

# Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1)

Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>, М.Ю. Самсонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Насонов Евгений Львович, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)  
**Contacts:** Evgeny Nasonov, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

**Поступила** 18.04.2022  
**Принята** 23.05.2022

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза разделяются на две основные категории — аутоиммунные и аутовоспалительные.

В то же время в патогенезе большинства ИВЗ принимают участие как аутоиммунные, так и аутовоспалительные механизмы, сложное взаимодействие которых находит отражение в полиморфизме клинических проявлений, вариантов течения, исходов и эффективности терапии. Предполагается, что при ИВЗ гиперпродукция цитокинов семейства интерлейкина (ИЛ) 1, являющихся одним из ключевых регуляторов врожденного иммунитета, определяет «перекрест» между механизмами аутовоспаления и аутоиммунитета. В настоящее время в клинической практике для подавления патологических эффектов ИЛ-1 используется препарат анакинра, представляющий собой рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста ИЛ-1 рецептора, блокирующий сигнализацию как ИЛ-1β, так и ИЛ-1α. Анализ результатов клинического применения анакинры свидетельствует о том, что лечение данным препаратом следует рассматривать как перспективное направление фармакотерапии системных аутовоспалительных заболеваний (САВЗ) и критических состояний у детей и взрослых, связанных с развитием гипервоспаления. Представлены основные направления программы клинических исследований анакинры, включающие: определение места препарата в реализации стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) и персонализации терапии, в первую очередь у пациентов с «резистентным» (difficult-to-treat) субтипом ревматоидного артрита (РА) и коморбидной патологией, а также с тяжелыми формами микрокристаллических артритов; возможности применения анакинры для улучшения ранней диагностики САВЗ у детей и взрослых; создание Российского регистра пациентов с САВЗ, которым потенциально показано лечение анакинрой.

**Ключевые слова:** системные аутовоспалительные заболевания, интерлейкин 1, анакинра, COVID-19  
**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):280–298.

## THE ROLE OF INTERLEUKIN 1 IN THE DEVELOPMENT OF HUMAN DISEASES: FOCUS ON ANAKINRA (IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST).

Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>, Mikhail Yu. Samsonov<sup>2</sup>

According to modern concepts, human immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), depending on the prevailing mechanisms of immunopathogenesis, are divided into two main categories — autoimmune and autoinflammatory. At the same time, both autoimmune and autoinflammatory mechanisms are involved in the pathogenesis of most IMIDs, the complex interaction of which is reflected in the polymorphism of clinical manifestations, course variants, outcomes, and therapy efficacy. It is assumed that hyperproduction of cytokines of the interleukin (IL) 1 family, which is one of the key regulators of innate immunity, determines the “crossover” between the mechanisms of autoinflammation and autoimmunity in IMIDs. Anakinra is currently used in clinical practice to suppress the pathological effects of IL-1. An analysis of the results of the clinical use of Anakinra indicates that treatment with this drug should be considered as a promising direction in the pharmacotherapy of systemic autoinflammatory diseases (SAIDs) and critical conditions in children and adults associated with the development of hyperinflammation. The main directions of the Anakinra clinical research program are presented, including: determining the place of the drug in the implementation of the “Treat to Target” strategy and personalization of therapy, primarily in patients with “resistant” (difficult-to-treat) subtype of rheumatoid arthritis and comorbid pathology, as well as with severe forms of microcrystalline arthritis; the possibility of using Anakinra to improve the early diagnosis of SAIDs in children and adults; creation of the Russian register of patients with SAIDs, who are potentially indicated for treatment with Anakinra.

**Key words:** systemic autoinflammatory diseases, interleukin 1, anakinra, COVID-19

**For citation:** Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):280–298 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298

### Введение

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза разделяются на две основные категории — аутоиммунные и аутовоспалительные.

В то же время в патогенезе большинства ИВЗ принимают участие как аутоиммунные, так и аутовоспалительные механизмы, сложное взаимодействие которых находит отражение в полиморфизме клинических проявлений, вариантов течения, исходов и эффективности терапии [1–4]. В рамках иммунологического

«континуума» условно выделяют 5 субтипов аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний (табл. 1).

