

# Badanie stężenia rozpuszczalnego receptora interleukiny-6 w surowicy chorych na twardzinę układową przed leczeniem i po leczeniu immunosupresyjnym

Serum soluble interleukin-6 receptor concentration measurement in patients with systemic sclerosis before and after immunosuppressive therapy

Anna Lis-Święty, Ligia Brzezińska-Wcisło, Iwona Rogala-Poborska, Ewa Syguła

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: prof. AM dr hab. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 2: 67–72

## Streszczenie

Celem pracy było zbadanie przydatności określania stężenia rozpuszczalnego receptora interleukiny-6 (sIL-6R) w ocenie ciężkości choroby i wyników leczenia twardziny układowej (*systemic sclerosis, SSc*) za pomocą środków immunosupresyjnych. U 17 kobiet z szybko postępującą twardziną układową stosowano doustnie cyklofosfamid i prednison przez 6–60 mies. Stężenie sIL-6R w surowicy oznaczano metodą ELISA przed leczeniem i po leczeniu oraz u 15 zdrowych kobiet (grupa kontrolna). Średnie stężenia sIL-6R w SSc przed leczeniem i po leczeniu były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z kontrolą, odpowiednio  $p < 0,05$  i  $p < 0,001$ . Średnie stężenie sIL-6R u chorych z SSc po leczeniu było istotnie statystycznie wyższe niż wartość przed leczeniem ( $p < 0,01$ ). Stężenie sIL-6R dodatnio korelowało ze wskaźnikiem *skin score* przed leczeniem ( $p < 0,05$ ). Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy stężeniem sIL-6R a *skin score* po leczeniu, czasem trwania objawu Raynauda lub stwardnień skóry i długością terapii. Wyniki te nie przemawiają za oznaczaniem stężenia sIL-6R w surowicy w celu monitorowania efektów leczenia SSc.

**Słowa kluczowe:** twardzina układowa, rozpuszczalny receptor interleukiny-6, leczenie.

## Abstract

The aim of this study was to assess the usefulness of soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R) concentration in assessment of disease severity and treatment effects in systemic sclerosis (SSc) using immunosuppressive agents. Seventeen patients with rapidly progressive SSc were treated with oral cyclophosphamide and prednisone for 6–60 months. The concentration of sIL-6R was measured by ELISA in the pretreatment and posttreatment serum samples from the SSc patients and from 15 healthy women as controls. Pretreatment and posttreatment mean level of sIL-6R was significantly increased compared with normal controls,  $p < 0.05$  and  $p < 0.001$  respectively. Mean level of sIL-6R in SSc after treatment was significantly increased compared with that of before therapy,  $p < 0.01$ . Serum levels of sIL-6R correlated positively with *skin score* before treatment ( $p < 0.05$ ). No correlation was found between sIL-6R levels and *skin score* after treatment, Raynaud's phenomenon or cutaneous sclerosis and therapy duration. These findings do not encourage the application determination of sIL-6R concentration in serum for monitoring treatment effects in SSc.

**Key words:** systemic sclerosis, soluble interleukin-6 receptor, treatment.

## Wstęp

Twardzina układowa (*systemic sclerosis, SSc*) jest chorobą tkanki łącznej, w której dochodzi do zmian naczyniowych i włóknienia w skórze i narządach wewnętrznych. Chociaż patogeneza SSc pozostaje nieznana, liczne bada-

nia sugerują, że progresja choroby wiąże się z uwalnianiem kaskady cytokin przez komórki zapalne nacieków okołonaczyniowych we wczesnych stadiach choroby [1, 2]. Interleukina-6 (IL-6) wydaje się odgrywać ważną rolę w patogenezie SSc, ponieważ pobudza proliferację fibroblastów i syntezę kolagenu [3], prowadzi do poliklonalnej ak-

