЦЗ. Средний возраст больных составил 58 (46–61) лет. Исходно 73% больных получали низкие дозы ГК (≤ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) и 57% — метотрексат. По окончании исследования было отмечено значительное улучшение с уменьшением числа припухших и болезненных суставов, уменьшение утренней скованности и боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; с 85 до 25; $p < 0,03$). Активность по DAS28 уменьшилась с 5,2 до 2,8

($p < 0,001$), уровень СРБ достоверно снизился. В то же время выраженность фиброза кожи (по кожному счету), спирографических показателей легочной функции и значения HAQ-DI не изменились. В целом, хороший ответ по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) достигнут у 10 из 15 больных (67%), удовлетворительный — у 4 (27%). Наблюдение после лечения продолжали в среднем 5 (3–11,5) мес. Лечение хорошо переносилось. Из 11 больных, получавших ГК, двое отменили препарат, а трое — уменьшили дозу. НР включали тошноту (один случай) и обратимое повышение уровней печеночных ферментов (один случай). У двух больных препарат был отменен в связи с недостаточностью эффекта. Авторы отмечают безопасность ТЦЗ и его эффективность в подавлении проявлений артрита. Отсутствие заметного воздействия на фиброзирующий процесс, по-видимому, связано с коротким курсом лечения и критериями включения в исследование. В этих наблюдениях ожидаемый положительный эффект был получен в случаях превалирования поражения суставов и выраженной воспалительной активности. В то же время уменьшался кожный счет, что предполагает и антифиброзный эффект ТЦЗ у больных ССД. Влияние ТЦЗ на легочный фиброз остается неопределенным и требует изучения.

В настоящее время начаты качественные клинические испытания ТЦЗ при ССД. Недавно появились предварительные данные о двойном слепом, плацебоконтролируемом клиническом исследовании II/III фазы, в котором 43 больных ССД в течение 48 нед еженедельно получали 162 мг ТЦЗ подкожно и 44 больных — плацебо (ПЛ) [76, 77]. По предварительным данным, не было получено различий в первичной конечной точке — модифицированном кожном счете Роднана (скорректированное среднее различие — 2,7; $p = 0,09$). Серьезные инфекционные НР были чаще зарегистрированы в группе получавших ТЦЗ, чем в группе ПЛ. На 48-й неделе не было существенных различий между группами в среднем изменении кожного счета. У значительно большей доли пациентов, получавших ТЦЗ (28%), чем у пациентов, получавших ПЛ (7%), было отмечено улучшение $\geq 0,22$ согласно опроснику оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации, $p = 0,01$). У пациентов, получающих

ТЦЗ, отмечалось заметное улучшение показателей согласно глобальной ВАШ и опроснику функциональной оценки лечения хронического заболевания, хотя оно не было статистически значимым. На 48-й неделе НР и серьезные НР были зарегистрированы соответственно у 98 и 33% пациентов, получающих ТЦЗ, и у 91 и 34% пациентов в группе ПЛ. Серьезные инфекционные НР чаще регистрировались в группе ТЦЗ ($n = 7$), чем в группе ПЛ ($n = 2$). В настоящее время дальнейшие исследования эффективности и переносимости ТЦЗ при ССД продолжаются.

Назначение ТЦЗ для лечения ССД имеет серьезные теоретические обоснования. Первый опыт применения ТЦЗ в клинической практике позволяет рассматривать его как безопасный и эффективный препарат при рефрактерных формах артрита, при перекрестных формах ССД с РА и с полимиозитом. В этом плане ТЦЗ может потенциально улучшить исход рефрактерного артрита при ССД. Данные о роли ИЛ6 в развитии эндотелиальных повреждений ССД позволяют расширить спектр пациентов, у которых терапия ИЛ6 может быть эффективна, в частности, у больных с сосудистыми проявлениями, в сочетании с васкулитом. Сопоставления с клинической практикой позволяют рассматривать подавление транссигналинга ИЛ6 как потенциальную антифиброзную терапию. Существующий в настоящее время препарат ТЦЗ таргетно воздействует как на классический путь активности, так и на транссигнализацию ИЛ6. В процессе разработки находятся и другие препараты, которые специфичны только для транссигнализации ИЛ6, и их исследование на моделях ССД у мышей позволит определить, какой из путей активности ИЛ6 наиболее важен при данной патологии. Механизмы действия ИЛ6 при ССД, а также эффективность и безопасность ТЦЗ являются перспективными объектами исследований.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Gabrielli E, Avedimento V, Krieg T. Mechanisms of disease: Scleroderma. *New Engl J Med*. 2009;360(19):1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
- Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 341–57 [Guseva NG. Sistemic sklrosis. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse diseases of connective tissue]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 341–57].