Предполагается, что при ИВЗ гиперпродукция цитокинов семейства интерлейкина (ИЛ) 1, являющихся одним из ключевых регуляторов врожденного иммунитета, определяет «перекрест» между механизмами аутовоспаления и аутоиммунитета [5–8]. Напомним, что наряду с ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в семейство ИЛ-1 цитокинов входят ИЛ-18, ИЛ-33, ИЛ-36 (ИЛ-36 $\alpha$ , ИЛ-36 $\beta$ , ИЛ-36 $\gamma$ , ИЛ-36Ra), ИЛ-37 и ИЛ-38, а также ИЛ-1Ra (ИЛ-1 ресептор antagonist). Эти цитокины, детальная молекулярно-биологическая характеристика и патогенетическое значение которых представлены в серии обзоров [7, 9–12], играют важную роль в дифференцировке, поляризации и функции иммунных клеток, участвующих в развитии и хронизации воспаления. Напомним, что синтез ИЛ-1 осуществляется преимущественно миелоидными клетками и индуцируется разнообразными патогенными стимулами, определяемыми как PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular patterns), взаимодействующими с мембранными Toll-подобными рецепторами (TLR) и цитоплазматическими NOD-подобными рецепторами (NLR, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor). Биологически активная форма ИЛ-1 $\beta$  образуется из крупного предшественника (про-ИЛ-1 $\beta$ ) за счет расщепления каспазой 1 (ИЛ-1 конвертирующий фермент), экспрессирующейся в процессе активации NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing

protein 3) инфламмасомы. Связывание ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  с ИЛ-1 рецептором типа I (IL-1R, type I IL-1 receptor) приводит к изменениям его конформации, что, в свою очередь, вызывает рекрутирование второй рецепторной цепи ИЛ-1RAcP (IL-1 receptor accessory protein I), необходимой для формирования функционально-активного сигнального комплекса. Другим лигандом ИЛ-1R является ИЛ-1Ra, который, блокируя связывание ИЛ-1 $\beta$  с ИЛ-1R, подавляет сигнализацию ИЛ-1, а следовательно, и его провоспалительные эффекты. ИЛ-1 $\alpha$  связывается с теми же рецепторами, что и ИЛ-1 $\beta$ , но, в отличие от последнего, существует в мембран-связанной форме, высвобождается при некрозе клеток и рассматривается как «алармин», участвующий в коммуникации между повреждением тканей и ранней фазой «стерильного» воспаления. «Провоспалительные» свойства ИЛ-1 определяются индукцией синтеза других «провоспалительных» цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6 и др.), а также самого ИЛ-1 $\beta$  (за счет механизма аутоамплификации), хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота, простагландины (ПГ)), экспрессией молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках (ЭК), стимуляцией гранулопоэза, а также участием в регуляции Th1- и Th17-типов иммунного ответа. Охарактеризованы многочисленные деструктивные и катаболические эффекты ИЛ-1: активация внеклеточных матриксных ферментов (агрегганаза, коллагеназа и др.) хондроцитами, вызывающими

**Таблица 1.** Классификация аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний [1–4]

Моногенные аутовоспалительные заболевания	Комплексные аутовоспалительные заболевания	Заболевания со «смешанным паттерном»	Полигенные аутоиммунные заболевания	Моногенные аутоиммунные заболевания
<p>Инфламмасоматии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• семейная средиземноморская лихорадка;</li> <li>• PAAND;</li> <li>• MKD/HIDS;</li> <li>• NLRP3-ассоциированное воспалительное заболевание;</li> <li>• NLRP12-ассоциированное воспалительное заболевание;</li> <li>• NLRC4-ассоциированное воспалительное заболевание;</li> <li>• NLRP1-ассоциированное воспалительное заболевание.</li> </ul> <p>Актинопатии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром PAPA;</li> <li>• синдром PFIT.</li> </ul> <p>Нарушение свертывания белка и стресс-эндоплазматического ретикулула:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром TRAPS;</li> <li>• синдром PRAAS/CANDLE.</li> </ul> <p>Другие:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром DIRA;</li> <li>• синдром DITRA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Системный ЮИА, подагра, хондрокальциноз, болезнь Стилла взрослых</li> <li>• Синдром Шницлера</li> <li>• Синдром SAPHO</li> <li>• Периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, аденит</li> <li>• Идиопатический рецидивирующий перикардит</li> <li>• Болезнь Крона</li> <li>• Язвенный колит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Болезнь Бехчета</li> <li>• Реактивный артрит</li> <li>• Псориаз</li> <li>• Псориатический артрит</li> <li>• Анкилозирующий спондилит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• Системная красная волчанка</li> <li>• Миастения гравис</li> <li>• АНЦА- васкулит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром</li> <li>• Аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, дистрофия эктодермы</li> <li>• Синдром, связанный с X-хромосомой, иммунодисрегуляторная полиэндокринопатия, энтеропатия</li> </ul>