**Adres do korespondencji:** dr med. Anna Lis-Święty, Katedra i Klinika Dermatologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, tel. +48 32 256 11 82, e-mail: kikderm@slam.katowice.pl

tywacji limfocytów B (indukując hipergammaglobulinemię i produkcję przeciwciał) i komórek T [4], zwiększa syntezę metaloproteinaz hamujących kolagenazę, zatem zmniejsza degradację nowo tworzonej macierzy [5]. Zwiększone stężenia IL-6 w surowicach chorych z SSc obserwowano w badaniach własnych oraz innych badaczy [6–12]. Na rolę IL-6 jako wskaźnika aktywności choroby wskazuje częstsza wykrywalność tej cytokiny we wczesnym stadium choroby i przy szybkiej progresji zmian narządowych oraz zajęciu płuc [6, 7, 9, 11]. Wykazano także korelację stężenia IL-6 z rozległością stwardnień skóry [11, 12]. IL-6 wykazuje biologiczną aktywność w wyniku interakcji ze swoistymi receptorami błonowymi obecnymi na powierzchni komórek. Receptor błonowy IL-6 tworzą 2 transbłonowe białka: glikoproteina o masie 80 kDa (IL-6R, gp 80) oraz glikoproteina o masie 130 kDa (gp 130) [13, 14]. Obie podjednostki są obecne w formie rozpuszczalnej: sIL-6R i sgp130 w wielu płynach ustrojowych. Odwrotnie niż większość rozpuszczalnych receptorów, sIL-6R w połączeniu z IL-6 działa agonistycznie, zachowując zdolność do łączenia z receptorami na komórkach docelowych i jednocześnie zwiększa aktywność IL-6, wydłużając jej czas półtrwania w krążeniu [15–17].

### Cel pracy

Związek IL-6 z patogenezą twardziny układowej jest dobrze udokumentowany, natomiast badania dotyczące sIL-6R w tym schorzeniu są nieliczne. Dlatego też celem pracy było zbadanie w surowicy chorych z SSc stężenia sIL-6R i ocena jego przydatności w określaniu ciężkości procesu chorobowego i monitorowaniu wyników leczenia za pomocą środków immunosupresyjnych.

### Materiał i metody

Badaniami objęto 17 kobiet z twardziną układową hospitalizowanych w Klinice Dermatologii SAM w Katowicach lub leczonych w Przyklinicznej Poradni Dermatologicznej. Rozpoznanie ustalono w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego [18]. Do badania zakwalifikowano chore we wczesnym okresie choroby – do 3 lat od początku wystąpienia stwardnień skóry, które w przeszłości nie otrzymywały leków immunosupresyjnych i/lub kortykosteroidów. W latach 1996–2004 pacjentki były objęte obserwacją kliniczną i okresowo hospitalizowane celem oceny progresji SSc. U każdej chorej oznaczano przeciwciała przeciwjądrowe (*antinuclear antibodies*, ANA) i przeprowadzono dokładne badania diagnostyczne pozwalające na ocenę zajęcia narządów wewnętrznych. Badania ANA wykonywano pośrednią metodą immunofluorescencji na komórkach Hep-2. Metodą immunodyfuzji wobec ekstraktów grasyca badano przeciwciała przeciw antygenom z grupy ENA (Sm, RNP, La, Ro, PM-Scl, Scl-70, Jo1, rybosomalne). Badania wykonywano w Pracowni Badań Immunologicznych Laborato-