- Varga J, Abraham D: Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117:557–67. doi: 10.1172/JCI11139
- Smith GP, Chan ES. Molecular pathogenesis of skin fibrosis: insight from animal models. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Feb;12(1):26–33. doi: 10.1007/s11926-009-0080-7
- Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H, et al. Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest*. 1996;98:785–92. doi: 10.1172/JCI118851
- Nguyen VA, Sgonc R, Dietrich H, et al. Endothelial injury in internal organs of University of California at Davis line 200 (UCD 200) chickens, an animal model for systemic sclerosis (Scleroderma). *J Autoimmun*. 2000;14:143–9. doi: 10.1006/jaut.1999.0355
- Ohtsuka T. Serum interleukin-6 level is reflected in elevated high-sensitivity C-reactive protein level in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2010;37:801–6. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00883.x
- Алекперов РТ, Баранов АА, Абайтова НЕ. Ассоциации уровня С-реактивного белка с клиническими проявлениями при системной склеродермии. *Терапевтический архив*. 2006;78(6):30–5 [Aleperov RT, Baranov AA, Abaitova NE. Association of C-reactive protein with clinical manifestations in systemic sclerosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;78(6):30–5 (In Russ.)].
- Fleischmajer R, Perlsh JS, Reeves JR. Cellular infiltrates in scleroderma skin. *Arthritis Rheum*. 1977;20:975–84. doi: 10.1002/art.1780200410
- Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1984;27:645–53. doi: 10.1002/art.1780270607
- 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. doi: 10.1016/S0923-1811(01)00128-1
12. Barnes TC, Anderson ME, Moorts RJ. The many faces of interleukin-6: The role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2011;72:1608 (6 pages).
13. O'Reilly S, Cant R, Ciechomska M, van Laar JM. Interleukin-6: a new therapeutic target in systemic sclerosis? *Clin Translat Immunol*. 2013;2(4):e4. doi: 10.1038/cti.2013.2
14. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13:357–68. doi: 10.1016/S1359-6101(02)00027-8
15. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine-40 Years in immunology. *Ann Rev Immunol*. 2005;23:1–21. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806
16. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:485–517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710
17. Kimura A, Kishimoto T. L-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40(7):1830–5. doi: 10.1002/eji.201040391
18. Bauer J, Bauer TM, Kalb T, et al. Regulation of interleukin 6 receptor expression in human monocytes and monocyte-derived macrophages. Comparison with the expression in human hepatocytes. *J Exp Med*. 1989;170:1537–49. doi.org/10.1084/jem.170.5.1537
19. Desgeorges A, Gabay C, Silacci P, et al. Concentrations and origins of soluble interleukin 6 receptor-alpha in serum and synovial fluid. *J Rheumatol*. 1997;24:1510–6.
20. Tanaka T, Narazaki M, Ogata A, Kishimoto T. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy. *Semin Immunol*. 2014;26:88–96. doi: 10.1016/j.smim.2014.01.009
21. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Oct;26(5):475–87. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004. Epub 2015 Jul 4.
22. Sodenkamp J, Waetzig GH, Scheller J, et al. Therapeutic targeting of interleukin-6 trans-signaling does not affect the outcome of experimental tuberculosis. *Immunobiology*. 2012;217(10):996–1004. doi: 10.1016/j.imbio.2012.01.015
23. Hoge J, Yan I, Jänner N, et al. IL-6 controls the innate immune response against *Listeria monocytogenes* via classical IL-6 signaling. *J Immunol*. 2013 Jan 15;190(2):703–11. doi: 10.4049/jimmunol.1201044. Epub 2012 Dec 12.
24. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878–88. doi: 10.4049/jimmunol.1201044
25. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3375–83. doi: 10.1172/JCI57158
26. Stuart RA, Littlewood AJ, Maddison PJ, et al. Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:17–22.
27. Nagaoka T, Sato S, Hasegawa M, et al. Serum levels of soluble interleukin 6 receptor and soluble gp130 are elevated in patients with localized scleroderma. *J Rheumatol*. 2000;27:1917–21.
28. Scala E, Pallotta S, Frezzolini A, et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exper Immunol*. 2004;138(3):540–6. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02642.x
29. 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.
30. Gourh P, Arnett FC, Assassi S, et al. Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):R147. doi: 10.1186/ar2821
31. 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.
32. Koch AE, Kronfeld-Harrington LB, 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. doi: 10.1159/000163802
33. Feghali CA, Bost KL, Boulware DW, Levy LS. 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.
34. 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.
35. Giacomelli R, Cipriani P, Danese C. 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(2):291–6.
36. Hasegawa M, Sato S, Ihn H. 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. *J Rheumatol*. 1999;38(7):612–7. doi: 10.1093/rheumatology/38.7.612
37. Kahaleh MB, Yin TG. Enhanced expression of high-affinity interleukin-2 receptor in scleroderma: possible role for interleukin-6. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;62:97–102. doi: 10.1016/0090-1229(92)90028-M
38. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57:318–26. doi: 10.1002/art.22532
39. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1235–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200955
40. Feghali CA, Bost KL, Boulware DW. Control of interleukin-6 expression and response in fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 1994;17(4):309–18. doi: 10.3109/08916939409010671
41. Kadono T, Kikuchi K, Ihn H, et al. Increased production of interleukin 6 and interleukin 8 in scleroderma fibroblasts. *J Rheumatol*. 1998;25(2):296–301. doi: 10.1016/s0923-1811(98)84143-1
42. Duncan MR, Berman B. Persistence of a reduced-collagen-producing phenotype in cultured scleroderma fibroblasts after short-term exposure to interferons. *J Clin Invest*. 1987;79(5):1318–24. doi: 10.1172/JCI112956
43. Smith EA. Connective tissue metabolism including cytokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 1992;4(6):869–77.
44. Gallucci RM, Lee EG, Tomasek JJ. IL-6 modulates alpha-smooth muscle actin expression in dermal fibroblasts from IL-6-deficient mice. *J Invest Dermatol*. 2006;126(3):561–8. doi: 10.1038/sj.jid.5700109
45. Kawaguchi V, Hara M, Wright TM. Endogenous interleukin-1 from systemic sclerosis fibroblasts induces interleukin-6 and PDGF- α . *Clin Invest*. 1999;103(9):1253–60. doi: 10.1172/JCI4304
46. Saito F, Tasaka S, Inoue K, et al. Role of interleukin-6 in bleomycin-induced lung inflammatory changes in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38:566–71. doi: 10.1165/rcmb.2007-0299OC
47. Romero LI, Pincus SH. In situ localization of interleukin-6 in normal skin and atrophic cutaneous disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;99(1):44–9. doi: 10.1159/000236334
48. Pendergrass SA, Lemaire R, Francis IP, et al. Intrinsic gene expression subset of diffuse cutaneous systemic sclerosis are stable in serial skin biopsies. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1363–73. doi: 10.1038/jid.2011.472
49. Hinchcliff M, Huang CC, Wood TA, et al. Molecular signatures in

- skin associated with clinical improvement during mycophenolate treatment in systemic sclerosis. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1979–89. doi: 10.1038/jid.2013.130
50. Clark KEN, Lopez H, Abdi BA. Multiplex cytokine analysis of dermal interstitial blister fluid defines local disease mechanisms in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:73. doi: 10.1186/s13075-015-0575-8
51. Hussein MR, Hassan HI, Hofny ER, et al. Alterations of mononuclear inflammatory cells, CD4/CD8+ T cells, interleukin 1beta, and tumour necrosis factor alpha in the bronchoalveolar lavage fluid, peripheral blood, and skin of patients with systemic sclerosis. *J Clin Pathol.* 2005;58:178–84. doi: 10.1136/jcp.2004.019224
