

М.М. Костик

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Применение анакинры у пациентов с криопиринассоциированными периодическими синдромами и другими аутовоспалительными заболеваниями

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 15.11.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Представлено описание основных аутовоспалительных синдромов, а также ключевой роли интерлейкина (IL) 1 в патогенезе этих заболеваний. Приведены данные по опыту применения анакинры — растворимого антагониста рецептора IL1, а также результаты рандомизированных клинических исследований и описания серии случаев применения анакинры при аутовоспалительных и ряде других неревматических заболеваний. Приводятся данные об эффективности и безопасности растворимого антагониста рецептора IL1.

Ключевые слова: аутовоспаление, криопиринассоциированные периодические синдромы, интерлейкин 1, растворимый антагонист рецептора IL1, анакинра.

(Для цитирования: Костик М. М. Применение анакинры у пациентов с криопиринассоциированными периодическими синдромами и другими аутовоспалительными заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 576–583. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1654)

ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания — группа гетерогенных наследственных болезней иммунной системы, характеризующихся эпизодами спонтанного неконтролируемого воспаления при отсутствии выработки аутоантител и антигенспецифических Т лимфоцитов [1]. Аутовоспалительные заболевания отличаются от аутоиммунных неконтролируемой гиперпродукцией моноцитами и макрофагами интерлейкина (Interleukin, IL) 1 β , а не фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , как при многих других ревматических болезнях [2]. Другие отличия аутовоспалительных и аутоиммунных

заболеваний заключаются в ответе на применение блокаторов IL1: блокирование других цитокинов, весьма эффективное при аутоиммунных заболеваниях, малоэффективно у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями [3]. IL1 представляет собой суперсемейство, состоящее из 11 цитокинов, к которым относятся IL1 α , 1 β , растворимые антагонисты рецептора IL1, 18, 36 α , 36 β , 36 γ , растворимые антагонисты рецептора IL36 α , 33, 37, 38, большая часть которых является провоспалительными цитокинами [4].

IL1 α постоянно синтезируется мезенхимальными клетками [5]. Он обнаруживается в клетках кишеч-

Mikhail M. Kostik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Use of Anakinra in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes and Other Autoinflammatory Diseases

The article describes the main autoinflammatory syndromes as well as the key role of interleukin (IL) 1 in the pathogenesis of these diseases. It also presents the data on the experience of anakinra using (soluble IL-1 receptor antagonist) as well as the results of randomized clinical trials and descriptions of anakinra use case series in autoinflammatory and a number of other non-rheumatic diseases. The data on the efficacy and safety of a soluble IL-1 receptor antagonist is given.

Key words: autoinflammation, cryopyrin-associated periodic syndromes, interleukin 1, soluble IL-1 receptor antagonist, anakinra.

(For citation: Kostik Mikhail M. Use of Anakinra in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes and Other Autoinflammatory Diseases. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 576–583. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1654)

ника, печени, почек, легких, в тромбоцитах, а также в эпителиальных клетках, таких как кератиноциты, эпителиоциты и эндотелиоциты [6]. Молекула IL1 α участвует в процессах апоптоза, стимулирует нейтрофильную инфильтрацию тканей и воспалительную реакцию в сосудах [7–9]. IL1 β экспрессируется исключительно гемопоэтическими клетками, а синтезируется главным образом моноцитами, тканевыми макрофагами и дендритными клетками и у здоровых индивидуумов в тканях не определяется [5]. Образование IL1 β контролируется на этапах транскрипции и синтеза мРНК под влиянием пептидов микробной стенки, а также цитокинов, таких как TNF α , IL18, IL1 α и сам IL1 β [10]. Аутоиндукция синтеза IL1 β является ключевым звеном аутовоспаления. IL1 β синтезируется в неактивной форме в виде молекулы-предшественника про-IL1 β , которая активируется путем протеолитической реакции — отщепления аминокислоты со стороны N-концевого участка при помощи фермента каспазы-1 (конвертаза IL1). Бесконтрольная активация фермента каспазы-1 у пациентов с мутацией в гене *NLRP3* приводит к образованию большого количества активного IL1 β , который также стимулирует собственную избыточную продукцию, приводит к развитию криопиринассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS), описанных ниже, и характеризуется полиорганным асептическим воспалением [2, 4].

КРИПИРИНАССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕРИОДИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Фенотипы CAPS

CAPS представляют собой группу наследственных заболеваний, представленную тремя фенотипами, отличающимися друг от друга клиническими проявлениями и степенью тяжести [11]. Среди них выделяют семейную холодовую крапивницу (Familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), синдром Макла–Уэллса (Muckle-Wells syndrome) и неонатальный дебют мультисистемного воспалительного заболевания (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID), также известного как хронический младенческий кожно-неврологический и суставной синдром (Chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome, CINCA) [12]. Все три фенотипа связаны с наличием активирующих мутаций в гене *NLRP3* (*CIAS1*), который кодирует белок криопирин, являющийся ключевым компонентом инфламмосомы, которая активирует каспазу-1 и определяет скорость продукции IL1 β [13–15]. Для всех трех форм заболевания характерно наличие эпизодов повышения температуры тела, сопровождающихся появлением уртикарноподобной сыпи, болью в суставах и повышением острофазовых показателей.