rium Specjalistycznego *Nadzieja* w Warszawie. Zmiany w przetyku rozpoznawano na podstawie stwierdzenia w badaniach radiologicznych zaburzeń perystaltyki i/lub wygładzenia fałdów błony śluzowej. O zajęciu płuc świadczyła obecność obustronnych zmian włóknistych w badaniu rentgenologicznym klatki piersiowej. Zmiany kardiologiczne o charakterze arytmii, zaburzeń przewodnictwa w badaniu EKG lub podczas elektrostymulacji przezprzełykowej i cechy niewydolności prawokomorowej, wtórnej do nadciśnienia płucnego, rozpoznawano jako zajęcie mięśnia sercowego w przebiegu SSc. Zajęcie nerek przez proces chorobowy rozpoznawano na podstawie utrzymującego się białkomoczu i współistnienia nadciśnienia tętniczego. Zmiany mięśniowe typu *myositis*, poza objawami klinicznymi – osłabieniem i bólami mięśni – diagnozowano na podstawie zwiększenia aktywności enzymów mięśniowych (fosfokinazy kreatynowej i aldolazy) oraz odchyień w badaniu elektromiograficznym i histopatologicznym. Poza tym przeprowadzano rutynowe badania laboratoryjne: OB, morfologię krwi, badanie ogólne moczu oraz wykonywano: odczyn Waalera-Rosego, latex-R, elektroforetyczny rozdział białek surowicy i oceniano funkcję nerek. Biorąc pod uwagę topografię stwardnień skóry i przebieg choroby, postępowano się najszerzej przyjętym podziałem twardziny układowej na postać ze stwardnieniami ograniczonymi do odsiebnych części ciała (*limited SSc*, ISSc) oraz postać uogólnioną (*diffuse SSc*, dSSc). Stan zajęcia skóry określano, postępując się techniką *skin score* opisaną przez Clementsa i wsp. [19]. W 10 okolicach ciała (twarz, klatka piersiowa, brzuch, plecy, ramiona, przedramiona, ręce, uda, podudzia, stopy) manualnie oceniano możliwość ujęcia skóry w fałd, przyjmując 0–3-stopniową skalę (0 – brak stwardnienia skóry, 1 – lekkie stwardnienie, 2 – średnie stwardnienie, 3 – duże stwardnienie skóry). *Skin score* stanowiła suma przyznanych punktów w poszczególnych badanych okolicach ciała, maksymalnie 30 pkt. Zależnie od danych klinicznych i wyników badań dodatkowych chore kwalifikowano do leczenia immunosupresyjnego. Charakterystykę kliniczną chorych podano w tab. 1. W leczeniu stosowano cyklofosfamid w dawce 100 mg dziennie w połączeniu z prednisonem w dawce 30 mg dziennie. Po uzyskaniu poprawy klinicznej (zmniejszenie stwardnień skóry, złagodzenie dolegliwości stawowo-mięśniowych, brak progresji zmian narządowych) leczenie kontynuowano, stopniowo redukując dawki. Czas terapii wynosił od 6 mies. do 5 lat, średnio 29,9±17,3 mies. Poza tym w leczeniu stosowano leki naczyniowe (pentoksyfilina, preparaty diosminy i hesperydyny) i witaminę E.

U badanych chorych 2-krotnie oznaczano w surowicy stężenie sIL-6R. Pierwsze badanie wykonywano przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, drugie – po 3 mies. od zakończenia powyższego leczenia. Grupę kontrolną stanowiły surowice uzyskane od 15 zdrowych kobiet wybranych spośród pracowników kliniki. Stężenie sIL-6R w surowicy oznaczano metodą ELISA, używając odczynników R&D Systems Europe Ltd: Human Interleukin-6 So-

**Tab. 1.** Charakterystyka kliniczna chorych z SSc zakwalifikowanych do leczenia immunosupresyjnego i kortykosteroidoterapii

Cecha	ISScn=14	dSScn=3
wiek w latach przedział wieku	47,7±8,7 38–64	46,3±3,8 42–49
czas trwania objawu Raynauda przedział czasowy w latach	8,6±5,5 2–20	4±2,7 2–7
czas trwania stwardnień skóry przedział czasowy w latach	2,4±1,6 1–5	3,3±2,5 1–6
skin score rozrzut	13,3±1,6 11–15	19,7±2,5 17–22
zmiany narządowe		
przełyk	14 (100%)	3 (100%)
płuca	10 (71,4%)	2 (66,7%)
serce	8 (57,1%)	2 (66,7%)
mięśnie	1 (7,1%)	2 (66,7%)
nerki	nie stwierdzono	nie stwierdzono
bóle stawowe	9 (64,3%)	2 (66,7%)
markery immunologiczne		
przeciwciała Scl 70	11 (78,6%)	2 (66,7%)
przeciwciała przeciw polimerazie III RNA	nie stwierdzono	1 (33,3%)
przeciwciała przeciw polimerazie I RNA	2 (14,3%)	nie stwierdzono
przeciwciała przeciw fibrylarynie	1 (7,1%)	nie stwierdzono