**Примечание:** PAAND – pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis; MKD – дефицит мевалонат киназы (mevalonate kinase deficiency); HIDS – гипер-IgD синдром (hyper-IgD syndrome); PAPA – pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne; PFIT – periodic fever, immunodeficiency and thrombocytopenia; TRAPS – tumor necrosis receptor-associated periodic syndrome; PRAAS – proteasome-associated autoinflammatory syndrome; CANDLE – chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; DIRA – deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist; DITRA – deficiency of interleukin 36 receptor antagonist; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; SAPHO – synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

деструкцию хряща суставов; подавление синтеза протеогликана и образование коллагена; стимуляция дифференцировки остеокластов, вызывающих костную резорбцию, опосредуемую RANKL (receptor-activator of NFkB ligand). Наконец, гиперпродукция ИЛ-1 ассоциируется с развитием разнообразных «общих» «конституциональных» симптомов, которые определяются как восприятие болезни (sickness behavior). Стимулируя синтез ИЛ-6 и простагландинов в гипоталамусе, ИЛ-1 (наряду с другими «провоспалительными» цитокинами) участвует в индукции лихорадки, развитии «воспалительной» и «нейропатической» боли, вызывает потерю аппетита, депрессию, недомогание, социальную дезадаптацию, медленноволновой (slow-wave) сон, снижает расходование энергии и др.

Круг ИВЗ, при которых обсуждается патогенетическое значение ИЛ-1, неуклонно расширяется [7, 11, 12]. К ним в первую очередь относятся гетерогенная группа системных моногенных и полигенных (мультифакториальных) аутовоспалительных заболеваний (СABЗ) у детей и взрослых [13–18]. Подавление «провоспалительных» эффектов ИЛ-1 с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) рассматривается как перспективный подход к лечению этих заболеваний [18–22].

## Метод

**Целью** обзора является обсуждение итогов и перспектив клинического применения ингибитора ИЛ-1 анакинры при ИВЗ. При подготовке статьи мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), включавший все релевантные публикации до 16.04.2022. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями в PubMed: («Autoinflammation», или «Autoimmunity», или «Immune-Mediated Diseases», или «Systemic Autoinflammatory disease») и («Cytokines» или «Interleukin-1») и («Biologics», или «Interleukin 1 inhibitors», или «Anakinra»). Всего было идентифицировано 83 773 статьи, среди которых

6829 статей были посвящены применению анакинры при ИВЗ. Для более детального анализа результатов применения анакинры при ИВЗ было отобрано 228 публикаций.

## Применение анакинры при ИВЗ

В настоящее время в клинической практике используются 3 генно-инженерных биологических препарата (ГИБП), ингибирующих ИЛ-1, механизмы действия которых направлены на блокирование связывания ИЛ-1 с рецептором (анакинра) или эффектов самого ИЛ-1 (канакинамаб и рилонацепт) [11, 12].

Анакинра (Кинерет®; Swedish Orphan Biovitrum) представляет собой рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста ИЛ-1 рецептора, блокирующий сигнализацию как ИЛ-1β, так и ИЛ-1α [23]. У взрослых, подростков и детей в возрасте от 8 месяцев и с массой тела от 10 кг стартовая доза анакинры составляет 1–2 мг/кг/день, подкожно (п/к), максимальная доза – 8 мг/кг/день. Рекомендуемая доза для пациентов с массой тела 50 кг и выше составляет 100 мг/день в виде подкожной инъекции. Абсолютная биодоступность препарата в дозе 70 мг (п/к) – 95%, максимальная концентрация в плазме достигается через 3–7 часов (при введении препарата в дозе 1–2 мг/кг/день), а период полувыведения составляет 4–6 часов, почки являются основным органом, ответственным за выведение анакинры.