52. Herrick AL, Illingworth K, Blann A, et al. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:122–7. doi: 10.1136/ard.55.2.122
53. Blann AD, Herrick A, Jayson MI. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:814–9. doi: 10.1093/rheumatology/34.9.814
54. Gruschwitz MS, Hornstein OP, von Den Driesch P. Correlation of soluble adhesion molecules in the peripheral blood of scleroderma patients with their in situ expression and with disease activity. *Arthritis Rheum.* 1995;38:184–9. doi: 10.1002/art.1780380206
55. Barnes TC, Spiller DG, Anderson ME, et al. Endothelial activation and apoptosis mediated by neutrophil-dependent interleukin 6 trans-signalling: a novel target for systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis.* 2011;70:366–72. doi: 10.1136/ard.2010.133587
56. Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical result and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology.* 1999;38:992–6. doi: 10.1093/rheumatology/38.10.992
57. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:35–42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
58. Gabrieli A, Svegliati S, Moroncini G. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:640–5. doi: 10.1016/j.coi.2007.11.004
59. Worda M, Sgong R, Dietrich H, et al. In vitro analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum.* 2003;48(9):2605–14. doi: 10.1002/art.11179
60. Bosello S, DeSantis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R54. doi: 10.1186/ar2965
61. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1998;187:461–8. doi: 10.1084/jem.187.4.461
62. 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. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3575–85. doi: 10.1002/art.30539
63. Desallais L, Avouac J, Frechet M, et al. Targeting IL-6 by both passive or active immunization strategies prevents bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R157. doi: 10.1186/ar4672
64. Kitaba S, Murota H, Terao M et al. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 2012;180:165–76. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.09.013
65. Алекперов РТ, Корзенева ЕГ, Александрова ЕН и др. Плейотропные эффекты статинов при системной склеродермии. Терапевтический архив. 2011;83(5):41–7 [Aleksperov RT, Korzeneva EG, Aleksandrova EN, et al. Pleiotropic effects of statins in systemic sclerosis. *Terapevicheskii arkhiv.* 2011;83(5):41–7 (In Russ.)].
66. 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]. *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl):471.
67. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.025
68. Suzuki H, Takemura H, Yoshizaki K, et al. IL-6-anti-IL-6 autoantibody complexes with IL-6 activity in sera from some patients with systemic sclerosis. *J Immunol.* 1994;152:935–42.
69. Muangchan Ch, Pope JE. Interleukin 6 in systemic sclerosis and potential implications for targeted therapy. *J Rheumatol.* 2012;39:1120–4. doi: 10.3899/jrheum.111423
70. 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. doi: 10.1093/rheumatology/keq275
71. Shima Y, Hosen N, Hirano T, et al. Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2015;25(1):134–7. doi: 10.3109/14397595.2013.874749
72. Kondo M, Murakawa Y, Matsumura T, et al. A case of overlap syndrome successfully treated with tocilizumab: a hopeful treatment strategy for refractory dermatomyositis? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(10):1907–8. doi: 10.1093/rheumatology/keu234
73. Saito E, Sato S, Nogi S, et al. A case of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis overlap successfully treated with tocilizumab for arthritis and concomitant generalized lymphadenopathy and primary biliary cirrhosis. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:386328. doi: 10.1155/2014/386328. Epub 2014 Apr 15.
74. Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, Delgado Alves J. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(2):371–2. doi: 10.1093/rheumatology/keu435
75. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1217–20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202657
76. Khanna D, Denton C, van Laar J, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis: week 24 data from a Phase 2/3 trial. *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):S386.
77. Khanna D, Denton CP, Jähreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis: week 48 data from the FASSCINATE trial. Presented at the European League Against Rheumatism 2015 in Rome, Italy; June 10–13, 2015. EULAR Abstract #OP0054. Available from: <http://www.eular.org>