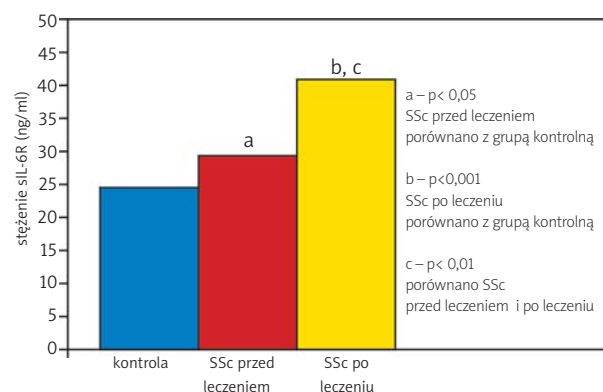
lubie Receptor, Quantikine zgodnie z zaleceniami producenta testu. Intensywność reakcji barwnej oceniano w czytniku ELISA przy długości fali 450 nm. Zakres pomiaru stężenia sIL-6R wynosił 31,2–2 000 pg/ml, czułość 6,5 pg/ml, surowice rozcieńczano w stosunku 1:40. Wszystkie oznaczenia wykonywano w 2 powtórzeniach i do analizy statystycznej użyto wartości średnich.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej i scharakteryzowano za pomocą średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego. Istotność statystyczną średnich arytmetycznych stężenia sIL-6R pomiędzy poszczególnymi grupami badanymi określano za pomocą testu t-Studenta. Stosując analizę regresji za pomocą współczynnika korelacji prostoliniowej *r*, określano związek stężenia sIL-6R z czasem trwania objawu Raynauda oraz czasem utrzymywania się stwardnień skóry. Wyniki były oceniane jako znamienne statystycznie przy  $p < 0,05$ .

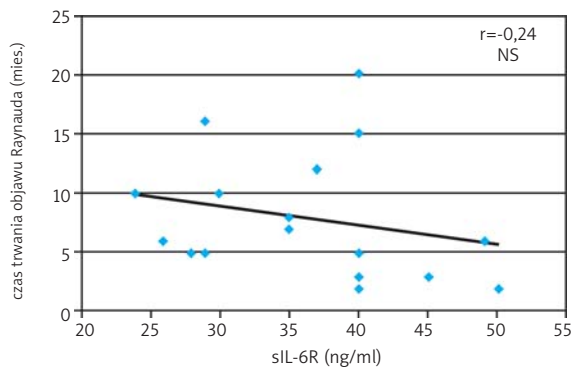
## Wyniki

Na ryc. 1. porównano średnie stężenia sIL-6R u chorych z SSc przed leczeniem (36,3±7,8 ng/ml) i po leczeniu (47,1±15,1 ng/ml) ze średnią w grupie kontrolnej (31,0±6,1 ng/ml). Średnie stężenie sIL-6R u chorych przed leczeniem jak i po leczeniu było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu ze stężeniem tego parametru u osób zdrowych, odpowiednio  $p < 0,05$  i  $p < 0,001$ . Średnie stężenie sIL-6R u chorych po leczeniu było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z wartością przed leczeniem ( $p < 0,01$ ). Ryciny 2.–6. ilustrują stężenie sIL-6R w surowi-

