

Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека

Насонов Е.Л.^{1,2}, Елисеев М.С.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов;
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov;
sokrat@irramn.ru

Поступила 11.01.16



Е.Л. Насонов — директор
ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
академик РАН,
докт. мед. наук, профессор



М.С. Елисеев —
зав. лабораторией микро-
кристаллических артритов
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насо-
вой, канд. мед. наук

Иммуновоспалительные заболевания человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета разделяются на две основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные. В то же время между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями много общего в отношении как спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых, эпигенетических и генетических факторов, медиаторов воспаления, тканевого повреждения и подходов к фармакотерапии. Предполагается, что гиперпродукция «провоспалительного» цитокина — интерлейкина 1 (ИЛ1) — во многом определяет «перекрест» между аутоиммунитетом и аутовоспалением, характерный для многих иммуновоспалительных заболеваний. Изучение роли ИЛ1 в регуляции взаимодействия между врожденным (активация Toll-подобных рецепторов, инфламмосомы) и приобретенным (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитетом и эффективности ингибиторов ИЛ1 может иметь важное значение в плане расшифровки патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний человека и разработки новых подходов к персонализированной терапии.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания; аутовоспалительные заболевания; цитокины; инфламмосома; интерлейкин 1; ингибиторы интерлейкина 1.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77.

ROLE OF INTERLEUKIN 1 IN THE DEVELOPMENT OF HUMAN DISEASES

Nasonov E.L.^{1,2}, Eliseev M.S.¹

According to the predominant mechanisms of immunity activation, human inflammatory diseases are divided into two main categories: autoimmune and autoinflammatory ones. At the same time, the autoimmune and autoinflammatory diseases have much common in both the range of clinical manifestations and trigger environmental, epigenetic, and genetic factors, inflammatory mediators, tissue damage, and approaches to pharmacotherapy. The hyperproduction of the proinflammatory cytokine interleukin 1 (IL-1) is supposed to largely determine the cross between autoimmunity and autoinflammation, which is characteristic of many immunoinflammatory diseases. The study of a role of IL-1 in regulating an interaction between innate (Toll-like receptor activation, inflammasomes) and adaptive (Th1 and Th17 immune responses) immunities and efficiency of IL-1 inhibitors may be of great importance in interpreting the pathogenetic mechanisms of human immunoinflammatory diseases and elaborating novel approaches to personified therapy.

Keywords: immunoinflammatory diseases; autoinflammatory diseases; cytokines; inflammasome; interleukin 1; interleukin 1 inhibitors.

For reference: Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):60-77 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77>

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета разделяются на две основные категории: аутоиммунные

и аутовоспалительные [1, 2] (табл. 1). В то же время между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями много общего в отношении как спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых

Таблица 1 Общая характеристика аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний

Показатель	Аутовоспалительные заболевания	Аутоиммунные заболевания
Иммунные нарушения	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет > врожденный иммунитет
Основные клетки	Нейтрофилы, макрофаги	T- и B-клетки > макрофаги
Роль аутоантител	Нет	Да
Клинические признаки	Рецидивирующие приступы лихорадки и воспаления	Хроническое прогрессирующее воспаление
Патогенез	Активация TLR, инфламмасы; ИЛ1 > ИЛ6 > ФНО α	Нарушение T- и B-клеточной толерантности ФНО α = ИЛ6 > ИЛ1, а также ИЛ17, ИЛ12, ИЛ23 и др.
Генетические факторы	Гены инфламмасы и цитокинов	Главный комплекс совместимости класса II, гены цитокинов
Терапевтические мишени	ИЛ1 > ИЛ6 > ФНО α	T- и B-клетки, ФНО α , ИЛ6, ИЛ1, ИЛ12/23p40, ИЛ17, JAK-киназы

Примечание. ИЛ – интерлейкин, ФНО α – фактор некроза опухоли α .

(эпигенетических и генетических) факторов, медиаторов воспаления и тканевого повреждения, а также подходов к фармакотерапии (рис. 1).

Предполагается, что гиперпродукция «провоспалительного» цитокина – ИЛ1 – во многом определяет «перекрест» между аутоиммунитетом и аутовоспалением, характерный для многих ИВЗ [3–5].

ИЛ1 – плейотропный «провоспалительный» цитокин, играющий фундаментальную роль в развитии многих острых

и хронических ИВЗ человека [6–11]. ИЛ1 – основной предшественник семейства цитокинов, включающего 11 молекул: ИЛ1 α , ИЛ1 β , рецепторный антагонист ИЛ1 (ИЛ1Ra), ИЛ18, ИЛ33, четыре изоформы ИЛ36 (ИЛ36 α , ИЛ36 β , ИЛ36 γ , ИЛ36Pa), ИЛ37 и ИЛ38 [12]. Несмотря на структурную гомологию, биологическая активность этих цитокинов существенно различается (табл. 2). Особое значение придают ИЛ1 β , который индуцирует синтез других «провоспалительных» цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ6, низкомолекулярных

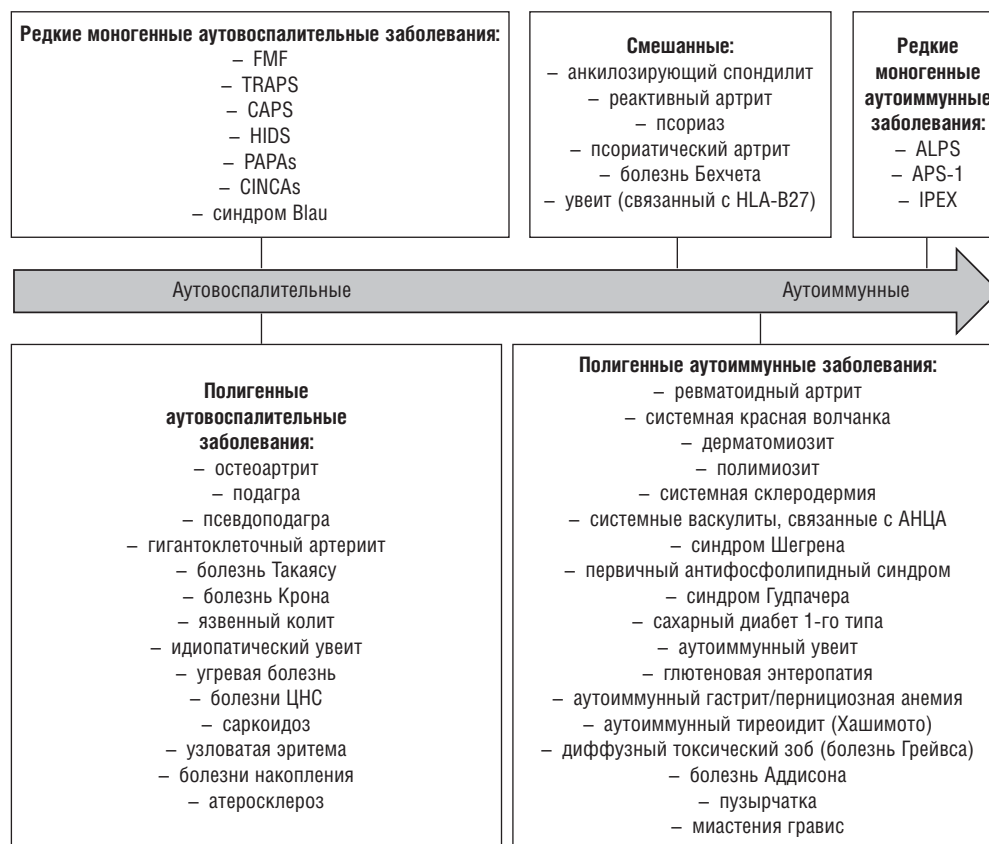


Рис. 1. Классификация ИВЗ человека. FMF – семейная средиземноморская лихорадка; TRAPS – периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к ФНО; CAPS – криопирин-ассоциированные периодические синдромы; HIDS – синдром гипериммуноглобулинемии D; PAPAs – синдром пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и акне; ALPS – аутоиммунный пролиферативный синдром; APS-1 – синдром аутоиммунной полиэндокринопатии; IPEX – синдром дисрегуляции иммунитета, полиэндокринопатии и энтеропатии, сцепленный с X-хромосомой

медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины — ПГ), хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления, экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, способствуя высвобождению нейтрофилов из костного мозга, усиливает гранулопоэз. Наряду с собственными «провоспалительными» эффектами ИЛ1 β участвует в регуляции адаптивного иммунного ответа, опосредованного Th1- и Th17-клетками, которому придают ключевое значение в развитии ИВЗ [13, 14]: он стимулирует антиген-презентирующую функцию макрофагов и дендритных клеток (ДК); наряду с ИЛ23 активирует специфическую субпопуляцию иммунных клеток, ILC3 (innate lymphoid cells — ILC) и $\gamma\delta$ -Т-клетки, которые синтезируют ИЛ17 и ИЛ22 [15]; регулируют активацию субпопуляции Th1-клеток, экспрессирующих CD161 (killer cell lectin-like receptor subfamily B member 1) и функционально связанных с Th17-клетками. Охарактеризованы многочисленные деструктивные и катаболические эффекты ИЛ1 β : активация внеклеточных матриксных ферментов (агреканазы, коллагеназы и др.) хондроцитами, вызывающими деструкцию хряща суставов; подавление синтеза протеогликана и образование коллагена; стимуляция дифференцировки остеокластов (ОК) из мононуклеарных клеток-предшественников, вызывающих костную резорбцию, опосредуемую TNFSF11 (TNF ligand superfamily member 11), который более известен как RANKL (receptor-activator of NF- κ B ligand). Наконец, гиперпродукция ИЛ1 ассоциируется с развитием разнообразных «общих» конституциональных симптомов, которые определяются как восприятие болезни (sickness behavior). Стимулируя синтез ПГЕ в гипоталамусе, ИЛ1 индуцирует лихорадку, участвует в развитии «воспалительной» и «нейропатической» боли, вызывает потерю аппетита, депрессию, недомогание, социальную дезадаптацию, медленноволновой (slow-wave) сон, снижает расходование энергии и др.

Как и другие «провоспалительные» медиаторы, наряду с участием в развитии воспаления ИЛ1 β выполняет важнейшую физиологическую функцию, связанную с формированием противоинфекционного иммунитета, в первую очередь к кандидозной инфекции и некоторым внутриклеточным бактериям (*Salmonella*, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*).

Синтез ИЛ1 β осуществляется многими клетками иммунной системы (моноциты, макрофаги, ДК и нейтрофилы) и индуцируется разнообразными патогенными стимулами (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs и damage-associated molecular patterns — DAMPs), активирующими мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR) [16] и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor —

NLR). Его биологически активная форма представляет собой белок с молекулярной массой 17 кДа и образуется из крупного (31 кДа) биологически неактивного предшественника — про-ИЛ1 β . Расщепление про-ИЛ1 β опосредуется двумя независимыми механизмами [17]. Первый из них реализуется главным образом в моноцитах и макрофагах, определяется как зависимый от инфламмосомы. Напомним, что инфламмосома — крупный белковый комплекс, который формируется в цитоплазме клеток в ответ на PAMPs и DAMPs [18]. Структура инфламмосомы включает три основных компонента: цистеиновый фермент прокаспазу 1; паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognizing receptors), принадлежащие к семейству NOD-подобных или AIM2-подобных (an absent in melanoma) рецепторов; адаптерный белок ACS (apoptosis-related speck-like protein containing a caspase recruitment domain — CARD). В свою очередь NLR состоит из трех доменов: NACHT (nucleotide-binding and oligomerization) домена, участвующего в трифосфат-аденозинтрифосфат (АТФ) зависимой димеризации NLR, который фланкирован LRR (leucine-rich repeat) С-терминальным доменом, и N-терминального эффекторного пиринового домена (PYD) или CARD. В настоящее время идентифицировано 4 основных типа инфламмосом, общая характеристика которых представлена в табл. 3.