Внедрение анакинры в клиническую практику началось с 2001 года, когда препарат был зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА), а в дальнейшем – криопирин-ассоциированных периодических синдромов и синдрома DIRA (Deficiency of Interleukin 1 Receptor Antagonist), связанного с дефицитом синтеза ИЛ-1RA. С момента регистрации и по настоящее время время накапливаются данные, касающиеся применения анакинры по незарегистрированным (off label) показаниям для лечения широкого круга СABЗ и гипервоспалительных синдромов, в патогенезе которых предполагается участие аутовоспалительных механизмов [24–26] (табл. 2).

**Таблица 2.** Спектр заболеваний, при которых продемонстрирована эффективность Анакинры

Заболевания	Результаты и комментарии
<b>Моногенные аутовоспалительные заболевания</b>	
Семейная средиземноморская лихорадка	Наблюдательные исследования [27–29], РПКИ [30], метаанализ [31]; препарат «второго ряда» при неэффективности колхицина и при развитии амилоидоза [32]
Мутация гена <i>MEFV</i> (пирин)	
Наследственные аутовоспалительные синдромы (CAPS/TRAPS/MKD/HIDS)	Клинические случаи, ретроспективные исследования [29, 33–42], рекомендации [43–45]
Мутация гена <i>NLRP3</i> и др.	
Хронический небактериальный остеомиелит (CRMO/CNO)	Ретроспективное исследование, клинические случаи [46]
Синдром PAPA	Наблюдательные исследования [47–50]
Синдром PASH	Наблюдательные исследования [51, 52]
Синдром DIRA	Наблюдательные исследования [53, 54]
Синдром Блау/гранулематозный артрит	Наблюдательные исследования [55]
Дефицит мефалонат киназы/гипер-IgD синдром (MKD/HIDS)	Наблюдательные исследования [56]
Синдром Маджида (Majeed)	Наблюдательные исследования [57]
NLRP12-аутовоспалительный синдром	Наблюдательные исследования [58]
Недифференцированное системное аутовоспалительное заболевание	Ретроспективные исследования [59–61]
<b>Комплексные и «смешанные» аутовоспалительные заболевания</b>	
Системный ЮИА	РПКИ [62, 63], проспективные исследования [64–77], систематический обзор [78]
Болезнь Стилла взрослых	Открытое РКИ [79], наблюдательные, проспективные исследования [80–94], систематические обзоры [78, 95, 96]; стероид-сберегающий эффект [97]

Комплексные и «смешанные» аутовоспалительные заболевания	
Подагра	РПКИ [98, 99], наблюдательные, проспективные исследования [100–107], метаанализ [108]
Активация NLRP3-инфламмосомы кристаллами МУН	
Артрит, вызванный кристаллами кальция пирофосфата (псевдоподагра)	Наблюдательные исследования [109–116]
Артрит, вызванный кристаллами гидроксиапатита	Наблюдательные исследования [117, 118]
Анкилозирующий спондилит	Открытое наблюдательное исследование [119]
Псориатический артрит	Открытое проспективное исследование [120]
Остеоартрит	РПКИ (в/с) [121], клинические случаи [122, 123], метаанализ [124]; эффект отсутствует
Синдром Шницлера	Клинические случаи [125–134]
Болезнь Бехчета	Наблюдательные исследования [135–143]
Уртикарный васкулит	Клинические случаи [144]
Синдром Свита	Клинические случаи [145–147]
Нейтрофильный панникулит	Клинические случаи [148]
Болезнь Эрдгейма – Честера	Клинические случаи [149–157]
Синдром SAPHO	Наблюдательное исследование [158]
Синдром PFAPA	Клинические случаи [159]
Гнойный гидраденит	Наблюдательные исследования [160, 161], клинические случаи [162, 163]; отсутствие эффекта [164, 165]
Мультицентрическая болезнь Кастлемана	Клинические случаи [166–168]
Гангренозная пиодермия	Клинические случаи [169]
Полигенные аутоиммунные заболевания	
Ревматоидный артрит	РПКИ [170–176], метаанализы [177–182]; РА с сахарным диабетом 2-го типа [183, 184]
Системная красная волчанка (артрит)	Клинические случаи [185]
Первичный синдром Шегрена	РПКИ [186]; эффект отсутствует
Гигантоклеточный артериит	Клинические случаи [187]
Другие заболевания	
Идиопатический рецидивирующий перикардит	РКИ [188, 189], наблюдательные исследования [190–206], метаанализ [207]
Застойная сердечная недостаточность	РКИ [208, 209], наблюдательные исследования [210–213]
Острый инфаркт миокарда	РКИ [214–220]
Миокардит и дилатационная кардиомиопатия	Наблюдательные исследования [221–224]
Рефрактерный полисерозит	Многоцентровое исследование [225]
Заболевания	Результаты и комментарии
Гипервоспалительные синдромы	
Болезнь Kawasaki	Ретроспективное исследование, клинические наблюдения [226–238]
Вторичный синдром активации макрофагов/ГЛГ при ИВЗ	Клинические наблюдения [239–244]
COVID-19 ассоциированный гипервоспалительный синдром	РПКИ (CORIMUNO, SAVE-MORE) [245, 246], наблюдательные исследования [247–254], метаанализы [255, 256]