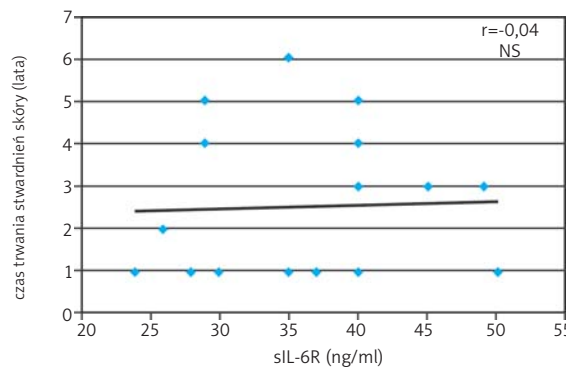
cy w zależności od czasu trwania objawu Raynauda, czasu utrzymywania się stwardnień skóry, wskaźnika *skin score* przed leczeniem i po leczeniu immunosupresyjnym oraz w zależności od czasu trwania terapii. Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem sIL-6R w surowicy a wskaźnikiem *skin score* przed leczeniem ( $p < 0,05$ ). Obserwowano także tendencję do wyższych wartości stężenia sIL-6R u chorych z krótszym czasem trwania objawu Raynauda, ale liniowa analiza regresji i korelacji nie wykazała istotnej statystycznie zależności. Nie stwierdzono natomiast związku pomiędzy stężeniem sIL-6R w surowicy a czasem utrzymywania się stwardnień skóry przed leczeniem, *skin score* po leczeniu i czasem trwania terapii.



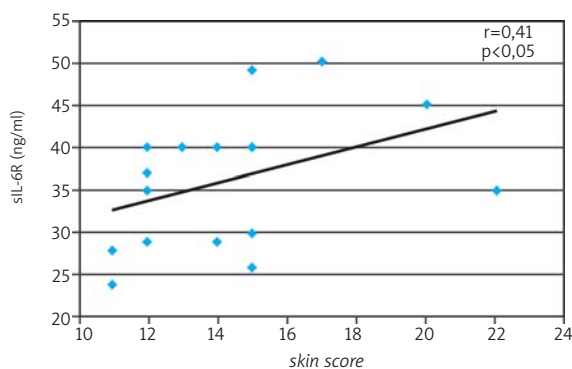
**Ryc. 1.** Stężenie sIL-6R w surowicy chorych z SSc przed i po leczeniu immunosupresyjnym oraz w grupie kontrolnej



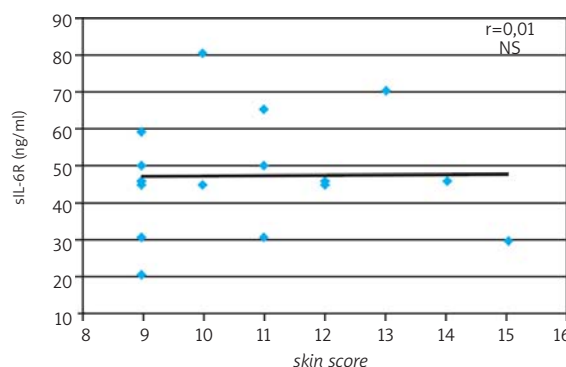
**Ryc. 2.** Stężenie sIL-6R w surowicy przed leczeniem immunosupresyjnym w zależności od czasu trwania objawu Raynauda



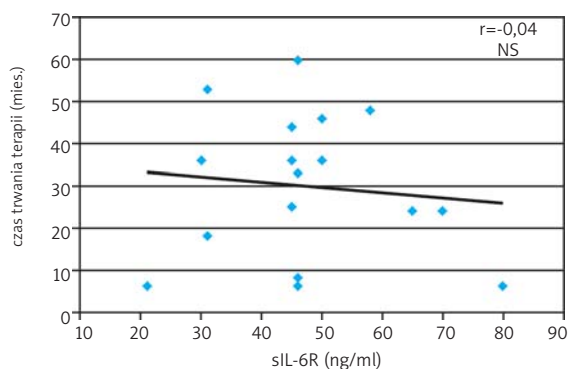
**Ryc. 3.** Stężenie sIL-6R w surowicy przed leczeniem immunosupresyjnym w zależności od czasu trwania stwardnień skóry