Основное внимание привлечено к NLRP3 инфламмосоме (другое название — криопирин, cryopyrin), активация которой рассматривается как центральный механизм развития так называемых NLRP3-инфламмосом-связанных заболеваний (криопиринопатии), и ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ1 β . Активация NLRP3-инфламмосомы находится под строгим контролем и зависит от двух сигналов (рис. 2). Необходимость сигнала 1 связана с тем, что базальная экспрессия про-ИЛ1 β и NLRP3 очень слабая, и для индукции их транскрипции требуется предварительная активация. Под влиянием PAMPs и DAMPs TLR4 при участии цитоплазматического адаптерного белка MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene) подвергается фосфолированию и активируют сигнальный путь NF- κ B (nuclear factor kappa B). В ядре NF- κ B способствует транскрипции NLRP3, про-ИЛ1 β и про-ИЛ18, которые после трансляции остаются в цитоплазме в неактивной форме (сигнал 1). Сигнал 2 вызывает активацию NLRP3-инфламмосомы посредством олигомеризации неактивной NLRP3, ASC и прокаспазы 1. Этот комплекс в свою очередь катализирует конверсию прокаспазы 1 в каспазу 1, которая участвует в образовании и секреции ИЛ1 β и ИЛ18 из соответствующих предшественников. Обсуждается несколько механизмов, обеспечивающих сигнал 2, ведущий к активации и сборке инфламмосомы.

Таблица 2 Номенклатура и функциональная активность членов семейства ИЛ1

Субсемейство	Члены семейства	Рецепторы (корекцепторы)	Функциональная активность	Активация Th17-клеток
Субсемейство ИЛ1	ИЛ1 α (ИЛ1F1)	ИЛ1P1 (ИЛ1PACp)	Провоспалительная	+
	ИЛ1 β (ИЛ1F2)	ИЛ1P1 (ИЛ1PACp)	»	+
	ИЛ1Ra (ИЛ1F3)	ИЛ1P1	Антагонист ИЛ1 α , ИЛ1 β	Неизвестно
	ИЛ33 (ИЛ1F11)	ST2 (ИЛ1PACp)	Провоспалительная	+
Субсемейство ИЛ36	ИЛ36 α (ИЛ1F6)	ИЛ1PPp2 (ИЛ1PACp)	»	+
	ИЛ36 β (ИЛ1F8)	ИЛ1PPp2 (ИЛ1PACp)	»	+
	ИЛ36 γ (ИЛ1F9)	ИЛ1PPp2 (ИЛ1PACp)	»	+
	ИЛ36Pa (ИЛ1F5)	ИЛ1PPp2	Антагонист ИЛ36 α , ИЛ36 β , ИЛ36 γ	Неизвестно
	ИЛ38 (ИЛ1F10)	ИЛ1PPp2 (ИЛ36P)	То же	»
Субсемейство ИЛ18	ИЛ18 (ИЛ1F4)	ИЛ18P α (ИЛ18P β)	Неизвестно	»
	ИЛ37 (ИЛ1F7)	ИЛ18P α	Противовоспалительная	»

К ним относятся АТФ, индуцирующий эффлюкс ионов кальция (и инфлюкс кальция) посредством P2X7- (P2X purinergic receptor) зависимых пор; образование реактивных кислородных радикалов; фагоцитоз, приводящий к разрушению лизосом и высвобождению ферментов (катепсин В и др.). Обсуждается значение других факторов, в том числе повреждения митохондрий, нарушения процесса аутофагии, влияния TXNIP (thioredoxin-interacting protein).

Охарактеризованы механизмы нейтрофил-опосредованной активации ИЛ1 β , которая зависит не от каспазы 1, а от других ферментов: нейтрофильной сериновой протеазы (протеиназа 3 или миелобластин), эластазы, химазы, катепсина G, гранзима А, также обладающих способностью активировать ИЛ1 [19]. Этот механизм может быть особенно важным при так называемых нейтрофил-зависимых заболеваниях, развитие воспаления при которых обусловлено активной миграцией и аккумуляцией нейтрофилов в органах-мишенях и характеризуется «самолимитирующим» течением, связанным, как полагают, с инактивацией ИЛ1 в подвергнутых NETозу нейтрофилах [20]. Например, каспаза-1-независимый механизм активации ИЛ1 β может быть определяющим в развитии острого, нейтрофил-опосредованного артрита, ингибция каспазы 1 при котором не влияет на проявления артрита и не предотвращает деструкцию хряща, тогда как при хроническом артрите, с ограниченным участием нейтрофилов, дефицит фермента приводит к снижению концентрации биологически активного ИЛ1 β , уменьшая выраженность воспаления в суставах и минимизируя подавление анаболической функции хондроцитов [21].

Для реализации функциональной активности ИЛ1 β необходимо его связывание с ИЛ1-рецептором (Р) типа 1 и с добавочным белком ИЛ1Р, ведущее к активации и рекрутированию нескольких внутриклеточных сигнальных молекул — ассоциированной с ИЛ1Р киназой (IL1 receptor-associated kinase-4 — IRAK4) и фактора, ассоциированного с рецептором ФНО6 (TNF receptor associated factor 6). Этот путь сигнализации приводит к активации NF- κ B,

p38, c-Jun N терминальной киназы (JNK), внеклеточной сигнал-регулирующей киназой (extracellular signal-regulated kinase — ERK) и митоген-активированной протеин киназы (mitogen-activated protein kinase — MAPK).

ИЛ1 α связывается с теми же рецепторами, что и ИЛ1 β , но, в отличие от последнего, не секретируется клетками, а существует главным образом в мембраносвязанной форме. Он присутствует на многих клетках, особенно кератиноцитах и эндотелиальных клетках, появляясь в циркуляции после некроза клеток и рассматривается как «алармин», участвующий в коммуникации между повреждением тканей и ранней фазой стерильного воспаления [22]. Так же как и ИЛ1 β , ИЛ1 α связывается с ИЛ1Р1 и индуцирует «воспалительный» ответ, который заключается в образовании ИЛ1 β и других «провоспалительных» цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ6.

ИЛ1Ра экспрессируется многими клетками и предотвращает неконтролируемую активацию ИЛ1Р при их связывании с ИЛ1 β . Он присутствует в биологических жидкостях в концентрации, существенно превышающей уровень ИЛ1 β , и при связывании с ИЛ1Р не индуцирует активацию клеток. Наряду с ИЛ1Ра, ИЛ1-зависимая активация клеток регулируется ИЛ1Р типа 2, который, в отличие от ИЛ1Р1, обладает преимущественно «супрессорной» активностью, так как имеет короткий внутрицитоплазматический участок, не обладающий способностью индуцировать внутриклеточную сигнализацию. Таким образом, этот рецептор выполняет роль молекулярной «ловушки» (trap), поскольку мембраносвязанная форма ИЛ1Р2 конкурирует с ИЛ1Р1 за связывание с ИЛ1 β , обладая большим сродством, чем у ИЛ1Р1. Кроме того, растворимая форма ИЛ1Р2 усиливает ингибиторный эффект ИЛ1Ра. Экспрессия ИЛ1Р2 преимущественно наблюдается на М2-макрофагах (антивоспалительный субтип макрофагов) и Т-регуляторных клетках, контролирующих развитие воспаления. Примечательно, что глюкокортикоиды (ГК) и цитокины Th2-типа (ИЛ4 и ИЛ13) усиливают экспрессию ИЛ1Р2.

Таблица 3 Общая характеристика инфламмасом

Инфламмасома	Синоним	Компоненты	Цитокины	Клеточные эффекты	Активаторы
NLRP1	NALP1	ASC, CARD8, каспаза 1, каспаза 5	ИЛ1 β	Пироптоз	Мурамил дипептид, токсин сибирской язвы
NLRP3	NALP3, криопирин	ASC, каспаза 1	ИЛ1 β , ИЛ18	Пироптоз Апоптоз	Микрокристаллы (МУН, пирофосфат кальция, холестерин и др.) Наночастицы АТФ В-амилоид и амилоидные пептиды Свободные жирные кислоты Окисленный липопротеин низкой плотности Окисленная ДНК Двуспиральная ДНК РНК Липофусцин Бактериальные токсины Сальмонелла
AIM2	—	ASC, каспаза 1, каспаза 3, каспаза 8	ИЛ1 β	Апоптоз	Двуспиральная ДНК Микобактерия туберкулеза
NLRP4	IPAF	NAIP2, NAIP5, каспаза 1	ИЛ1 β , ИЛ18	Пироптоз	Синегнойная палочка Сальмонелла Легионелла Иерсиния

Примечание. AIM2 — absent in melanoma; CARD8 — caspase-recruitment domain-containing protein 8; NAIP — neuronal apoptosis inhibitory protein; NLRP4 — NOD-, LRR and CARD containing 4; NLRP — NOD-, LRR and pyrin domain containing.

Клинические перспективы ингибции интерлейкина 1 β

В целом заболевания, при которых обсуждается патогенетическое значение ИЛ1 β , характеризуются развитием разнообразных весьма тяжелых клинических и лабораторных проявлений, ассоциирующихся с локальным и системным воспалением [3, 4, 7]. Не удивительно, что подавление биологических эффектов ИЛ1 с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) рассматривается как перспективный подход к лечению широкого спектра ИВЗ человека [3, 4, 7, 9, 23, 24]. Напомним, что в настоящее время официально зарегистрировано три ингибитора ИЛ1, а гевекизумаб проходит II/III стадии клинических исследований (рис. 3). Следует особо подчеркнуть, что именно применение ингибиторов ИЛ1, во многих случаях по незарегистрированным (off-label) показаниям, явилось наиболее веским доказательством участия ИЛ1 в иммунопатогенезе многих болезней или некоторых их субтипов.

Врожденные аутовоспалительные заболевания

Гиперпродукция ИЛ1 β характерна для так называемых наследственных аутовоспалительных заболеваний [5, 25], многие из которых развиваются в раннем детском возрасте и характеризуются рецидивирующими атаками системного воспалительного процесса, проявляющегося поражением суставов, кожи, гиперпродукцией острофазовых белков сыворотки. Именно эти заболевания являются одними из первых и нередко единственными официальными показаниями для применения ГИБП, подавляющих активность ИЛ1. Общая характеристика этих заболеваний и данные об успешном применении ингибиторов ИЛ1 представлены в табл. 4. К другим генетически детерминированным аутовоспалительным синдромам относятся мутации гена *IL1Ra* (DIRA — Deficiency of IL-1Ra). Недостаточный синтез ИЛ1Ra приводит к неконтролируемому связыванию ИЛ1 β и ИЛ1 α с ИЛ1R и тяжелой системной патологией (пустулез, остеит, периостит, системное воспаление), развивающейся у новорожденных.