**Примечание:** РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; CAPS – cryopyrin-associated periodic syndrome; TRAPS – tumor necrosis receptor-associated periodic syndrome; MKD – дефицит мевалонат киназы (mevalonate kinase deficiency); HIDS – гипер-IgD синдром (hyper-IgD syndrome); CRMO – хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (chronic recurrent multifocal osteomyelitis); CNO – хронический небактериальный остеомиелит (chronic nonbacterial osteomyelitis); PAPA – Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne; PASH – Pyoderma gangrenosum, Acne and Hidradenitis Suppurativa; DIRA – Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist; NLRP12 – NLR family, pyrin domain containing protein 12; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; NLRP3 – NLR family, pyrin domain containing protein 3; МУН – моноурат натрия; SAPHO – synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis; PFAPA – periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis; РА – ревматоидный артрит; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания; COVID-19 – coronavirus disease 2019

## Обсуждение

СAB3 – гетерогенная группа наследственных (аутосомно-доминантных или аутосомно-рецессивных) моногенных и комплексных (мультифакториальных) ИВЗ, связанных с патологической «дисрегуляцией» врожденного иммунитета [19], характеризующихся характерным фенотипическим набором клинических проявлений (табл. 3). В отсутствии лечения прогрессирование SAB3 (чаще у детей) может приводить к органной недостаточности, связанной с развитием реактивного амилоидоза.

Классические моногенные SAB3 обычно развиваются в детском возрасте, но трудности ранней диагностики нередко приводят к длительной задержке в постановке диагноза. При этом у многих пациентов, которым диагноз SAB3 впервые был поставлен во взрослом возрасте, в анамнезе имели место эпизоды необъяснимой рецидивирующей лихорадки и другие клинические и лабораторные проявления воспаления. Полагают, что особенности генетической предрасположенности (соматический мозаицизм, носительство генных мутаций с низкой пенетрантностью,



гетерозиготность или сложная гомозиготность), характер сопутствующих нарушений врожденного иммунитета, коморбидная патология, факторы внешней среды являются потенциальными причинами «накопления» САВЗ у лиц взрослого возраста [13–15, 257–259]. Несмотря на постоянное совершенствование методов молекулярной диагностики моногенных САВЗ, следует принимать во внимание высокую стоимость генетического тестирования (метода секвенирования ДНК Сэнгера), клинические и экономические обоснования для проведения которого не сформулированы. Совпадения между клиническим диагнозом и результатами генетического тестирования при САВЗ варьируют в широких пределах, особенно при так называемых NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) ассоциированных САВЗ у взрослых, по спектру клинических проявлений (гранулематозный дерматит, поражение желудочно-кишечного тракта, артрит, увеит) сходных с синдромом Блау у детей и болезнью Крона [260, 261]. Несмотря на идентификацию мутаций более 60 генов (с потерей или приобретением функции), ассоциирующихся с развитием моногенных САВЗ, примерно у половины пациентов, имеющих характерные клинические проявления, мутации специфических генов не выявляются [258, 262–266] или развивающийся симптомокомплекс не соответствует критериям определенных полигенных САВЗ, в том числе болезни Стилла взрослых (БСВ) [267, 268], семейной средиземноморской лихорадки [269, 270], криопирин-ассоциированных периодических синдромов [271], болезни Шницлера [272], синдрома PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) [273] или болезни Бехчета [274]. После исключения других причин рецидивирующей лихорадки, в том