Клинические формы CAPS

Наиболее легкая форма — семейная холодовая крапивница — характеризуется эпизодами лихорадки и уртикарноподобных высыпаний, сопровождающихся суставной болью и общим недомоганием [13]. Как правило, заболевание оказывает влияние на качество жизни, не оказывая существенного влияния на продолжительность жизни и развитие органной дисфункции. При синдроме Макла–Уэллса, помимо вышеописанных проявлений, происходит поражение органа слуха (сенсоневральная тугоухость), органа зрения (uveит, конъюнк-

тивит); повышается риск развития амилоидоза (до 25%), задержки физического и полового развития, что в целом уже сказывается и на качестве, и на продолжительности жизни [16]. Эпизоды повышения температуры тела, в отличие от семейной холодовой крапивницы, зачастую носят спонтанный характер и не связаны напрямую с переохлаждением; острофазовые показатели остаются, как правило, повышенными даже в дни, когда отсутствуют лихорадка и экзантема [16].

Синдром CINCA/NOMID — наиболее тяжелая форма CAPS — проявляется практически с момента рождения либо в грудном возрасте и сопровождается полиорганным поражением, высоким риском развития амилоидоза, значимым отставанием физического и полового развития; существенным снижением качества и продолжительности жизни [17–19]. В клинической картине практически постоянно присутствуют лихорадка, уртикарноподобные высыпания, повышенный уровень острофазовых показателей воспаления. Пациенты с синдромом CINCA/NOMID имеют типичные дисморфические изменения лица в виде выступающего лба и гипоплазии средней части лица, локальную опухолеподобную гипертрофию костей [20]. Среди органических поражений следует отметить наличие хронического менингита, проявляющегося повышением внутричерепного давления (головная боль, утренная рвота, изменение формы черепа, вентрикуломегалия), а также интеллектуальными нарушениями разной степени выраженности, связанными с атрофией вещества головного мозга [18, 21]. Также значимым следует считать поражение слуха (сенсоневральная тугоухость), нарушение зрения — увеит, конъюнктивит, папиллоэдема (может привести к потере зрения, если заболевание не диагностировано вовремя, и ребенок не получил адекватной терапии) [18].

Тип наследования и этиопатогенез

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, соответственно, аналогичные симптомы или часть из них могут присутствовать у родственников по вертикали (родители, бабушки, дедушки, дети пробанда) и горизонтали (братья, сестры пробанда, двоюродные братья и сестры и т.д.) [1, 13]. В большинстве случаев у пациентов с типичными признаками CAPS мутации локализованы в экзоне 3 гена *NLRP3*, ответственного за синтез фрагмента белка, необходимого для процесса олигомеризации молекулы криопирина [22]. Примерно у 16% детей с CAPS мутации носят спорадический характер (возникают *de novo*), а до 60% детей с CAPS вообще не имеют классических мутаций [23, 24]. У пациентов с неклассическим течением CAPS, например без экзантемы, мутации могут локализоваться в экзоне 4 или 6 гена *NLRP3* [23, 24]. При синдроме CINCA/NOMID отмечаются более выраженное органическое поражение и более ранний возраст дебюта, нежели при синдромах Макла–Уэллса и семейной холодовой крапивнице [1, 12], однако молекулярные механизмы формирования разных фенотипов при мутациях в одном и том же гене не до конца понятны. Исследования по изучению корреляций генотип-фенотип показывают, что определенным формам свойственны конкретные генотипы. Вместе с тем имеются и противоположные данные, когда генотипы, ассоциированные с легкими формами, встречаются у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями, и наоборот [25, 26].