Микрокристаллические артриты

Кристаллы моноурата натрия (МУН), образование которых является ключевым в патогенезе подагры, являются мощными индукторами синтеза ИЛ1 β [84, 85], который непосредственно связан с активацией NLRP3 [85, 86]. Первым этапом этого процесса является фагоцитоз кристаллов МУН, поскольку подавление фагоцитоза колхицином блокирует МУН-индуцируемую активацию NLRP3. После интернализации кристаллов МУН в фагосомах они стимулируют NLRP3 за счет нескольких взаимосвязанных механизмов: образования активных форм кислорода, высвобождения лизосомальных ферментов (катепсин В и катепсин L), действия окисленной ДНК, оттока калия из клеток. Высокая концентрация солей натрия в кристаллах мочевой кислоты приводит к гипертоничности, компенсаторному оттоку калия, вызывает ацидификацию везикул фагосом, что приводит к их разрыву и высвобождению лизосомальных ферментов. В свою очередь повреждение лизосом вызывает дисфункцию митохондрий с образованием окисленной ДНК. Имеются данные о NLRP3-независимых механизмах синтеза ИЛ1, которые касаются в первую очередь образования ИЛ1 α [86]. Избыточная продукция ИЛ1 способствует развитию острого воспаления с вазодилатацией, быстрым привлечением иммунных клеток, преимущественно нейтрофилов, к местам образования кристаллов МУН и проявляется клинически в виде приступа подагры. Сходные механизмы воспаления постулируются при других микрокристаллических артритах, индуцированных солями пирофосфата кальция, гидроксиапатита кальция, оксалатов.

Важное подтверждение ведущей роли ИЛ1 в развитии подагры получено в процессе многочисленных клинических исследований, касающихся эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ1, в первую очередь канакинумаба [87–91]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов ИЛ1 при подагрическом артрите имеет чрезвычайно большое клиническое значение [90]. Следует напомнить, что современная стратегия лечения подагры, связанная с применением урат-снижающей терапии и противовоспалитель-

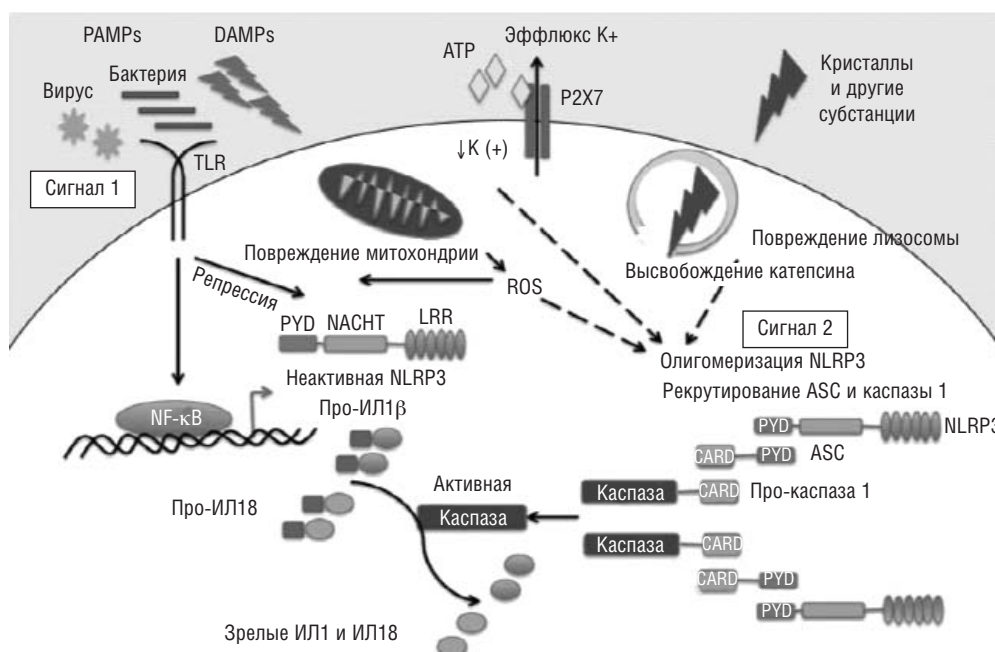


Рис. 2. Механизмы активации NLRP3-инфламмасы

тельных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, колхицин, ГК) для подавления острого подагрического артрита, не всегда эффективна и безопасна, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями (артериальная гипертензия, СД, почечная недостаточность, поражения желудочно-кишечного тракта) [92, 93]. В серии клинических исследований и их метаанализе было показано, что у пациентов, которые имели противопоказания для назначения НПВП и/или колхицина, однократное введение канакиумаба приводит к быстрому купированию проявлений артрита (по сравнению с триамцинолоном) и хорошо переносится, несмотря на наличие у пациентов тяжелых коморбидных заболеваний [88, 90].

Болезнь Стилла

Болезнь Стилла — системное воспалительное заболевание, характеризующееся лихорадкой, артритом и кожной сыпью. Это заболевание встречается у детей — системный ЮИА [94, 95] и у взрослых — болезнь Стилла взрослых [96]. При обоих заболеваниях отмечено существенное увеличение концентрации ИЛ1 β в сыворотках пациентов [97–99]. Имеются данные о высокой эффективности ингибиторов ИЛ1 при болезни Стилла у детей [100, 101] и у взрослых [96, 97, 102–117]. Хотя при болезни Стилла у взрослых до сих пор чаще применялась анакинра [117], продемонстрирована высокая эффективность канакиумаба [106, 111]. Как у детей, так и у взрослых ингибиторы ИЛ1 более эффективны у пациентов с так называемым «системным» вариантом болезни Стилла, по сравнению с «ревматическим» ее вариантом [95, 96]. Действительно, ингибиторы ИЛ1 быстро купируют «системные» проявления, но менее эффективны в отношении активности артрита и не замедляют прогрессирование деструкции суставов [96, 103, 108]. У многих пациентов, в том числе рефра-

ктерных к стандартной терапии, может развиваться стойкая ремиссия [96], хотя у некоторых из них после завершения терапии наблюдалось обострение заболевания [103, 108]. Активно изучается место ингибиторов ИЛ1 в лечении тяжелого осложнения болезни Стилла — синдрома активации макрофагов.

Синдром Шницлера

Синдром Шницлера проявляется хронической крапивницей в сочетании с рецидивирующей лихорадкой, болями в костях, суставах или артритом, увеличением концентрации моноклонального иммуноглобулина М (IgM) и высоким риском развития лимфопролиферативных заболеваний (лимфоплазмочитарная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема или IgM-миелома) [118–121]. Установлено, что лимфоциты, выделенные из крови пациентов с синдромом Шницлера, синтезируют избыточное количество ИЛ1 (а также ИЛ6) при стимуляции липополисахаридом [122, 123], что обосновывает причины эффективности ингибиторов ИЛ1 при этом заболевании [118, 120, 121, 125–130]. Это представляется весьма важным с учетом данных о роли ИЛ1 в развитии миеломной болезни, осложняющей течение синдрома Шницлера. Установлено, что плазматические клетки пациентов с миеломной болезнью синтезируют ИЛ1, который, в свою очередь, стимулирует синтез ИЛ6 стромальными клетками костного мозга. Это приводит к увеличению выживаемости и экспансии плазматических клеток, играющих фундаментальную роль в патогенезе миеломной болезни. По данным предварительных исследований, лечение анакинрой ассоциируется со снижением пролиферации миелоидных клеток и увеличением продолжительности жизни пациентов, что открывает новые перспективы фармакотерапии парапротеинемических лейкозов.

	Анакинра	Рилонацепт	Канакиумаб	Гевекизумаб
Параметры	ИЛ1Ра	ИЛ1Р-ИЛ1АсР-Fc	Антитела к ИЛ1 β	Антитела к ИЛ1 β
Структура	Рекомбинантный белок	Fc гибридный (fusion) белок	Человеческое IgG1 МАТ	Человеческое IgG2 МАТ
Связывание с ИЛ1 α	+	+	–	–
Аффинность к ИЛ1 β	Нет	0,5 пмоль	23 пмоль	300 фмоль
Период полувыведения	5 ч	8 сут	26 сут	22 сут
Доза	100 мг в день	160 мг в неделю	4 мг/кг в 4–8 нед (1 раз 150 мг)	Нет данных
Официальные и незарегистрированные показания	РА, системный ЮИА, болезнь Стилла взрослых, подагра, пирофосфатная артропатия, CAPS, синдром Шницлера	CAPS	CAPS, подагра, системный ЮИА, болезнь Стилла взрослых, синдром Шницлера	Нет данных
Клинические исследования	–	–	Кардиоваскулярные заболевания, диабет	Кардиоваскулярные заболевания, диабет, болезнь Бехчета, гангренозная пиодермия

Рис. 3. Характеристика ингибиторов ИЛ1. РА – ревматоидный артрит, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, МАТ – моноклональные антитела

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим изъязвлением слизистой оболочки полости рта и гениталий, поражением глаз, суставов, органов желудочно-кишечного тракта, ЦНС и др., тромботическими нарушениями, патогенез которого включает механизмы, характерные как для аутоиммунных, так и для аутовоспалительных заболеваний [131]. Имеются данные об увеличении концентрации ИЛ1 в сыворотке и синовиальной жидкости у пациентов с болезнью Бехчета [132, 133]. Недавно было обнаружено увеличение экспрессии P2X7-рецепторов на моноцитах пациентов, что способствует увеличению высвобождения ИЛ1 β из этих клеток [134]. В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность анакинры [135–140], канакинумаба [141, 142] и гевокизумаба [143] у пациентов с болезнью Бехчета. Особые надежды возлагают на гевокизумаб, лечение которым приводит к быстрой положительной динамике увеита и симптомов поражения ЦНС.

Заболевания кожи

Нейтрофильные дерматозы — большая группа дерматологических заболеваний, характерным признаком кото-

рых является инфильтрация пораженной кожи нейтрофилами. К ним относятся гангренозная пиодермия, синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз), синдром SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) и др. Имеются данные об эффективности анакинры при синдроме SAPHO и синдроме Свита [77, 144–146].

Обсуждается значение ИЛ1 в развитии псориаза [147] — наиболее распространенного хронического ИВЗ, развитие которого связывают с патологической активацией Th1- и Th17-клеток [14, 148]. Установлено, что ИЛ1 α экспрессируется в кератиноцитах пациентов с псориазом [149–152] и участвует в активации Th17-клеток, синтезирующих ИЛ17 [153], а ИЛ17 стимулирует синтез ИЛ1 в кератиноцитах [154]. У трансгенных мышей с гиперпродукцией ИЛ1 (IL1 α и IL1 γ) наблюдаются гиперпролиферация эпидермиса и увеличение экспрессии микробных транскриптов, включая S100A7, S100A9 и DEFB4 [155–157], а дефицит ИЛ1Ra ассоциируется с развитием псориазоподобного поражения кожи [158]. Отмечено сходство транскриптомного профиля кератиноцитов у пациентов с псориазом и кератиноцитов, культивируемых в присутствии ИЛ1 [158]. Предварительные данные свидетельствуют об эффективности анакинры у пациентов с псориазическим артритом [159, 160].