**Ryc. 4.** Stężenie sIL-6R w surowicy przed leczeniem w zależności od skin score



**Ryc. 5.** Stężenie sIL-6R w surowicy po leczeniu immunosupresyjnym w zależności od skin score



**Ryc. 6.** Stężenie sIL-6R w surowicy po leczeniu immunosupresyjnym w zależności od czasu trwania terapii

**Omówienie**

Rozpuszczalny IL-6R obecny w płynach ustrojowych jest tworzony w procesie proteolitycznego rozszczepienia receptora błonowego (tzw. złuszczenie) albo poprzez alternatywny *splicing* mRNA [13]. Ekspresję IL-6R wykazują różnorodne komórki: aktywowane limfocyty T, komór-

ki B, monocyty/makrofagi, hepatocyty oraz granulocyty, ale głównym źródłem tego receptora we krwi są prawdopodobnie limfocyty [14]. Podwyższone stężenie sIL-6R w surowicy stwierdzono w przewlekłych chorobach zapalnych przebiegających z zaburzeniami dotyczącymi komórek T, jak infekcja HIV, choroba Crohna, śródmiąższowe choroby płuc [20, 21]. Zdolność do uwalniania sIL-6R mają również komórki niektórych linii nowotworowych: białaczki limfocytów T, raka jajnika, sutka, spiczaka [20, 21]. Liczne badania prowadzone nad sIL-6R świadczą o ścisłej zależności pomiędzy stężeniem sIL-6R w surowicy i aktywnością procesu chorobowego w powyższych schorzeniach [20–23]. W kolagenozach sIL-6R był badany m.in. w układowym toczniu rumieniowatym (SLE) i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RA), ale w obu schorzeniach nie stwierdzono istotnej przydatności oznaczania stężenia tego receptora w surowicy w monitorowaniu aktywności choroby [24–26]. Niektóre doniesienia [27, 28] potwierdzają jednak, że podwyższone stężenie sIL-6R w płynie maziówkowym może stanowić marker aktywności choroby i odzwierciedlać nasilenie zmian stawowych w RA. Dotychczasowe badania sIL-6R w twardzinie wykazały, że jego stężenie jest podwyższone zarówno u chorych z po-