Диагностика CAPS

Как уже было отмечено выше, до 60% пациентов с классическими фенотипами CAPS не имеют мутаций, которые можно идентифицировать при помощи секвенирования по Sanger [27]. В настоящее время этот феномен может быть объяснен наличием соматического мозаицизма, когда не все клетки организма имеют мутацию [28]. Метод секвенирования по Sanger позволяет идентифицировать мутацию при уровне соматического мозаицизма примерно в 20–35% случаев [29]. Применение современных генетических тестов, таких как полногеномное секвенирование, массивный параллельный секвенинг и секвенирование нового поколения (Next generation sequencing), позволяет идентифицировать мутации при более низком уровне соматического мозаицизма [30]. Интересно, что пациенты с соматическим мозаицизмом имеют более легкую и редуцированную клиническую картину, которая характеризуется более высокой частотой поражения суставов, поздним возрастом дебюта, меньшей частотой и степенью выраженности поражения центральной нервной системы, органов зрения и слуха, меньшим риском развития амилоидоза [31]. В когорте 56 пациентов с CAPS с соматическим мозаицизмом у 57% детей исходно был диагностирован ювенильный идиопатический артрит [31]. До появления таргетной терапии, направленной на блокирование эффектов IL1, у пациентов с тяжелыми вариантами CAPS развивались необратимые изменения в виде потери зрения, слуха, задержки полового, физического и интеллектуального развития; отмечались повышенная восприимчивость к инфекциям, высокий риск развития амилоидоза. До 20% пациентов не доживали до взрослого периода жизни [32]. Существенное снижение качества жизни у пациентов с CAPS было показано в нескольких исследованиях. При анкетировании участники опроса указывали, что даже наличие легких форм CAPS ограничивало работу (78% респондентов), школьную и общественную жизнь (83%), возможность играть и заниматься спортом (95%) [33, 34].

Терапия CAPS

Изучение патогенеза CAPS и роли NLRP3-протеина в продукции IL1 позволило определить молекулу IL1 как мишень для таргетной терапии у этих больных [12, 14]. Ведущая роль IL1 в патогенезе CAPS была подтверждена в ряде исследований, в которых было показано, что блокада IL1 при помощи растворимого антагониста рецептора IL1 (анакинры) купировала клинические и лабораторные проявления заболевания, тогда как прекращение терапии вызывало обострение заболевания [18, 35, 36].

АНАКИНРА: ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

Анакинра представляет собой рекомбинантный растворимый антагонист рецептора IL1, который в норме синтезируется в организме и необходим для блокирования сигнальной цепочки, опосредованной IL1, в случаях, когда воспалительная реакция должна быть прекращена [3]. В основе патогенеза CAPS лежит не только спонтанная и стимулированная гиперпродукция IL1, но и сопутствующий дефицит естественного противовоспалительного агента — растворимого антагониста рецептора IL1 [2]. Данная молекула, связываясь с рецептором IL1, пре-

пятствует взаимодействию молекул IL1 α и IL1 β со своим рецептором, тем самым прерывая сигнальную цепочку.

Первое указание на обнаружение ингибитора IL1 в моче пациентов с лихорадкой относится к 1984 г. [37]. В 1985 г. теми же авторами была представлена молекулярная характеристика ингибитора IL1 [38]. Еще через 2 года стало понятно, что ингибитор IL1, обнаруженный в моче лихорадящих пациентов, является антагонистом рецептора IL1 [39].

Молекула анакинры представляет собой рекомбинантную негликозилированную форму человеческого растворимого антагониста рецептора IL1, полученную из культуры генетически модифицированной *Escherichia coli* при помощи технологии рекомбинантной ДНК. Молекула состоит из 153 аминокислот, молекулярный вес молекул — примерно 17,3 кДа. Рекомбинантные молекулы отличаются от естественных наличием дополнительного метионинового остатка в N-терминальном фрагменте молекулы [3].

Применение в клинической практике Ревматоидный артрит взрослых

Анакинра была разработана для лечения ревматоидного артрита и применялась по этому показанию более 10 лет в США, Канаде, Австралии и странах Евросоюза [40]. Первое одобрение в Евросоюзе было получено в марте 2002 г. по показанию «Ревматоидный артрит взрослых». В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности анакинры показано умеренное, но статистически значимое превосходство над метотрексатом [41]. Среди пациентов, получавших терапию анакинрой в комбинации с метотрексатом, у 38% достигнуто как минимум 20% улучшение через 24 нед лечения в сравнении с больными, получавшими монотерапию метотрексатом, среди которых аналогичное 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов было получено в 22% случаев, 50% улучшение — у 17 и 8%, а 70% улучшение — у 6 и 2% соответственно [41]. Прямого сравнения эффективности анакинры с другими генно-инженерными препаратами не проводилось, однако по имеющимся результатам можно предположить, что по своей эффективности она уступает ингибиторам TNF α , в связи с чем в настоящее время редко применяется по показанию «Ревматоидный артрит взрослых» [40, 42]. Чаще всего анакинру назначают пациентам с ревматоидным артритом взрослых при неэффективности блокаторов TNF α , а также при наличии противопоказаний к их применению, таких как онкологические заболевания в анамнезе, рецидивирующие инфекции и туберкулез [43]. Применение анакинры у пациентов с такими сопутствующими ревматоидному артриту коморбидными состояниями, как сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (в патогенезе которых определенная роль принадлежит IL1) [44–46], доказало не только патогенетическое значение IL1 β , но и позволило улучшить состояние пациентов с ишемической болезнью сердца [47–49] и сахарным диабетом 2-го типа [50, 51].