Таблица 4 Характеристика аутовоспалительных заболеваний

Заболевание	Генетический локус	Белок	Тип наследования	Клинические проявления	Ингибиторы ИЛ1
Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)	<i>MEFV</i>	Пирин	AP	Лихорадка, серозит, артрит/артралгии, эризипелоидоподобное поражение кожи, высокий риск развития амилоидоза	Анакинра [26–30] Канакинумаб [28, 31–34]
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	P55 ФНОР (тип I)	АД	Лихорадка, тяжелые мигрирующие мышечные и суставные боли, конъюнктивит, периорбитальный отек, артралгии/артрит, сакроилиит, серозит, риск амилоидоза	Анакинра [35–39] Канакинумаб [35–37]
Синдром дефицита мевалонат киназы	<i>MVK</i>	Мевалонат киназа	AP	Лихорадка, распространенная полиморфная сыпь, артралгии, боли в животе, диарея, лимфаденопатия, афтозный стоматит	Анакинра [38–45] Канакинумаб [41]
CAPS:					
семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)	<i>NLRP3</i>	Криопирин	АД	Лихорадка, холодовая уртикарная сыпь, конъюнктивит, артралгия, недомогание	Анакинра [46–67] Канакинумаб [66–76]
синдром Макла–Уэлса (MVS)				Лихорадка, уртикарная сыпь, конъюнктивит, артралгии, нейросенсорная глухота, риск амилоидоза	
хронический воспалительный неврологический кожно-суставной синдром (CINKAs)				Лихорадка, уртикарная сыпь, увеит, папиллоэдема, деформирующий артрит с поражением крупных суставов, нейросенсорная глухота, асептический хронический менингит, риск амилоидоза	
Синдром пиогенного артрита, гангренозной пиодермии и угрей (PAPA)	<i>PSTPIP1</i>	CD2BP1	АД	Пауциартикулярный пиогенный артрит, остеокартилогенные эрозии суставов, угри, пиогенные абсцессы	Анакинра [77–82] Канакинумаб [83]
Синдром Majeeed	<i>LPIN2</i>	Lipin 2	AP	Рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, врожденная дисэритропоэтическая анемия, хронический дерматоз, напоминающий синдром Свита	Анакинра [77] Канакинумаб [77]
Синдром Blau	<i>NOD2 (CARD15)</i>	Nod2 (Card15)	АД	Интермиттирующая лихорадка, гранулематозный дерматит с иктиозоподобными проявлениями, системный гранулематозный полиартрит, рецидивирующий тяжелый гранулематозный пануеит	Анакинра [145, 146] Канакинумаб [147]

Примечание. NOMID/CINCA — младенческое мультисистемное воспалительное заболевание/хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром; FCAS — семейный криопирин-ассоциированный синдром; *MEFV* — ген семейной средиземноморской лихорадки; AP — аутосомно-рецессивное, АД — аутосомно-доминантное.

Ревматоидный артрит

РА — первое заболевание, при котором была доказана эффективность анакинры [161–169], с применения которой фактически и началась эра ГИБП в ревматологии. По данным экспериментальных исследований, у мышей с дефицитом ИЛ1 α развивается тяжелый деструктивный артрит [170]. У больных РА отмечено увеличение концентрации ИЛ1 β в синовиальной жидкости и синовиальной ткани суставов [171–173]. Установлено, что ИЛ1 β усиливает эффект ФНО α в отношении деструкции хряща и сустава, а ФНО α индуцирует синтез ИЛ1 [174, 175]. Имеются данные о том, что у пациентов с активным РА наблюдается увеличение базальной экспрессии уровня NLRP3, ASC, каспазы 1 и про-ИЛ1 β [176]. Однако результаты метаанализов свидетельствуют о более низкой эффективности анакинры при РА, чем при других ГИБП [177, 178]. Данные РПКИ фазы II свидетельствуют об определенной эффективности канакинумаба у пациентов с активным РА, резистентных к монотерапии метотрексатом [179]. Однако интегральный анализ материалов 37 исследований фаз II–III (более 13 тыс. пациентов с РА) показал низкую вероятность более высокой эффективности канакинумаба по сравнению с другими ГИБП при РА [180]. Это привело к приостановке дальнейших клинических испытаний данного препарата при РА. Тем не менее истинное место ингибиторов ИЛ1 в лечении РА требует дальнейшего изучения.

Остеоартрит

По современным представлениям, ОА рассматривается как воспалительное заболевание, в развитии которого важную роль играет широкий спектр «провоспалительных» медиаторов [181–183]. Среди них особое место занимает именно ИЛ1 β . Установлено, что ИЛ1 β обладает способностью увеличивать экспрессию ферментов, участвующих в разрушении хряща (коллагеназа 3, стромелизин 1, желатиназа А и В) [184, 185], подавлять синтез матриксных белков хряща — коллагена типа II и протеогликана [186, 187]. Кроме того, ИЛ1 β , индуцируя синтез оксида азота и ПГЕ₂, подавляет митогенную активность хондроцитов хряща и посредством аутокринного механизма индуцирует собственный синтез ИЛ1 β хондрокитами [187, 188]. В других исследованиях было показано, что гиперэкспрессия гена *IL1 α* (кодирует ИЛ1 α) при экспериментальном ОА у кроликов и собак ассоциируется с подавлением повреждения хряща [189]. Выявлена связь между полиморфизмом гена *IL1 α* и тяжестью ОА коленного сустава [190, 191]. Однако данные клинических исследований свидетельствуют об отсутствии эффекта на фоне внутрисуставного введения анакинры у пациентов с ОА коленного сустава [192]. Тем не менее в другом исследовании было показано, что МАТ к ИЛ1P (AMG108) оказались эффективными у части пациентов с ОА коленного сустава [193], что связывают с их более мощным и длительным подавлением биологических эффектов ИЛ1 по сравнению с анакинрой. Предполагается также, что ИЛ1 играет более важную роль при некоторых субтипах ОА, например связанном с гемохроматозом [194, 195].

Заболевания сердечно-сосудистой системы

По современным представлениям, атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов [196–198], риск развития которого особенно высок у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями [199, 200] и СД 2-го типа. Установле-

но, что наряду с кристаллами МУН кристаллы холестерина (ХС) обладают способностью активировать NLRP3 инфламмасому и тем самым стимулировать синтез ИЛ1 β [201–203]. Важную дополнительную роль в этом процессе играет ХС-индуцированная активация системы комплемента, ведущая к образованию анафилоксина (C5a) и синтезу ФНО α , причем в роли рецепторов ХС выступает рецептор комплемента 3 (CD11b/CB18). Совсем недавно было показано, что кристаллы ХС могут не только обеспечивать эндогенный сигнал, активирующий инфламмасому, но и стимулировать образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), которые «подготавливают» макрофаги к синтезу «провоспалительных» цитокинов и активируют Th17-тип иммунного ответа [204]. На модели атеросклероза сонной артерии у крыс было показано, что гевокизумаб снижает пролиферацию неоинтимы и улучшает реваскуляризацию сосуда [205].

С клинической точки зрения особый интерес представляет исследование CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященное изучению эффективности ингибитора ИЛ1-зависимого воспаления как нового подхода к вторичной профилактике кардиоваскулярных осложнений [206]. В это исследование планируется включить 17 тыс. пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых наблюдается увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ; >2 мг/л), несмотря на применение статинов, т. е. сохраняется высокий риск рецидивирования сердечно-сосудистых осложнений. «Конечными» точками исследования будут снижение частоты повторных кардиоваскулярных катастроф, летальности и замедление прогрессирования СД 2-го типа. Согласно предварительным результатам, лечение канакинумабом приводит к выраженному снижению уровня гликогемоглобина, ИЛ6 и СРБ (>50%) и фибриногена (>20%), отсутствие динамики ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), но увеличение уровня триглицеридов [207].

В то же время недавно были получены данные, свидетельствующие о потенциально неблагоприятных кардиоваскулярных эффектах ингибиторов ИЛ1, в первую очередь анакинры [208, 209]. Был проведен широкомасштабный скрининг генома, в процессе которого были изучены аллели генов, кодирующих синтез ИЛ1 α (rs6743376 и rs1542176), у большой группы пациентов с РА и группы контроля в отношении развития кардиометаболических заболеваний. Оказалось, что распределение этих аллелей, которое как бы имитирует эффект, наблюдаемый при лечении пациентов анакинрой, ассоциируется со снижением риска РА (а также концентрации ИЛ6 и СРБ), но увеличением риска ИБС и абдоминальной аневризмы аорты. По мнению авторов, эти ассоциации связаны в первую очередь с увеличением концентрации «проатерогенных» липидов, включая ХС-ЛПНП.

Активно изучается роль ИЛ1 в развитии повреждения, репарации и ремоделирования клеток миокарда [210]. В серии экспериментальных исследований было показано, что развитие инфаркта миокарда (ИМ) ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ1 β , ИЛ1 α (и других представителей семейства ИЛ1), способствуя развитию постинфарктного воспаления, формированию «деструктивного» фенотипа фибробластов, замедлению дифференцировки миофибробластов, индукции апоптоза кардиомиоцитов и, как результат, к нарушению ремоделирования и развитию дисфункции миокарда [210, 211]. Эффективность и безопас-

ность блокады ИЛ1 при ИМ исследовались в нескольких небольших исследованиях. Полученные результаты противоречивы [212–215]. По данным пилотного исследования (MRC-ILA Heart Study), двухнедельный курс анакинры у пациентов с острым ИМ без повышения сегмента *ST* приводит к снижению концентрации СРБ, но отрицательно влияет на рецидивирование обострений ишемии [215]. Данные исследования VCU-ART (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial) свидетельствуют об относительной безопасности 14-дневного курса анакинры у пациентов с острым ИМ с повышением сегмента *ST* [212–214]. На фоне лечения анакинрой (исследование D-HART) отмечено улучшение толерантности к физической нагрузке при сердечной недостаточности [216].

Сахарный диабет 2-го типа

Обсуждается роль ИЛ1 в развитии СД 2-го типа и связанных с ним кардиоваскулярных осложнений [217]. В недавних исследованиях получены данные, свидетельствующие о том, что гипергликемия индуцирует увеличение синтеза ИЛ1β β-клетками, что приводит к их апоптозу [218]. По данным проспективных исследований, увеличение концентрации ИЛ1Ра ассоциируется с риском СД 2-го типа в популяции [219], наблюдается более чем за 10 лет до клинической манифестации заболевания [220] и ассоциируется с развитием инсулинорезистентности. В других исследованиях было показано, что гиперпродукция ИЛ1Ра позволяет прогнозировать риск кардиоваскулярных осложнений [221–224]. В последние годы накапливаются данные, касающиеся позитивного влияния ингибции ИЛ1 на течение СД [225–236], а именно – уменьшение уровней глюкозы, острофазовых маркеров воспаления, улучшение функции β-клеток поджелудочной железы. Примечательно, что эти положительные эффекты могут сохраняться в течение длительного времени после завершения лечения ингибиторами ИЛ1 [226]. Предварительные результаты свидетельствуют о способности ингибиторов ИЛ1 улучшать функцию β-клеток поджелудочной железы у пациентов с преддиабетом и нарушением толерантности к глюкозе. Особый интерес представляют данные, касающиеся канакинумаба, на фоне лечения которым отмечено снижение концентрации гликированного гемоглобина [225, 232, 233] и уменьшение признаков диабетической ретинопатии сетчатки [233]. Совсем недавно было показано, что введение нового типа МАТ, блокирующих активность ИЛ1α, также приводит к снижению концентрации гликогемоглобина и увеличению синтеза инсулина [234]. Обсуждается значение ингибции ИЛ1 в отношении контроля за микрососудистыми осложнениями СД, такими как нефропатия, невропатия и ретинопатия, которые могут быть непосредственно не связаны с выраженностью гипергликемии [233, 235, 236]. Следует также подчеркнуть, что в исследовании CANTOS вошла большая группа пациентов, страдающих СД 2-го типа, а одной из «конечных» точек исследования является оценка влияния канакинумаба на развитие диабетической нефропатии. Проводится РПКИ (II/III фазы), касающееся оценки эффективности гевокизумаба (в комбинации с метформином) у пациентов с СД 2-го типа.