stacją skórną, jak i układową [11, 12, 29, 30]. W twardzinie ograniczonej podwyższone stężenie sIL-6R korelowało ze stężeniem przeciwciał antyhistonowych klasy IgM, obecnością czynnika reumatoidalnego, ilością ognisk liniowych i liczbą zajętych okolic ciała [30]. Natomiast w twardzinie układowej istotnie wyższe stężenie sIL-6R wykryto w postaci ISSc [30]. Własne badania sugerują, że sIL-6R podobnie jak sIL-2R i sTNF $\alpha$ RI może odgrywać rolę w ocenie aktywności i ciężkości SSc [29]. Znacząco wyższe stężenia sIL-6R obserwowano w odmianie dSSc i u chorych z szybkim postępem zmian układowych. Najwyższe wartości stwierdzono u chorych z zajęciem mięśni i nerek. Wykazana w obecnym badaniu dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem sIL-6R w surowicy a wskaźnikiem nasilenia zmian twardzinowych skóry *skin score* również potwierdza znaczenie sIL-6R w określaniu ciężkości SSc. Hasegawa i wsp. [31] stwierdzili zwiększoną produkcję IL-6 i uwalnianie sIL-6R przez jednojądrowe komórki krwi obwodowej chorych z SSc, ale stężenia obu czynników nie korelowały wzajemnie ze sobą. Stężenia sIL-6R w nadsączach hodowli komórkowych od chorych na SSc korelowały natomiast znacząco z ciężkością zmian włóknistych w płucach. Ponieważ sIL-6R działa agonistycznie z IL-6, autorzy uważają, że zwiększona produkcja tego receptora przez komórki jednojądrowe krwi może przyczynić się do włóknienia płuc w SSc. Jednakże we wcześniejszych badaniach [32] stężenie sIL-6R w surowicach chorych z SSc nie korelowało ze zmianami płucnymi. Zwiększona indukcja sygnału IL-6R nie zawsze jest związana z włóknieniem płuc, ponieważ na modelu alergicznego zapalenia płuc u myszy wykazano efekt ochronny IL-6 przed procesem włóknienia [33]. Istnieją także dowody, że kompleks IL-6-sIL-6R hamuje proliferację fibroblastów skóry, co sugerowałoby możliwość jego zastosowania w leczeniu SSc [34]. Glikokortykosteroidy silnie hamują transkrypcję cytokin, w tym IL-6, jednakże jednocześnie zwiększają ekspresję IL-6R na błonach komórkowych [24]. W badaniach *in vitro* deksametason silnie wpływał na zwiększenie uwalniania sIL-6R w hodowlach limfocytów zarówno zdrowych osób, jak i chorych z aktywnym SLE [24]. Odwrotne zjawisko obserwowano natomiast w hodowlach komórkowych od chorych z aktywnym i nieaktywnym RA [24]. Znajduje to odzwierciedlenie u chorych z RA leczonych glikokortykosteroidami, u których stwierdza się obniżenie stężenia sIL-6R w surowicy [35]. Różnice w generacji sIL-6R w SLE i RA w odpowiedzi na glikokortykosteroidy dotychczas nie zostały wyjaśnione. Wpływ glikokortykosteroidów na kompleks IL-6-sIL-6R badano jeszcze w oftalmopatii w przebiegu choroby Graveisa, gdzie stężenie sIL-6R uważa się za ważny wskaźnik procesu zapalnego [36]. Autorzy obserwowali znaczący spadek stężenia sIL-6R po leczeniu metyloprednisolonem w grupie chorych, którzy odpowiadali na leczenie glikokortykosteroidami. W badaniach nad wpływem leków na stężenie sIL-6R w surowicy chorych z RA stwierdzono także znaczące obniżenie stężenia tego receptora po le-

czeniu metotreksatem w porównaniu z terapią azatiopryną [33]. Wykrycie w obecnym badaniu podwyższonych stężeń sIL-6R w SSc po leczeniu immunosupresyjnym w aspekcie hamującego wpływu kompleksu IL-6-sIL-6R na proliferację fibroblastów skóry wydaje się zjawiskiem korzystnym, ale należy przeprowadzić dalsze badania w tym kierunku.

## Wnioski

Dodatnia korelacja stężenia sIL-6R w surowicy ze wskaźnikiem *skin score* przed leczeniem potwierdza przydatność określania stężenia tego czynnika w ocenie ciężkości SSc.

Stwierdzenie wzrastających stężeń sIL-6R w surowicy po terapii immunosupresyjnej oraz brak korelacji pomiędzy stężeniem tego parametru a *skin score* po leczeniu i czasem trwania terapii nie przemawiają za oznaczaniem stężenia sIL-6R w celu monitorowania efektów leczenia SSc.

## Piśmiennictwo

1. Takehara K. Hypothesis: pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 755-9.
2. Sepadin A, Esser, Flejschmajer R. Immunopathogenesis of scleroderma – evolving concepts. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 233-42.
3. Ito A, Itoh Y, Sasaguri Y, et al. Effects of interleukin-6 on the metabolism of connective tissue components. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1197-201.
4. Hirano T. Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62: 560-5.
5. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Ann Rev Immunol* 1990; 8: 253-78.
6. Lis A, Brzezińska-Wcisło L. Interleukiny 2 i 6 w surowicy jako markery postępu choroby w twardzinie układowej. *Pol Merk Lek* 2001; 11: 206-9.
7. Stuart R, Littlewood A, Maddison P, et al. Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 17-22.
8. Szegedi A, Czirjak L, Unkeles Y, et al. Serum cytokine and anti-Fc gamma R autoantibody measurements in patients with systemic sclerosis. *Acta Derm Venerol* 1996; 76: 21-3.
9. 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.
10. Becvar R, Stork J, Pesakova V, et al. Clinical correlations of potential activity markers in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1051: 404-12.
11. Hasegawa M, Sato S, Fujimoto M, et al. Serum levels of interleukin 6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp 130 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 308-13.
12. 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.
13. Jabłońska E. Rozpuszczalne receptory IL-6. *Post Hig Med Dożw* 1998; 52: 133-8.
14. Mullberg J, Oberthur W, Lottspeich F, et al. The soluble human