Аутовоспалительные заболевания

Первые сообщения об успешном применении анакинры у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями приходятся на 2003/2004 гг., когда она была с успехом применена для лечения первых пациентов с CAPS

[16, 35, 36]. Интерес к препарату существенно возрос после публикации в 2005 г. статьи V. Pascual и соавт., в которой был описан драматический эффект анакинры у двух пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом — заболеванием, в патогенезе которого ключевая роль принадлежит избыточной продукции IL1 [52]. Позже появились сообщения об эффективном использовании анакинры при других аутовоспалительных заболеваниях, сопровождающихся гиперпродукцией IL1, таких как синдром TRAPS, синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS) и ряда других [53].

С 2012 г. анакинра была официально разрешена для лечения синдрома CINCA/NOMID в США и для всех типов CAPS в Евросоюзе (с 2013 г.) [53] и в Австралии (с 2014 г.) [53]. Стартовая доза препарата составляет 1 мг/кг в сут, однако при тяжелом течении CAPS возможно применение более высоких доз — 5 мг/кг и более; также описано применение препарата от 2 до 4 раз/сут [54]. Препарат обладает коротким (всего 6 ч) периодом полувыведения, что создает неудобства из-за частого его введения, тем не менее это дает возможность оперативного реагирования путем увеличения текущей дозы [19]. При развитии нежелательных явлений либо интеркуррентной инфекции при необходимости прекращения терапии препарат очень быстро элиминируется из организма [53].

CAPS

Несмотря на то, что CAPS является орфанным заболеванием с распространенностью примерно 1:1 000 000 [15], уже накоплен опыт лечения данной группы пациентов. В исследовании T. Kullenberg и соавт. описан не менее чем 5-летний опыт применения анакинры у 43 пациентов преимущественно до 12-летнего возраста с тяжелыми формами CAPS (36 пациентов с синдромом CINCA/NOMID и 7 пациентов с промежуточной формой CINCA/NOMID и Макла–Уэллса) [54]. Стартовые дозы препарата 0,5–1,5 мг/кг подвергались корректровке, и через 5 лет лечения средняя доза составляла уже 3,1 мг/кг (2–5 мг/кг) с максимальной индивидуальной дозой 8 мг/кг. Отмеченные нежелательные явления были легкими (боль, покраснение, кожный зуд и др.), а среди ассоциированных с CAPS наиболее частыми были головные боли (чаще при превышении дозы $\geq 3,5$ мг/кг) и артралгии. Наибольшая частота инфекционных процессов (преобладали инфекции дыхательных путей) была зафиксирована в первый год от начала терапии, затем она снижалась и оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения. Применение анакинры позволило не только купировать либо уменьшить симптомы CAPS, но и улучшить качество жизни пациентов [19]. Среднетерапевтические дозы анакинры (1–2 мг/кг в сут) лучше всего корректировали лихорадку, сыпь, артрит, головную боль, тогда как для контроля воспаления в центральной нервной системе (устранение головной боли и отека диска зрительного нерва) требовались более высокие дозы (6–10 мг/кг в сут) [55]. В исследовании Sibley оценивалась эффективность анакинры у 26 пациентов с синдромом CINCA/NOMID, получавших терапию не менее 36 мес. К концу 5-летнего терапевтического периода отмечено снижение показателей активности болезни, измеренной при помощи опросников ВАШ (визуально-аналоговая шкала) и CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), параметров

лабораторной активности [СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид А], улучшение МР-картины вещества головного мозга, показателей спинномозговой жидкости, аудиограммы, изменений со стороны органа зрения и скелета, показателей физического развития. Показано, что, несмотря на нормализацию концентрации СРБ и сывороточного амилоида А, у пациентов с CAPS может сохраняться активное воспаление в спинномозговой жидкости [56].