Интерстициальные заболевания легких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) характеризуются диффузным воспалением и нарушением структуры стенок альвеол, эндотелия легочных капилляров,

приводящим к фиброзу легких [237]. Альвеолярные макрофаги и другие клетки, участвующие в патогенезе ИЗЛ (фибробласты, Т-клетки, нейтрофилы, бронхоальвеолярные эпителиальные клетки), обладают способностью синтезировать ИЛ1 [238]. Обсуждается значение активации NLRP3-инфламмосомы в развитии заболеваний легких [239]. Предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности канакинумаба у пациентов с различными хроническими заболеваниями легких, включая бронхиальную астму и хроническую обструктивную болезнь легких [240, 241].

Перспективы

Обсуждая перспективы дальнейших исследований и нерешенные проблемы, следует акцентировать внимание на схожести иммуновоспалительных механизмов патогенеза атеросклероза и РА, которые во многом объясняют высокий риск кардиоваскулярных осложнений при РА, сходный с таковым при СД 2-го типа [242]. В связи с этим вызывают интерес данные о благоприятном действии анакинры на основные показатели сердечной гемодинамики у пациентов с РА, как без ИБС [243, 244], так и страдающих тяжелым коронарным атеросклерозом [245]. Было показано, что у пациентов с РА, страдающих ИБС, концентрация ИЛ1β в сыворотке достоверно выше, чем у пациентов без ИБС, независимо от активности РА. Лечение анакинрой ассоциировалось со значительным улучшением параметров поток-зависимой вазодилатации, коронарного резерва, сосудистой резистентности, артериального комплаенса и скорости движения миокарда. При лабораторном исследовании в динамике отмечено снижение концентрации лабораторных маркеров окислительного стресса (малон-альдегид и нитротирозин) и апоптоза (Fas и Fas-лиганд). Представляет интерес наблюдение благоприятного эффекта анакинры у пациентки с тяжелым РА и правожелудочковой сердечной недостаточностью в отношении не только активности РА, но и улучшения показателей сердечной гемодинамики, в частности пикового потребления кислорода (пик $\dot{V}O_2$) на 29% [246]. Следует напомнить, что такая динамика этого показателя у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) ассоциируется со снижением риска госпитализации и летальности более чем на 30% [247, 248]. Кроме того, при выборе терапии следует принимать во внимание, что применение других ГИБП, в первую очередь ингибиторов ФНОα, ограничено из-за их способности ухудшать течение ЗСН и даже увеличивать риск летальности [249].

Несомненный интерес представляют исследования связи между метаболическим синдромом и РА [250]. Оказалось, что моноциты, выделенные из крови пациентов с СД 2-го типа и РА, обладают способностью синтезировать избыточное количество ИЛ1β (и ФНОα) в присутствии повышенной концентрации глюкозы, что обусловлено активацией NLRP3-инфламмосомы [251]. По данным клинических наблюдений, у пациентов с РА, страдающих СД 2-го типа, на фоне лечения анакинрой отмечено не только развитие ремиссии РА, но и нормализация метаболического статуса, что позволило отменить антидиабетическую терапию [252].

Совсем недавно были получены новые данные, свидетельствующие о выраженном «провоспалительном» действии не только кристаллов МУН, но и растворимой мочевой кислоты [253]. Было установлено, что лейкоциты, выделенные из крови пациентов с подагрой, синтезируют существенно больше ИЛ1β (а также ИЛ6 и ФНОα), чем клет-

ки, выделенные из крови здоровых доноров. Более того, растворимая мочевая кислота оказывает стимулирующий эффект на синтез ИЛ1 β , ассоциирующийся со снижением синтеза ИЛ1 α . Важно, что эти эффекты реализовывались на уровне транскрипции соответствующих генов и были связаны с эпигенетическим репрограммированием на уровне метилирования гистона, индуцированного мочевой кислотой. Следует напомнить, что в норме активация синтеза ИЛ1 β (в том числе кристаллами МУН) ассоциируется с увеличением продукции ИЛ1 α и представляет собой важный механизм «обратной связи», контролирующей ИЛ1-зависимое воспаление. Фактически гиперурикемия моделирует патологическое состояние, наблюдаемое при врожденном дефиците ИЛ1 α (синдром DIRA) [254]. Следует обратить внимание на различия механизмов активации NLRP3 растворимой мочевой кислотой и кристаллами МУН. Имеются данные о том, что растворимая мочевая кислота дозозависимым образом (но не кристаллы МУН) может активировать TLR4, вызывая экспрессию NLRP3, ИЛ1 β , HLA-DR и CD40 в мезангиальных клетках почек, поскольку блокирование TLR4 приводит к подавлению экспрессии NLRP3 и ИЛ1 β , вызванной растворимой мочевой кислотой, не влияя на экспрессию NLRP3 и ИЛ1 β , активированную кристаллами МУН [255].

Полагают также, что гиперурикемия не только приводит к нарушению «саморегуляции» синтеза ИЛ1, но и обеспечивает неспецифическую «иммунологическую память» моноцитов. Примечательно, что при РА развитие гиперурикемии ассоциируется с артериальной гипертензией [256], нарушением функции почек [257] и кардиоваскулярными заболеваниями [258, 259]. С другой стороны, получены данные о частом обнаружении кристаллов МУН с использованием биэнергетической компьютерной томографии у пациентов с РА [260] и ОА [261]. При этом при РА развитие гиперурикемии ассоциировалось с серонегативностью по ревматоидному фактору, а при ОА — с тяжестью деструкции суставов. В целом, эти данные имеют очень большое значение в отношении расшифровки механизмов «субклинического» хронического воспаления при широком круге заболеваний, таких как метаболический синдром, артериальная гипертензия, СД 2-го типа, атеросклеротическое поражение сосудов, а также при субтипах РА и ОА, протекающих с гиперурикемией [262–266]. Это создает предпосылки для персонализированного подхода к назначению ингибиторов ИЛ1 на основе анализа специфических механизмов иммунопатогенеза и/или наличия тех или иных коморбидных заболеваний. Например, при РА наряду с атеросклеротическим поражением сосудов, ЗСН, метаболическим синдромом и СД в пользу выбора ингибиторов ИЛ1 (по крайней мере, у некоторых больных) может выступать латентная туберкулезная инфекция, риск реактивации которой минимален на фоне применения ингибиторов ИЛ1 (анакинра) [267] и существенно возрастает при назначении ингибиторов ФНО α [268].

В заключение необходимо подчеркнуть, что круг болезней, при которых обсуждается роль аутовоспалительного (связанного с активацией инфламماسом) процесса, ведущим медиатором которого является ИЛ1, неуклонно расширяется. В основополагающих обзорах С. Dinarello [4, 10, 269] и других авторов [5] приводится обширный перечень заболеваний, при которых имеются данные о патогенетическом значении ИЛ1 и/или получены положительные результаты применения ингибиторов ИЛ1. Наряду с рассмот-

ренными в обзоре заболеваниями, к ним относятся такие разные по клиническим проявлениям и общепризнанным патогенетическим механизмам болезни, как артериальная гипертензия, вторичный амилоидоз, анкилозирующий спондилит, псориаз, увеиты, лейкоцитокластический васкулит, саркоидоз, пурпура Шенлейна–Геноха, системная красная волчанка, системная склеродермия, первичный синдром Шегрена, болезнь Кавасаки, рецидивирующий полихондрит, идиопатические воспалительные миопатии, идиопатический рецидивирующий перикардит, аутоиммунная форма патологии внутреннего уха (болезнь Меньера), СД 1-го типа, колит при хронических гранулематозных заболеваниях, различные формы увеита, синдром хронической усталости, болезнь Кастельмана, некоторые формы злокачественных новообразований и многие другие.

В настоящее время запланировано более 20 протоколов клинических испытаний (фаза II/III), направленных на расширение официальных показаний для применения ингибиторов ИЛ1. Хорошие перспективы этого класса препаратов в клинической практике послужили основанием для разработки новых МАТ или низкомолекулярных ингибиторов активации инфламماسом. Привлекает внимание препарат гевокизумаб (gevokizumab, ХОМА 052, ХОМА Corporation, США), представляющие собой гуманизированные МАТ IgG2 к ИЛ1 β , которые обладают способностью снижать аффинность ИЛ1 к ИЛ1 α , не влияя на связывание с ИЛ2 α [270]. Это отличает механизм действия канакинумаба от гевокизумаба и позволяет предположить, что лечение гевокизумабом может быть более безопасным в отношении риска инфекционных осложнений. Предполагается также, что МАТ, блокирующие ИЛ1 α , могут обладать более высокой эффективностью, чем МАТ к ИЛ1 β при некоторых заболеваниях [271], например при псориазе, при котором отмечается гиперэкспрессия ИЛ1 α в кератиноцитах. Перспективное направление фармакологических и клинических исследований связано с созданием пероральных низкомолекулярных ингибиторов активации NLRP3-инфламماسомы [272]. Представляет интерес изучение противовоспалительной активности ингибитора α 1-антитрипсина, который обладает способностью подавлять каспазу 1 и синтез ИЛ1 и ФНО α и индуцировать экспрессию ИЛ1 α и белка, связанного с ангиопоэтином [273]. Совсем недавно было показано, что гибридный белок, представляющий собой молекулу α 1-антитрипсина, соединенную с Fc-фрагментом IgG, подавляет развитие острого подагрического артрита, что ассоциируется с подавлением синтеза ИЛ1 β и увеличением продукции ИЛ1 α [274]. Уникальные свойства выявлены у архалофената, агониста активатора фактора транскрипции PPAR-гамма (Peroxisome proliferator-activated receptors), заключающиеся в сочетании сахароснижающего, урат-снижающего (путем ингибции уратных транспортеров URAT-1, OAT4 и OAT10), а также ассоциированного с транскрепсией PPAR-гамма блокирования активированного кристаллами МУН синтеза проинтерлейкина ИЛ1 β mRNA и других связанных с NF- κ B-зависимой активацией сигнального пути медиаторов воспаления [275, 276].