- IL-6 receptor. *J Immunol* 1994; 152: 4958-70.
15. Jones S, Richards P, Scheller J, et al. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Int Cyt Res* 2005; 25: 241-53.
  16. Kallen K. The role of transsignaling via agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592: 323-43.
  17. Jostock T, Mullberg J, Ozbek S, et al. Soluble gp 130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur J Biochem* 2001; 268: 160-7.
  18. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
  19. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC, et al. Skin score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1256-63.
  20. Mitsuyama K, Toyonaga A, Sasaki E, et al. Soluble interleukin-6 receptors in inflammatory bowel disease: relation to circulating interleukin-6. *Gut* 1995; 36: 45-9.
  21. Stone SF, Price P, Keane N, et al. Levels of IL-6 and soluble IL-6 receptor are increased in HIV patients with a history of immune restoration disease after HAART. *HIV Med* 2002; 3: 21-7.
  22. Hassel JC, Meier R, Joller-Jemelka H, et al. Serological immunomarkers in cutaneous T cell lymphoma. *Dermatology* 2004; 209: 296-300.
  23. Yokoyama A, Kohno N, Hirasawa Y, et al. Evaluation of soluble IL-6 receptor concentration in serum and epithelial lining fluid from patients with interstitial lung diseases. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 325-9.
  24. Polgar A, Brozik M, Toth S, et al. Soluble interleukin-6 receptor in plasma and in lymphocyte culture supernatants of healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit* 2000; 6: 13-8.
  25. Tesar V, Jirsa M, Zima T, et al. Soluble cytokine receptors in renal vasculitis and lupus nephritis. *Med Sci Monit* 2002; 8: 24-9.
  26. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, et al. Interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and soluble interleukin-6 receptor in the sera of patients with different histological patterns of rheumatoid synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 63-9.
  27. Nowell M, Richards P, Horiuchi S, et al. Soluble IL-6 receptor governs IL-6 activity in experimental arthritis: blockade of arthritis severity by soluble glycoprotein 130. *J Immunol* 2003; 171: 3202-9.
  28. Nishimoto N, Ito A, Ono M, et al. IL-6 inhibits the proliferation of fibroblastic synovial cells from rheumatoid arthritis patients in the presence of soluble IL-6 receptor. *Int Immunol* 2000; 12: 187-93.
  29. Lis A, Brzezińska-Wcisto L. Soluble receptors of cytokines in sera of patients with systemic sclerosis – clinical correlation. *Wiad Lek* 2003; 56: 532-6.
  30. 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.
  31. Hasegawa M, Sato S, Ihn H, et al. 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.
  32. 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.
  33. Denis M. Interleukin-6 in mouse hypersensitivity pneumonitis: changes in lung free cells following depletion of endogenous IL-6 or direct administration of IL-6. *J Leukoc Biol* 1992; 52: 197-201.
  34. Mihara M, Moriya Y, Ohsugi Y. IL-6-soluble IL-6 receptor complex inhibits the proliferation of dermal fibroblasts. *Int J Immunopharmacol* 1996; 18: 89-94.
  35. Franke S, Herrmann D, Hein G, et al. Interleukin-6, soluble interleukin-2-receptor and soluble interleukin-6-receptor in sera of patients with rheumatoid arthritis: influences of disease activity and drug therapy. *Eur J Med Res* 1997; 2: 401-6.
  36. Myśliwiec J, Krętowski A, Topolska J, et al. The influence of corticosteroids on IL-6/IL-6R system in patients with Graves' ophthalmopathy. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108: 739-44.