Семейная средиземноморская лихорадка

Анакинру часто используют в терапии тяжелых форм других аутовоспалительных заболеваний, в патогенезе которых лежит гиперпродукция IL1 β . Семейная средиземноморская лихорадка является самым частым моногенным аутовоспалительным заболеванием из всех известных в мире [1]. Семейная средиземноморская лихорадка — это заболевание, связанное с мутациями в гене *MEFV*, который кодирует регуляторный белок пирин [57]. Пирин — компонент инфламмосомы, который участвует в активации каспазы-1, что приводит к гиперпродукции IL1 β [57]. В основе клинической картины лежат стереотипные эпизоды лихорадок, продолжительностью 3–5 сут, сопровождаемые серозитом, нейтрофильным лейкоцитозом, повышением СОЭ, концентрации СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида А. Основным способом лечения семейной средиземноморской лихорадки является терапия колхицином, предложенная еще в 1972 г. S. E. Goldfinger [58]. В целом колхицин является достаточно эффективным препаратом с хорошим профилем безопасности [58], способным делать более редкими или вовсе предотвращать появление приступов, а также предупреждать развитие системного амилоидоза — главного жизнеугрожающего осложнения семейной средиземноморской лихорадки [58]. Однако у отдельных пациентов с высокопенетрантными мутациями эффекта колхицина бывает недостаточно, поэтому требуются более высокие его дозы, вследствие которых наблюдаются диспептические симптомы, диарея. Суммарно до 15% пациентов с семейной периодической болезнью могут нуждаться в блокаторах IL1 как терапии следующей линии в связи с непереносимостью или недостаточной эффективностью колхицина [59, 60]. Гиперпродукция IL1, имеющая место при аутовоспалительных заболеваниях, стимулирует выработку сывороточного амилоида А, который способен к полимеризации и отложению в тканях, вызывая необратимое органное поражение. Терапия анакинрой у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой позволяет, подобно колхицину, не только предотвратить развитие приступов, но также препятствовать развитию системного амилоидоза и органного поражения [61, 62].

Синдром гипериммуноглобулинемии D

Это аутомомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией в гене мевалоновой киназы — фермента, участвующего в биосинтезе холестерина [63]. Это, пожалуй, единственное аутовоспалительное заболевание, при котором мутации не затрагивают гены, оперирующие в работе иммунной системы. Синдром гипериммуноглобулинемии D относится к наследственным болезням обмена, однако накопление мевалоновой кислоты вызывает активацию каспазы-1 и, как следствие,

гиперпродукцию IL1, за что заболевание отнесено к разряду аутовоспалительных [63]. В клинической картине — циклические эпизоды лихорадки, сопровождаемые экзантемой, болями в животе, суставах, мышцах; лимфаденопатией диспепсическими расстройствами, афтозным поражением слизистой оболочки полости рта и высокой лабораторной активностью. Продолжительность приступов — от 3 до 7 сут. Применение блокаторов IL1 способствует купированию приступов заболевания [64].

Синдром TRAPS

Синдром TRAPS (TNF-receptor-associated periodic syndrome) — аутовоспалительное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, связанное с мутацией в гене рецептора TNF α I типа [65]. Характеризуется эпизодами фебрильной лихорадки продолжительностью до 7–28 сут, которая может быть как единственным проявлением заболевания, так и в комплексном составе симптомов, таких как экзантема, серозит, лимфаденопатия, миозит, фасцит, периорбитальный отек [65, 66]. В основе заболевания лежит нехватка растворимых рецепторов, которые должны нейтрализовывать TNF α , однако применение рекомбинантного рецептора TNF α этанерцепта не влияет на клиническую картину [67]. Блокаторы IL1 оказываются эффективными в тяжелых случаях течения TRAPS-синдрома, что указывает на ведущую роль IL1 в патогенезе этого заболевания [68, 69].

Синдром DIRA

Синдром DIRA (Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist) — аутовоспалительное заболевание, характеризующееся дефицитом эндогенного антагониста рецептора IL1 [69]. Связано с гомозиготной мутацией в гене *IL1RN*, что приводит к дефициту эндогенного растворимого антагониста рецептора IL1 и дисбалансу между про- и противовоспалительными цитокинами. В клинической картине присутствуют стерильное воспаление с поражением кожи по типу гиперемии, пустулезного псориаза, явления кожной патергии и деформация ногтей. Вторым компонентом заболевания является поражение костей по типу небактериального остеомиелита с выраженным периоститом. Характерна крайне высокая выраженность болевого синдрома, что отличает заболевание от других моногенных форм небактериального остеомиелита, при которых степень выраженности болевого синдрома, как правило, менее выражена. Болезнь обычно дебютирует с рождения, хотя возможны более легкие формы, манифестирующие в грудном возрасте. Эффект анакинры очевиден, поскольку у пациентов с синдромом DIRA снижен именно уровень растворимого антагониста рецептора IL1 [70].

Синдром DITRA (Deficiency of interleukin thirty-six receptor antagonist) имеет сходный с синдромом DIRA патогенез. Это недавно описанное аутовоспалительное заболевание, связанное с дефицитом антагониста рецептора IL36 (IL36Ra) [71]. Антагонист рецептора IL36 относится к суперсемейству IL1 и блокирует взаимодействие рецептора IL36 с IL36 α , 36 β , 36 γ , подобно анакинре, блокирующей эффекты IL1 α и IL1 β . Заболевание связано с мутацией в гене *IL36RN*. Проявляется тяжелым генерализованным пустулезным псориазом [71]. DITRA-синдром, подобно другим аутовоспалительным заболеваниям, успешно лечится анакинрой [72].