В целом изучение роли ИЛ1 в регуляции взаимодействия между врожденным (активация TLR, инфламماسомы) и приобретенным (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитетом [7] и эффективности ингибиторов ИЛ1 может иметь большое значение в плане расшифровки патогенетических механизмов ИВЗ человека и разработки новых подходов к персонализированной терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimm Rev.* 2012;12:22-30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
- Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013;39:1003-18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
- Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol Med.* 2014 Dec 16;20 Suppl 1:S43-58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
- Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, et al. Interleukin-1 as common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:194864. doi: 10.1155/2015/194864
- Насонов ЕЛ. Интерлейкин 1 и его роль в патологии человека. *Терапевтический архив.* 1987;(12):112-7 [Nasonov EL. Interleukin-1 and its role in human pathology. *Terapevticheskii arkhiv.* 1987;(12):112-7 (In Russ.)].
- Schett G, Dayer J-M, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Jan;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
- Ильина АЕ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(5):62-71 [Il'ina AE, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Interleukin-1 as a mediator of inflammation and therapeutic target. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(5):62-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1463
- So A, Ives A, Joosten LAB, Busso N. Targeting inflammasomes in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:391-9. doi: 10.1038/nrrheum.2013.61
- Dinarello CA, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol.* 2013;25:469-84. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008
- Gabay G, Lamacchia C, Palme G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;6:232-41. doi: 10.1038/nrrheum.2010.4
- Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:89-102. doi: 10.1038/nri2691
- Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 — новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(5):545-52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
- Singh RP, Hasan S, Sharma S, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1174-81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.019
- Spits H, Arti D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:145-9. doi: 10.1038/nri3365
- Jimenez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors — from microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2016;15:1-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.009
- Afonina IS, Müller C, Martin SJ, Beyaert R. Proteolytic processing of Interleukin-1 family cytokines: variations on a common theme. *Immunity.* 2015;42:991-1004. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.003
- Guo H, Callaway JB, Jenny P-Y, Ting JP-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015;21:677-87. doi: 10.1038/nm.3893
- Netea MG, van de Veerdonk FL, van der Meer JW, et al. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Ann Rev Immunol.* 2015;33:49-77. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112306
- Schauer C, Janlo C, Munoz LE, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med.* 2014;20:511-7. doi: 10.1038/nm.3547
- Joosten LA, Netea MG, Fantuzzi G, et al. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice: contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive interleukin-1beta. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3651-62.
- Chen C-J, Kono H, Golenbock D, et al. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med.* 2007;13:851-6. doi: 10.1038/nm1603
- Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:2134-44. doi: 10.1093/rheumatology/kev269
- Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnan J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
- Touitou I, Kone-Paut I. Autoinflammatory diseases. Best Practice and Research. *Clin Rheumatol.* 2008;22:811-29. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.009
- Stojanovic KS, 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;27:1898-901. doi: 10.1093/ndt/gfr528
- Moser C, Pohl G, Haslinger I, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl.* 2009;24:676-8. doi: 10.1093/ndt/gfn646
- Meinzer U, Quartier P, Alexandra J-F, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:265-71. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.003
- Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr.* 2008;167:695-6. doi: 10.1007/s00431-007-0547-3
- Mitroulis VP, Konstantinidis PT, Ritis K. Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med.* 2008;66:489-91.
- Estublier KS, Stojanovic J-F, Broussolle BC, Seve P. Myositis in a patient with familial Mediterranean fever and spondyloarthritis successfully treated with anakinra. *Joint Bone Spin.* 2013;80:645-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.03.004
- Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in familial Mediterranean fever. *Amer J Med Sci.* 2013;346:137-41. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318277083b
- Hacihamdioglu DO, Ozen S. Canakinumab induces remission in a patient with resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatology.* 2012;51:104. doi: 10.1093/rheumatology/kes021
- Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, et al. The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1347-8. doi: 10.1136/ard.2010.146878

35. Brizi MG, Galeazzi M, Lucherini OM, et al. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with canakinumab. *Ann Int Med.* 2012;156:907-8. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00027
36. Gattorno M, Obici L, Meini L. Efficacy and safety of canakinumab in patients with TNF receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2012;64:749. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2361
37. Lopalco G, Rigant D, Vitale A, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome managed with the couple canakinumab-alendronate. *Clin Rheumatol.* 2015 Apr;34(4):807-9. doi: 10.1007/s10067-014-2556-8. Epub 2014 Mar 11.
38. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouviere C, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inherited Metab Dis.* 2006;29:763. doi: 10.1007/s10545-006-0408-7
39. Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, et al. Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D periodic fever syndrome. *Rheumatol Int.* 2006;27:97-100. doi: 10.1007/s00296-006-0164-x
40. Lequerre T, Vittecoq O, Pouplin S, et al. Mevalonate kinase deficiency syndrome with structural damage responsive to anakinra. *Rheumatology.* 2007;46:1860-2. doi: 10.1093/rheumatology/kem258
41. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology.* 2012;51:1855-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes097
42. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JPH, et al. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2155-8. doi: 10.1136/ard.2011.149922
43. Bodar EJ, van der Hilst JCH, Drenth JPH, et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med.* 2005;63:260-4.
44. Gomez AR, Couce ML, Garcia-Villoria J, et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics.* 2012;129:e535-9. doi: 10.1542/peds.2010-2192
45. Shendi HM, Walsh D, Edgar JDM. Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int.* 2012;32:249-51. doi: 10.1007/s00296-009-1322-8
46. Teoh SRB, Sharma S, Hogan A, et al. Tailoring biological treatment: anakinra treatment of posterior uveitis associated with the CINCA syndrome. *Brit J Ophthalmol.* 2007;91:263-4. doi: 10.1136/bjo.2006.0101477
47. Hedrich CM, Bruck N, Paul D, et al. Mutation negative familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) in an 8-year-old boy: clinical course and functional studies. *Rheumatol Int.* 2012;32:2629-36. doi: 10.1007/s00296-011-2019-3
48. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *New Eng J Med.* 2006;355:581-92. doi: 10.1056/NEJMoa055137
49. Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1 β secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3138-48. doi: 10.1002/art.22842
50. 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;62:258-67. doi: 10.1002/art.25057
51. 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 Pediatrics.* 2010;157:310-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.040
52. Miyamae T, Inaba Y, Ishimura G, et al. Effect of anakinra on arthropathy in CINCA/NOMID syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010 Mar 16;8:9. doi: 10.1186/1546-0096-8-9
53. Lovell DL, Bowyer LM, Solinger AM. Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1283-6. doi: 10.1002/art.20953
54. Aubert P, Suarez-Farinas M, Mitsui H, et al. Homeostatic tissue responses in skin biopsies from NOMID patients with constitutive overproduction of IL-1 β . *PLoS One.* 2012;7(11):e49408. doi: 10.1371/journal.pone.0049408. Epub 2012 Nov 30.
55. Balow JE Jr, Ryan JG, Chae JJ, et al. Microarray-based gene expression profiling in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes defines a disease-related signature and IL-1-responsive transcripts. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1064-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202082
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;64:2375-86. doi: 10.1002/art.34409
57. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:2583-4. doi: 10.1056/NEJM200306193482523
58. Rynne M, Maclean C, Bybee A, et al. Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:533-4. doi: 10.1136/ard.2005.038091
59. Stew BT, Fishpoo SJC, Owens D, Quine S. Muckle-Wells syndrome: a treatable cause of congenital sensorineural hearing loss. *B-ENT.* 2013;9:161-3.
60. Sabroe RA, Stokes CA, Parker LC, et al. Muckle-Wells syndrome without mutation in exon 3 of the NLRP3 gene, identified by evidence of excessive monocyte production of functional interleukin 1 β and rapid response to anakinra. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:874-7. doi: 10.1111/ced.12186
61. Enriquez R, Sirvent AE, Padilla S, et al. Nephrotic syndrome and AA amyloidosis revealing adult-onset cryopyrin-associated periodic syndrome. *Renal Failure.* 2013;35:738-41. doi: 10.3109/0886022X.2013.790300
62. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011;63:840-9. doi: 10.1002/art.30149
63. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical Features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004;50:607-12. doi: 10.1002/art.20033
64. Metyas SK, Hoffman HM. Anakinra prevents symptoms of familial cold autoinflammatory syndrome and Raynaud's disease. *J Rheumatol.* 2006;33:2085-7.
65. 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;364:1779-85. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17401-1
66. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R64. doi: 10.1186/ar4237
67. Kuemmerle-Deschner JB, Lohse P, Koet I, et al. NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome-description of a heterogeneous phenotype and response to treatment. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R196. doi: 10.1186/ar3526
68. Sibley CH, Chioato A, Felix S, et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1714-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204877
69. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R33. doi: 10.1186/ar4184
70. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, et al. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheum.* 2013;31:302-9.

71. Mueller SM, Itin P, Haeuserman P. Muckle-wells syndrome effectively treated with canakinumab: is the recommended dosing schedule mandatory. *Dermatology*. 2011;223:113-8. doi: 10.1159/000331580
72. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *New Eng J Med*. 2009;360:2416-25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787
73. 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:R202. doi: 10.1186/ar3535
74. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther*. 2011;13: R34. doi: 10.1186/ar3266
75. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2095-102. doi: 10.1136/ard.2011.152728
76. Scarpioni R, Rigante D, Cantarini L, et al. Renal involvement in secondary amyloidosis of Muckle-Wells syndrome: marked improvement of renal function and reduction of proteinuria after therapy with human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody canakinumab. *Clin Rheumatol*. 2014;34:1311-6. doi: 10.1007/s10067-013-2481-2
77. Pazayr N, Feily A, Yaghoobi R. An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharm*. 2012;7:271-5. doi: 10.2174/157488412803305821
78. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) – a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Amer Acad Derm*. 2012;66:409-15. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.025
79. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, et al. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Bri J Dermatol*. 2009;161:1199-201. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09404.x
80. Dierselhuys MP, Frenkel J, Wulfra NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology*. 2005;44:406-8. doi: 10.1093/rheumatology/keh479
81. Schellevis MA, Stoffels M, Hoppenreijns EPAH, et al. Variable expression and treatment of PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1168-70. doi: 10.1136/ard.2009.126185
82. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2003;100:13501-6. doi: 10.1073/pnas.2135380100
83. Geusau A, Mothes-Luksch N, Nahavandi H, et al. Identification of a homozygous PSTPIP1 mutation in a patient with a PAPA-like syndrome responding to canakinumab treatment. *JAMA Dermatology*. 2013;14:209-15. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.717
84. Kono H, Chen CJ, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest*. 2010;120:1939-49. doi: 10.1172/JCI40124
85. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-41. doi: 10.1038/nature04516
86. Rock KL, Kataoka H, Lai J-J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:13-23. doi: 10.1038/nrheum.2012/143
87. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908
88. Wechalekar MD, Vinik O, Moi JUY. The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including Cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors. *J Rheumatol*. 2014;92 (Suppl):15-25. doi: 10.3899/jrheum.140458
89. Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov E. Canakinumab in patients with chronic tophaceous gout, resistant to current treatment options. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):541. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3451
90. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51:428-31 [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1 β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):428-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1255
91. Bardin T. Canakinumab for the patient with difficult-to-treat gouty arthritis: review of the clinical evidence. *Joint Bone Spain*. 2015;82:eS9-19. doi: 10.1016/S1297-319X(15)30003-8
92. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011;124:155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012
93. Neogi T. Gout. *N Engl J Med*. 2011;64:443-52. doi: 10.1056/NEJMcip1001124
94. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377:2138-49. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4
95. Negrovic PA. Is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum*. 2014;66:1405-13. doi: 10.1002/art.38615
96. Maria ATJ, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (ASD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmune Rev*. 2014;13:1149-59. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.032
97. 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;201:1479-86. doi: 10.1084/jem.20050473
98. Choi JH, Suh CH, Lee YM, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2003;30:2422-7.
99. Kotter I, Wacker A, Koch S, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:189-97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.002
100. Никишина ИП, Каледя МИ. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53:84-93 [Nikishina IP, Kaleda MI. Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53:84-93 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-84-93
101. Tarp S, Amariljo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology*. 2015. doi: 10.1093/rheumatology/kev382. [Epub ahead of print].
102. Kalliolias GD, Liossis SN. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17:349-59. doi: 10.1517/13543784.17.3.349

103. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:302-8. doi: 10.1136/ard.2007.076034
104. Bruck N, Suttorp M, Kabus M, et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol.* 2011;17:23-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e318205092d
105. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R91. doi: 10.1186/ar3366
106. Lo Gullo ACA, Pipitone N, Macchioni P, et al. Canakinumab in a case of Adult onset Still's disease: efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine.* 2014;81:376-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.011
107. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1794-803. doi: 10.1002/art.21061
108. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:822-6. doi: 10.1002/acr.21901
109. Kahn P, Cron RQ. Higher-dose anakinra is effective in a case of medically refractory macrophage activation syndrome. *J Rheumatol.* 2013;40:743-4. doi: 10.3899/jrheum.121098
110. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, et al. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:842-3. doi: 10.1136/ard.2006.066381
111. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:201-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004
112. Lahiri M, Teng GG. A case of refractory adult-onset Still's disease treated with anakinra. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:e36-41. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01474.x
113. Loh NK, Lucas M, Fernandez S, Prentice D. Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra. *Intern Med J.* 2012;42:1358-62. doi: 10.1111/imj.12002
114. 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;69:466-7. doi: 10.1136/ard.2009.108068
115. Petryna O, Cush J, Efthimiou P. IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:2056-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201409
116. Nordstrom D, Knight A, Luukkainen R, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol.* 2012;39:2008-11. doi: 10.3899/jrheum.111549
117. Hong D, Yang Z, Han S, et al. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Design Dev Ther.* 2014;8:2345-57.
118. De Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:137-48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.001
119. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:37-44. doi: 10.1097/00005792-200101000-00004
120. De Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clin Translat Allerg.* 2014;4:41. doi: 10.1186/2045-7022-4-41
121. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy.* 2013;68:562-8. doi: 10.1111/all.12129
122. Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M, et al. Dysfunctional inflammasome in Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1304-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep222
123. De Koning HD, Schalkwijk J, Stoffels M. The role of interleukin-1 beta in the pathophysiology of Schnitzler's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:187. doi: 10.1186/s13075-015-0696-0
124. Krause K, Weller K, Stefaniak R, et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy.* 2012;67:943-50. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02843.x
125. De Koning HD, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1634-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202192
126. Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2010;29:567-71. doi: 10.1007/s10067-010-1375-9
127. Schuster C, Kranke B, Aberer E, et al. Schnitzler syndrome: response to anakinra in two cases and a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2009;48:1190-4. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04151.x
128. Ryan JG, de Koning HD, Beck LA, et al. IL-1 blockade in Schnitzler syndrome: ex vivo findings correlate with clinical remission. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:260-2. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.021
129. De Koning HD, Bodar EJ, Simon A, et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:542-4. doi: 10.1136/ard.2005.045245
130. Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernandez-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2226-7. doi: 10.1002/art.21101
131. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, et al. New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11:687-98. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.026
132. Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K. Production of TNF- α and IL-1 in active Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1990;17:1428-9.
133. Pay S, Erdem H, Pekel A, et al. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behcet's disease. Does interleukin-1 β play a major role in Behcet's synovitis? *Rheumatol Int.* 2006;26:608-13. doi: 10.1007/s00296-005-0040-0
134. Castrichini M, Lazzerini PE, Gamberucci A, et al. The purinergic P2 $\times$ 7 receptor is expressed on monocytes in Behcet's disease and is modulated by TNF- α . *Eur J Immunol.* 2014;44:227-38. doi: 10.1002/eji.201343353
135. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behcet's disease: a case series. *Clin Rheumatol.* 2015 Jul;34(7):1293-301. doi: 10.1007/s10067-013-2443-8. Epub 2013 Dec 5.
136. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Efficacy of anakinra in refractory Behcet's disease sacroiliitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;324 (Suppl 8):S171.
137. 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;29:209-10. doi: 10.1007/s10067-009-1279-8
138. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, et al. Resistant Behcet disease responsive to anakinra. *Ann Int Med.* 2008;149:284-6. doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00018
139. Emmi G, Silvestri E, Cameli AM, et al. Anakinra for resistant Behcet uveitis: why not? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(Suppl 77):S152-3.
140. Cantarini L, Lopalco G, Caso F, et al. Effectiveness and tuberculosis-related safety profile of interleukin-1 blocking agents in the management of Behcet's disease. *Autoimm Rev.* 2015;14:1-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.008

141. Vitale A, Rigante D, Caso F, et al. Inhibition of interleukin-1 by canakinumab as a successful mono-drug strategy for the treatment of refractory Behcet's disease: a case series. *Dermatology*. 2014;228:211-4. doi: 10.1159/000358125
142. Cantarini L, Vitale A, Borri M, et al. Successful use of canakinumab in a patient with resistant Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(Suppl 72):S115.
143. Güllü A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:563-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-155143
144. Mansouri B, Richards L, Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1 β inhibitor gevokizumab. *Br J Dermatol*. 2015;173:239-41. doi: 10.1111/bjd.13614
145. Wendling D, Prati C, Aubin F. Anakinra treatment of SAPHO syndrome: short-term results of an open study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1098-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200743
146. Rech J, Manger B, Lang B, et al. Adult-onset Still's disease and chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a hitherto undescribed manifestation of autoinflammation. *Rheumatol Int*. 2012;32:1827-9. doi: 10.1007/s00296-011-2020-x
147. Wu Y, Li H, Jiang Z, Lai Y. The interleukin-1 family: a key regulator in the pathogenesis of psoriasis. *Austin J Clin Immunol*. 2014;5:1023.
148. Ariza M-E, Williams MV, Wong HK. Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin Immunol*. 2013;146:131-9. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.004
149. Anderson KS, Petersson S, Wong J, et al. Elevation of serum epidermal growth factor and interleukin 1 receptor antagonist in active psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2010;163:1085-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09990.x
150. Balato A, Schiattarella M, Lembo S, et al. Interleukin-1 family members are enhanced in psoriasis and suppressed by vitamin D and retinoic acid. *Arch Dermatol Res*. 2013;305:255-62. doi: 10.1007/s00403-013-1327-8
151. Johnston A, Xing X, Guzman AM, et al. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression. *J Immunol*. 2011;186:2613-22. doi: 10.4049/jimmunol.1003162
152. Tamilselvi E, Haripriya D, Hemamalini M, et al. Association of disease severity with IL-1 levels in methotrexate-treated psoriasis patients. *Scand J Immunol*. 2013;78:545-53. doi: 10.1111/sji.12117
153. Dungan LS, Mills KH. Caspase-1-processed IL-1 family cytokines play a vital role in driving innate IL-17. *Cytokine*. 2011;56:126-32. doi: 10.1016/j.cyto.2011.07.007
154. Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from $\gamma\delta$ T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*. 2009;31:331-41. doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.001
155. Groves RW, Mizutani H, Kieffer JD, Kupper TS. Inflammatory skin disease in transgenic mice that express high levels of interleukin 1 alpha in basal epidermis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:11874-8. doi: 10.1073/pnas.92.25.11874
156. Groves RW, Rauschmayr T, Nakamura K, et al. Inflammatory and hyperproliferative skin disease in mice that express elevated levels of the IL-1 receptor (type I) on epidermal keratinocytes. Evidence that IL-1-inducible secondary cytokines produced by keratinocytes in vivo can cause skin disease. *J Clin Invest*. 1996;98:336-44. doi: 10.1172/JCI118797
157. Shepherd J, Little MC, Nicklin MJ. Psoriasis-like cutaneous inflammation in mice lacking interleukin-1 receptor antagonist. *J Invest Dermatol*. 2004;122:665-9. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22305.x
158. Mee JB, Johnson CM, Morar N, et al. The psoriatic transcriptome closely resembles that induced by interleukin-1 in cultured keratinocytes: dominance of innate immune responses in psoriasis. *Am J Pathol*. 2007;171:32-42. doi: 10.2353/ajpath.2007.061067
159. Pontifex EK, Gerlag DM, Gogarty M, et al. Change in CD3 positive T-cell expression in psoriatic arthritis synovium correlates with change in DAS28 and magnetic resonance imaging synovitis scores following initiation of biologic therapy: a single centre, open-label study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R7. doi: 10.1186/ar3228
160. Jung N, Hellmann M, Hoheisel R, et al. An open-label pilot study of the efficacy and safety of anakinra in patients with psoriatic arthritis refractory to or intolerant of methotrexate (MTX). *Clin Rheumatol*. 2011;29:1169-73. doi: 10.1007/s10067-010-1504-5
161. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2196-204. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2196::AID-ART15>3.0.CO;2-2
162. Cohen S, Moreland BW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1062-8. doi: 10.1136/ard.2003.016014
163. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:614-24. doi: 10.1002/art.10141
164. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2009;36:1118-25. doi: 10.3899/jrheum.090074
165. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:927-34. doi: 10.1002/art.10870
166. Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology*. 2001;41:972-80. doi: 10.1093/rheumatology/41.9.972
167. Cunnane G, Madigan A, Murphy E, et al. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:62-9. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.62
168. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31:1103-11.
169. Jiang Y, Genant HK, Watt I, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1001-9. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1001::AID-ANR7>3.0.CO;2-P
170. Horai R, Saijo S, Tanioka H, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med*. 2000;191:313-20. doi: 10.1084/jem.191.2.313
171. Wood DD, Ihrie EJ, Dinarello CA, Cohen PL. Isolation of an interleukin-1-like factor from human joint effusions. *Arthritis Rheum*. 1983;26:975-83. doi: 10.1002/art.1780260806
172. Koch AE, Kunkel SL, Chensue SW, et al. Expression of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist by human rheumatoid synovial tissue macrophages. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;65:23-9. doi: 10.1016/0090-1229(92)90243-H
173. Firestein GS, Berger AE, Tracey DE, et al. IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *J Immunol*. 1992;149:1054-62.

174. Joosten LA, Helsen MM, van de Loo FA, van den Berg WB. Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice: a comparative study using anti-TNF α , anti-IL-1 α/β , and IL-1Ra. *Arthritis Rheum.* 1996;39:797-809. doi: 10.1002/art.1780390513
175. Zwerina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum.* 2004;50:277-90. doi: 10.1002/art.11487
176. Choulaki C, Papadaki G, Repa A, et al. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:257. doi: 10.1186/s13075-0775-2
177. Nam JL, Ramino S, Gaujoux-Viala C, et al. Extended report: Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:516-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577
178. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;2:CD007848. doi: 10.1002/14651858.CD007848
179. Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, et al. Efficacy and safety of the human anti-IL-1beta monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:153. doi: 10.1186/1471-2474-12-153
180. Demin I, Hamren B, Luttringer O, et al. Longitudinal model-based meta-analysis in rheumatoid arthritis: an application toward model-based drug development. *Clin Pharm Ther.* 2012;92:352-9. doi: 10.1038/clpt.2012.69
181. Orłowsky EW, Kraus VB. The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive. *J Rheumatol.* 2015;42:363-71. doi: 10.3899/jrheum.140382
182. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis RSS Download PDF Get rights and content. *Osteoarthr Cartilage.* 2015;23:22-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.002
183. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:35-44. doi: 10.1038/nrrheum.2014.162
184. Kusano K, Miyaura C, Inada M, et al. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: association of MMP induction with bone resorption. *Endocrinology.* 1998;139:1338-45. doi: 10.1210/endo.139.3.5818
185. Goldring MB, Birkhead JR, Suenet LF, et al. Interleukin-1 beta-modulated gene expression in immortalized human chondrocytes. *J Clin Invest.* 1994;94:2307-16. doi: 10.1172/JCI117595
186. Tyler JA. Articular cartilage cultured with catabolin (pig interleukin 1) synthesizes a decreased number of normal proteoglycan molecules. *Biochem J.* 1985;227:869-78. doi: 10.1042/bj2270869
187. Attur MG, Patel IR, Patel RN, et al. Autocrine production of IL-1 β by human osteoarthritis-affected cartilage and differential regulation of endogenous nitric oxide, IL-6, prostaglandin E2, and IL-8. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998;110:65-72.
188. Pelletier JP, Caron JP, Evans C, et al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1012-9. doi: 10.1002/art.1780400604
189. Fernandes J, Tardif G, Martel-Pelletier J, et al. In vivo transfer of interleukin-1 receptor antagonist gene in osteoarthritic rabbit knee joints: prevention of osteoarthritis progression. *Am J Pathol.* 1999;154:1159-69. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65368-0
190. Attur M, Wang H-Y, Kraus VB, et al. Radiographic severity of knee osteoarthritis is conditional on interleukin 1 receptor antagonist gene variations. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:856-61. doi: 10.1136/ard.2009.113043
191. Kerkhof HJ, Doherty M, Arden NK, et al. Large-scale meta-analysis of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms on risk of radiographic hip and knee osteoarthritis and severity of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2011;19:265-71. doi: 10.1016/j.joca.2010.12.003
192. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:344-52. doi: 10.1002/art.24096
193. Cohen SB, Proudman S, Kivitz AJ, et al. A randomized, double-blind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R125. doi: 10.1186/ar3430
194. Heiland GR, Aigner E, Dallos T, et al. Synovial immunopathology in haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1214-9. doi: 10.1136/ard.2009.120204
195. Latourte A, Frazier A, Briere C, et al. Interleukin-1 receptor antagonist in refractory haemochromatosis-related arthritis of the hands. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:783-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202738
196. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
197. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95. doi: 10.1056/NEJMra043430
198. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473:317-25. doi: 10.1038/nature10146
199. Skeoch S, Bruce IA. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Jul;11(7):390-400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40. Epub 2015 Mar 31.
200. Nurmohamed NT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:693-704. doi: 10.1038/nrrheum.2015.112
201. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464:1357-61. doi: 10.1038/nature08938
202. Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One.* 2010;5:e11765. doi: 10.1371/journal.pone.0011765
203. Xiao H, Lu M, Lin TY, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility. *Circulation.* 2013;128:632-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002714
204. Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation.* 2013;128:1910-3. doi: 10.1161/CIRCULATION.113.003199
205. Roubille F, Busseuil D, Shi Y. The interleukin-1 β modulator gevokizumab reduces neointimal proliferation and improves reendothelialization in a rat carotid denudation model. *Atherosclerosis.* 2014;236:277-85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.012
206. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011;162:597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012
207. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2012;126:2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
208. The Interleukin 1 genetics Consortium. Cardiometabolic effects of genetic upregulation of the interleukin 1 receptor antagonists: a Mendelian randomization analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:243-53. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00034-0