Системная форма ювенильного идиопатического артрита

Системная форма ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) — наиболее тяжелая форма ЮИА, в основе которой лежит избыточная продукция провоспалительных цитокинов — IL1 и IL6 [73, 74]. Большинство пациентов с этой формой артрита не отвечают на терапию болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами, а терапия глюкокортикостероидами сопряжена с большим числом серьезных нежелательных явлений, таких стероидный диабет, остеопороз, задержка физического и полового развития, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям [74]. Антицитокиновая терапия системной формы ЮИА развивается по двум направлениям: применение блокаторов IL1 (анакинра, канакинумаб) и блокатора IL6 (тоцилизумаб) [73–75]. Применение анакинры, равно как и других антицитокиновых препаратов, позволяет многим пациентам надежно контролировать заболевание, поддерживая состояние лекарственной ремиссии [73].

У 20 пациентов с впервые диагностированной системной формой ЮИА в качестве терапии первой линии была выбрана анакинра в дозе 2 мг/кг в сут [76]. Выраженный и стойкий противовоспалительный эффект препарата был продемонстрирован уже в первые 3 мес лечения, а также в последующем на протяжении 32 мес наблюдения. У большинства пациентов удалось полностью отменить терапию анакинрой в связи с продолжительной ремиссией заболевания [76]. В 2013 г. Американская коллегия ревматологов опубликовала обновленные рекомендации по лечению пациентов с системной формой ЮИА [77], в которых анакинра указывается как препарат первой линии в подгруппах пациентов с преобладанием системных проявлений и разной степени выраженности синовита. Как препарат второй линии анакинра рекомендована тем, кто начинал терапию с нестероидных противовоспалительных препаратов или системных глюкокортикостероидов. В группе пациентов без активных системных проявлений с синовитом разной степени выраженности анакинра рассматривается как препарат второй линии наряду с другими биологическими и небологическими болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами [77]. Однако эффект анакинры у разных пациентов может быть неодинаковым: лучше на терапию отвечают пациенты с меньшим числом активных суставов и нейтрофилезом [78].

В международном многоцентровом наблюдении за 46 пациентами, получавшими анакинру, оценивали ее эффективность и безопасность как болезньюмодифицирующего препарата первой линии у больных системной формой ЮИА [79]. Лихорадка и сыпь купировались в течение первого месяца терапии более чем у 95%, СРБ и ферритин нормализовались более чем у 80% пациентов за этот же период. Активный артрит после 6 мес лечения сохранился только у 11% пациентов. Приблизительно 60% пациентов достигли ремиссии без эскалации терапии. У пациентов, достигших полной и частичной ремиссии, не выявлено различий в характеристиках заболевания и проводимой терапии, за исключением возраста дебюта системного артрита, который был меньше у пациентов с частичной ремиссией. Среди нежелательных явлений за 14,5 мес наблюдения зафиксированы 2 случая бактериальной инфекции и 1 случай гепатита [79].

Синдром Стилла у взрослых

Это ближайший аналог системной формы ЮИА, характеризуется лихорадкой, экзантемой, артритом, нейтрофильным лейкоцитозом, системной воспалительной реакцией, гиперферритинемией. Монотерапия анакинрой продемонстрировала свою эффективность в резистентных случаях синдрома Стилла у взрослых [80].

Синдром активации макрофагов

Синдром активации макрофагов является тяжелым жизнеугрожающим состоянием, осложняющим течение системной формы ЮИА и других ревматических болезней. Заболевание характеризуется гемофагоцитозом, панцитопенией, коагулопатией, нарушением функции печени и центральной нервной системы [81]. Описаны моногенные формы синдрома активации макрофагов, связанные с мутацией в гене *NLRP4*, который кодирует белок, являющийся компонентом инфламмосомы, участвует в активации каспазы-1, что приводит к гиперпродукции IL1 β и IL18. Заболевание характеризуется рецидивирующим течением [82]. Несмотря на то, что синдром активации макрофагов наиболее часто осложняет течение системной формы ЮИА, в настоящее время только блокаторы IL1 способны купировать проявления этого синдрома в случаях отсутствия эффекта от применения системных глюкокортикостероидов, циклоспорина А, внутривенного иммуноглобулина [83]. Блокаторы IL6 способны надежно контролировать течение самого системного артрита, но не синдрома активации макрофагов. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (2013 г.) [77] анакинра заявлена как единственный антицитокиновый препарат, который может применяться в терапии синдрома активации макрофагов (уровень доказательности С) наравне с системными глюкокортикостероидами (уровень доказательства С) и ингибиторами

кальциневрина (уровень доказательности С). Показан дозозависимый эффект анакинры в лечении синдрома активации макрофагов, особенно в случаях, когда он развивается у пациентов с системным ЮИА, уже получающих терапию анакинрой [83, 84].

Идиопатический экссудативный перикардит

Идиопатический экссудативный перикардит — заболевание, относящееся к разряду аутовоспалительных; в резистентных случаях, при неэффективности системных глюкокортикостероидов или стероидзависимости, неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов TNF α применение анакинры, по результатам систематического обзора I. Scott и соавт., было эффективно во всех опубликованных в литературе случаях [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анакинра, по данным клинических исследований, а также описаний серии случаев, является достаточно эффективным средством в терапии множества заболеваний, в патогенезе которых лежит избыточная продукция IL1. Изучение патогенеза различных болезней открывает новые перспективы в отношении блокады сигнальной цепочки, связанной с IL1.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик получал гонорары за чтение лекций для компаний Пфайзер, Эббви, Рош, Новартис.

ORCID

М. М. Костик <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140(6):784–790. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
- Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1b secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3138–3148. doi: 10.1002/art.22842.
- Dinarello CA. Anti-inflammatory agents: present and future. *Cell*. 2010;140(6):935–950. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.043.
- Dinarello C, Arend W, Sims J, et al. IL-1 family nomenclature. *Nat Immunol*. 2010;11(11):973. doi: 10.1038/ni1110-973.
- Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117(4):3720–3732. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417.
- Berda-Haddad Y, Robert S, Salers P, et al. Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1a. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(51):20684–20689. doi: 10.1073/pnas.1116848108.
- Rider P, Carmi Y, Guttman O, et al. IL-1a and IL-1b recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol*. 2011;187(9):4835–4843. doi: 10.4049/jimmunol.1102048.
- Cohen I, Rider P, Carmi Y, et al. Differential release of chromatin-bound IL-1a discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(6):2574–2579. doi: 10.1073/pnas.0915018107.
- Beyer C, Pisetsky DS. The role of microparticles in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(1):21–29. doi: 10.1038/nrrheum.2009.229.
- Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol*. 1987;139(6):1902–1910.
- Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011;41(5):1203–1217. doi: 10.1002/eji.201141550.
- Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2002;46(12):3340–3348. doi: 10.1002/art.10688.
- Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):615–620. doi: 10.1067/mai.2001.118790.
- Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1b-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells auto-inflammatory disorder. *Immunity*. 2004;20(3):319–325. doi: 10.1016/S1074-7613(04)00046-9.
- Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(2):123–131. doi: 10.1007/s11926-011-0165-y.
- Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):607–612. doi: 10.1002/art.20033.

17. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr*. 1981;99(1):79–83. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80961-4.
18. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*. 2006;355(6):581–592. doi: 10.1056/NEJMoa055137.
19. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr*. 2010;157(2):310–315.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.040.
20. De Cunto CL, Liberatore DI, San Roman JL, et al. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: a differential diagnosis of systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1997;130(4):551–556. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70238-5.
21. Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, et al. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010;74(16):1267–1270. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9ed69.
22. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008;29(6):803–808. doi: 10.1002/humu.20720.
23. Jesus AA, Silva C, Segundo G, et al. Phenotype–genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol* 2008;28(2):134–138. doi: 10.1007/s10875-007-9150-7.
24. Jeru I, Marlin S, Le Borgne G, et al. Functional consequences of a germline mutation in the leucine-rich repeat domain of NLRP3 identified in an atypical autoinflammatory disorder. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1176–1185. doi: 10.1002/art.27326.
25. Neven B, Callebaut I, Prieur AM, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood*. 2004;103(7):2809–2815. doi: 10.1182/blood-2003-07-2531.
26. Aksentijevich I, Putnam D, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1273–1285. doi: 10.1002/art.22491.
27. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet*. 2002;71(1):198–203. doi: 10.1086/341357.
28. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3625–3632. doi: 10.1002/art.30512.
29. Danielson PB, Kristinsson R, Shelton RJ, Laberge GS. Separating human DNA mixtures using denaturing high-performance liquid chromatography. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005;5(1):53–63. doi: 10.1586/14737159.5.1.53.
30. Omoyinmi E, Melo Gomes S, Standing A, et al. Brief Report: whole-exome sequencing revealing somatic NLRP3 mosaicism in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):197–202. doi: 10.1002/art.38217.
31. Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, et al. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):603–610. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204361.
32. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome: a specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol*. 1987; 16 Suppl 66:57–68. doi: 10.3109/03009748709102523.
33. Stych B, Dobrowolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(6):1577–1582. doi: 10.1185/03007990802081543.
34. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R202. doi: 10.1186/ar3535.
35. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(25):2583–2584. doi: 10.1056/NEJM200306193482523.
36. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet*. 2004;364(9447):1779–1785. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17401-1.
37. Liao Z, Grimshaw RS, Rosenstreich DL. Identification of a specific interleukin 1 inhibitor in the urine of febrile patients. *J Exp Med*. 1984;159(1):126–136. doi: 10.1084/jem.159.1.126.
38. Liao Z, Haimovitz A, Chen Y, et al. Characterization of a human interleukin 1 inhibitor. *J Immunol*. 1985;134(6):3882–3886.
39. Seckinger P, Lowenthal JW, Williamson K, et al. A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. *J Immunol*. 1987;139(5):1546–1549.
40. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Sao Paulo Med J*. 2010;128(5):309–310.
41. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1062–1068. doi: 10.1136/ard.2003.016014.
42. Thaler K, Chandiramani DV, Hansen RA, Gartlehner G. Efficacy and safety of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: an update of the Oregon Drug Effectiveness Review Project. *Biologics*. 2009;3:485–498. doi: 10.2147/BTT.S3579
43. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, et al. [Anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, in clinical practice. Outcome in 60 patients with severe rheumatoid arthritis. (In Italian).] *Reumatismo*. 2007;59(1):32–37.
44. Primdahl J, Clausen J, Horslev-Petersen K. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1771–1776. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203682.
45. Dweuwel P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357–1361. doi: 10.1038/nature08938.
46. Kamari Y, Werman-Venkert R, Shaish A, et al. Differential role and tissue specificity of interleukin-1a gene expression in atherogenesis and lipid metabolism. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):31–38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.026.
47. Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai GG. Blocking interleukin-1 as a novel therapeutic strategy for secondary prevention of cardiovascular events. *BioDrugs*. 2012;26(4):217–233. doi: 10.2165/11631570-000000000-00000.
48. Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1394–1400. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.287.
49. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2009;95(18):1502–1507. doi: 10.1136/hrt.2009.168971.
50. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007; 356(15):1517–1526. doi: 10.1056/NEJMoa065213.
51. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1663–1668. doi: 10.2337/dc09-0533.
52. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005;201(9): 1479–1486. doi: 10.1084/jem.20050473.
53. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):633–652. doi: 10.1038/nrd3800.