209. Rader DJ. IL-1 and atherosclerosis: a murine twist to an evolving human story. *J Clin Invest*. 2012;122:27-30. doi: 10.1172/JCI61163
210. Frangogiannis N. Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries J*. 2015;3:e41. doi: 10.15190/d.2015.33
211. Lugin J, Parapanov R, Rosenblatt-Velin N, et al. Cutting edge: IL-1 α is a crucial danger signal triggering acute myocardial inflammation during myocardial infarction. *J Immunol*. 2015;194:499-503. doi: 10.4049/jimmunol.1401948
212. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *Am J Cardiol*. 2010;105:1371-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.059
213. Abbate A, van Tassel 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;111:1394-400. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.287
214. Abbate A, Kontos MC, Abouzaki NA, et al. Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies). *Am J Cardiol*. 2015;115:288-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.003
215. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, et al. The effect of Interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36:377-4. doi: 10.1093/eurheartj/ehu272
216. Van Tassel BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*. 2014;113:321-27. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047
217. Herder C, Dalmas E, Boni-Schnetzler M, Donath MY. The IL-1 pathway in type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:551-63. doi: 10.1016/j.tem.2015.08.001
218. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nat Immunol*. 2010;11:897-904. doi: 10.1038/ni.1935
219. Herder C, Carstensen M, Ouwens DM, et al. Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:39-50. doi: 10.1111/dom.12155
220. Carstensen M, Herder C, Kivimäki M, et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes*. 2010;59:1222-7. doi: 10.2337/db09-1199
221. Patti G, Di Sciascio G, D'Ambrosio A, et al. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2002;89:372-6. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02254-8
222. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al; MORGAM Project. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010;121:2388-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901413
223. Ligthart S, Sedaghat S, Ikram MA, et al. EN-RAGE: a novel inflammatory marker for incident coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2695-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304306
224. Looker HC, Colombo M, Agakov F, et al; SUMMIT Investigators. Protein biomarkers for the prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:1363-71. doi: 10.1007/s00125-015-3535-6
225. Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2013;39:524-31. doi: 10.1016/j.diabet.2013.07.003
226. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356:1517-26. doi: 10.1056/NEJMoa065213
227. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1663-8. doi: 10.2337/dc09-0533
228. Van Asseldonk EJ, Stienstra R, Koenen TB, et al. Treatment with Anakinra improves disposition index but not insulin sensitivity in nondiabetic subjects with the metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2119-26. doi: 10.1210/jc.2010-2992
229. Van Asseldonk EJ, van Poppel PC, Ballak DB, et al. One week treatment with the IL-1 receptor antagonist anakinra leads to a sustained improvement in insulin sensitivity in insulin resistant patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol*. 2015;160:155-62. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.003
230. Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, et al. Double-blind, randomized study evaluating the glycemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1 β antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:2239-46. doi: 10.2337/dc12-1835
231. Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C, et al. Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1654-62. doi: 10.2337/dc11-2219
232. Rissanen A, Howard CP, Botha J, Thuren T; Global Investigators. Effect of anti-IL-1 β antibody (canakinumab) on insulin secretion rates in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:1088-96. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01637.x
233. Stahel M, Becker M, Graf N, Michels S. Systemic interleukin 1 β inhibition in proliferative diabetic retinopathy: A Prospective Open-Label Study Using Canakinumab. *Retina*. 2016 Feb;36(2):385-91. doi: 10.1097/IAE.0000000000000701
234. Timper K, Seelig E, Tsakiris DA, Donath MY. Safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of a specific anti-IL-1 α therapeutic antibody (MABp1) in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015 Sep-Oct;29(7):955-60. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.05.019. Epub 2015 Jun 3.
235. Herder C, Bongaerts BW, Rathmann W, et al. Association of sub-clinical inflammation with polyneuropathy in the older population: KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013;36:3663-70. doi: 10.2337/dc13-0382
236. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: newer therapeutic options. *World J Diabetes*. 2014 Oct 15;5(5):697-710. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.697
237. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011;378:1015-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60988-4
238. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? *Mediators Inflamm*. 2013;2013:413735. doi: 10.1155/2013/413735. Epub 2013 Jul 15
239. Birrell MA, Elton S. The role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of airway disease. *Pharmacol Ther*. 2011;130:364-70. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.007
240. Rogliani P, Calzetta L, Ora J, Metara MG. Canakinumab for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:15-27. doi: 10.1016/j.pupt.2015.01.005
241. Church LD, McDermott MF. Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr Opin Mol Ther*. 2009;11:81-9.
242. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999;100:2124-6. doi: 10.1161/01.CIR.100.21.2124

243. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2009;95:1502-7. doi: 10.1136/hrt.2009.168971
244. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008;117:2662-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877
245. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:619-28. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193
246. Abbate A, Canada JM, van Tassel BW, et al. Interleukin-1 blockade in rheumatoid arthritis and heart failure: A missed opportunity? *Int J Cardiol*. 2014;171:e125-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.07
247. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev*. 2008;13:245-69. doi: 10.1007/s10741-007-9067-5
248. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al. Modest increase in peak VO2 is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail*. 2012;5:579-85. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965186
249. Mann DL. Targeted anticytokine therapy and the failing heart. *Am J Cardiol*. 2005;95:9C-16C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.007
250. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51:302-12 [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51:302-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1506
251. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P. Monocytes from patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes mellitus display an increased production of interleukin (IL)-1 β via the nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family pyrin 3(NLRP3)-inflammasome activation: a possible implication for therapeutic decision in these patients. *Clin Exp Immunol*. 2015;182:35-44. doi: 10.1111/cei.12667
252. Ruscitti P, Cipriani P, Cantarini L, et al. Efficacy of inhibition of IL-1 in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes mellitus: a two case report and review of literature. *J Med Case Rep*. 2015 Jun 2;9:123. doi: 10.1186/s13256-015-0603-y
253. Crisan TO, Cleophas MCP, Oosting M, et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb 3. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206564. [Epub ahead of print].
254. Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:735-49. doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.002
255. Xiao J, Fu C, Zhang X, et al. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells. *Mol Immunol*. 2015;66:310-8. doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.250
256. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Serum uric acid is independently associated with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *J Hum Hypertens*. 2008;22:177-82. doi: 10.1038/sj.jhh.1002298
257. Daoussis D, Panoulas V, Toms T, et al. Uric acid is a strong independent predictor of renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R116. doi: 10.1186/ar2775
258. Panoulas V, Milionis HJ, Douglas KM, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1466-70. doi: 10.1093/rheumatology/kem159
259. Daoussis D, Kitas GD. Uric acid and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1354-5. doi: 10.1093/rheumatology/keq388
260. Petsch C, Araujo E, Englbrecht M, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Dec 2. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014. [Epub ahead of print].
261. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:2088-93. doi: 10.1073/pnas.1012743108
262. Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, et al. Brisighella Heart Study. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2014;32:57-64. doi: 10.1097/HJH.0b013e328365b916
263. Athyros VG, Mikhailidis DP. Uric acid, chronic kidney disease and type 2 diabetes: A cluster of vascular risk factors. *J Diabet Compl*. 2014;28:122-3. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.11.012
264. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14:164. doi: 10.1186/1471-2369-14-164
265. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, et al. Uric acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3:208-20. doi: 10.1159/000355405
266. De Bosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. *Nat Commun*. 2014;5:4642. doi: 10.1038/ncomms5642
267. Breshihan B. The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Apr;30(5 Suppl 2):17-20. doi: 10.1053/sarh.2001.23701
268. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar;55(3):523-34. doi: 10.1093/rheumatology/kev374. Epub 2015 Oct 21.
269. Dinarello CA, Simon A, Meer van der JWS. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:633-52. doi: 10.1038/nrd3800
270. Blech M, Peter D, Fischer P, et al. One target-two different binding model: structural insight into gevokizumab and canakinumab interactions to interleukin-1 β . *J Mol Biol*. 2013;425:94-111. doi: 10.1016/j.jmb.2012.09.021
271. Coleman KM, Gudjonsson JE, Stecher M. Open-label trial of MABp1, a true human monoclonal antibody targeting interleukin 1 β , for the treatment of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015;151:555-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5391
272. Shao B-Z, Xu Z-Q, Han B-Z, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*. 2015;6: article 262. doi: 10.3389/fpharm.2015.00262
273. Frenzel E, Wrenger S, Immenschuh S, et al. Acute-phase protein α 1-antitrypsin – a novel regulator of angiopoietin-like protein 4 transcription and secretion. *J Immunol*. 2014;192:5354-62. doi: 10.4049/jimmunol.1400378
274. Joosten LA, Crisan TO, Azam T, et al. α -1-anti-trypsin-Fc fusion protein ameliorates gouty arthritis by reducing release and extracellular processing of IL-1 β and by the induction of endogenous IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul 14. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206966. [Epub ahead of print].
275. Edwards NL, So A. Emerging therapies for gout. *Rheum Dis Clin N Amer*. 2014;40:375-87. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.013
276. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktarond M, Bodar E, et al. Crystals of monosodium urate monohydrate enhance lipopolysaccharide-induced release of interleukin 1 β by mononuclear cells through a caspase 1-mediated process. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:273-8. doi: 10.1136/ard.2007.082222