54. Kullenberg T, Lofqvist M, Leinonen M, et al. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(8):1499–1506. doi: 10.1093/rheumatology/kew208.
55. Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):258–267. doi: 10.1002/art.25057.
56. Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2375–2386. doi: 10.1002/art.34409.
57. Chae JJ, Wood G, Masters SL et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982–9987. doi: 10.1073/pnas.0602081103.
58. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM197212212872514.
59. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol*. 2011;38(3):516–518. doi: 10.3899/jrheum.100718.
60. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):265–271. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.003.
61. Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1898–1901. doi: 10.1093/ndt/gfr528.
62. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2010;29(2):209–210. doi: 10.1007/s10067-009-1279-8.
63. Stoffels M, Simon A. Hyper-IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):419–423. doi: 10.1097/bor.0b013e328349c3b1.
64. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, et al. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2155–2158. doi: 10.1136/ard.2011.149922.
65. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133–144. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7.
66. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, et al. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000;12(4):479–486. doi: 10.1016/S0952-7915(00)00124-2.
67. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):908–913. doi: 10.1002/art.33416.
68. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1516–1520. doi: 10.1002/art.23475.
69. Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JCH, et al. Beneficial response to interleukin-1 receptor antagonist in TRAPS. *Am J Med*. 2004;117(3):208–210. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.02.039.
70. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2426–2437. doi: 10.1056/NEJMoa0807865.
71. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620–628. doi: 10.1056/NEJMoa1013068.
72. Rossi-Semerano L, Piram M, Chiaverini C, et al. First clinical description of an infant with interleukin-36-receptor antagonist deficiency successfully treated with anakinra. *Pediatrics*. 2013;132(4):e1043–1047. doi: 10.1542/peds.2012-3935.
73. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):747–754. doi: 10.1136/ard.2010.134254.
74. 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(9617):998–1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
75. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2396–2406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099.
76. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(4):1034–1043. doi: 10.1002/art.38296.
77. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.
78. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1505–1515. doi: 10.1002/art.23437.
79. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):545–555. doi: 10.1002/art.30128.
80. Naumann L, Feist E, Natusch A, et al. IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):466–467. doi: 10.1136/ard.2009.108068.
81. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146(5):598–604. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016.
82. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014;46(10):1140–1146. doi: 10.1038/ng.3089.
83. Miettinen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):417–419. doi: 10.1093/rheumatology/keq218.
84. Kahn PJ, Cron RQ. Higher-dose Anakinra is effective in a case of medically refractory macrophage activation syndrome. *J Rheumatol*. 2013;40(5):743–744. doi: 10.3899/jrheum.121098.
85. Scott IC, Hajela V, Hawkins PN, et al. A case series and systematic literature review of anakinra and immunosuppression in idiopathic recurrent pericarditis. *J Cardiol Cases*. 2011;4(2):e93–97. doi: 10.1016/j.jccase.2011.07.003.