числе инфекционных и аутоиммунных болезней и злокачественных новообразований, для нозологической характеристики этих пациентов был предложен термин «неклассифицируемое САВЗ» [59]. В силу вышесказанного представляют интерес данные о возможности использования лечения анакинрой для диагностики САВЗ. R. Harrison и соавт. [59] наблюдали взрослых пациентов (средний возраст – 43,7 года), у которых в разных сочетаниях имели место рецидивирующая лихорадка, выраженная астения, разнообразие кожные проявления, мышечно-скелетные симптомы (миалгия, артралгия, артрит), перикардит и плеврит. В анамнезе случаев развития САВЗ в семьях пациентов не отмечалось; мутации генов, характерных для моногенных САВЗ (*NLRP3*, *MEFV*, *TNFRSF1A*, *NLR2/NOD2*), не выявлялись. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и глюкокортикоидов (ГК) не позволяло контролировать симптомы воспаления или сопровождалось развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Лечение анакинрой ассоциировалось с быстрой нормализацией клинического состояния пациентов, биомаркеров воспаления (концентрация С-реактивного белка), позволило снизить дозу (или отменить) БПВП и ГК. Сходные данные получены S. Garg и соавт. [60], которые наблюдали 33 пациентов детского возраста (средний возраст – 7,1 года; от 0,13 до 14,1 года) с неклассифицируемым САВЗ, у которых эмпирическое назначение анакинры (2 мг/кг/день) ассоциировалось с клиническим эффектом (у 72% пациентов), а у 36% пациентов отмечено развитие полной клинической и серологической ремиссии в течение 3 месяцев лечения.

**Таблица 3.** Системные аутовоспалительные заболевания: общая характеристика

Заболевания	Гены/белки	Тип насле- дования/ возраст	Клинические проявления						Терапия
			Лихорадка	Артралгия/ артрит	Пораже- ние кожи	Серозит	Лимфаде- нопатия	Другие	
Моногенные САВЗ									
Семейная средиземно- морская лихорадка	MEFV (16p13.3)/ пирин; GoF	АР/дети, взрослые	+	+	+	+	–	Амилоидоз	Колхицин Ингибиторы ИЛ-1 (Анакинра, канакинумаб)
Синдром TRAPS	TNFRSF1A (12p13)/ TNFRI (55 кДа); LoF	АД/дети, взрослые	+	+	–	+	–	Мигрирующие мышечные боли, отек орбит, амилоидоз	Ингибиторы ИЛ-1 (Анакинра, канакинумаб)
Синдромы FCAS			+	+	+	–	–	Конъюнктивит	Ингибиторы ИЛ-1 (Анакинра, канакинумаб)
MWS	NLRP3 (1q44)/ криопирин; GoF	АД/дети, взрослые (MWS)	+	+	+	–	–	Увеит, эписелерит, нейросенсорная туго- ухость, амилоидоз	
CINCA			+	–	+	–	–	Увеит, отек диска зрительного нерва, асептическая менинго- патия, нейросенсорная тугоухость, атрофия сетчатки, амилоидоз	
MKD			MVK (12q24)/ мевалонат киназа	АР/дети	+	+	+	–	

Заболевания	Гены/белки	Тип насле- дования/ возраст	Клинические проявления						Терапия
			Лихорадка	Артралгия/ артрит	Пораже- ние кожи	Серозит	Лимфаденопатия	Другие	
Моногенные САВЗ									
FCAS2	<i>NLRP12</i> (19Q13.42)/ <i>NLRP12</i> (monarch-1)	АД/дети	+	+	+	–	–	Миалгия, головные боли, боли в животе, нейросенсорная тугоухость	Анакинра, ингибиторы ФНО- $\alpha$ и ИЛ-6
PAPA s	<i>PSTPIP1</i> (19q24025)/CD2-антиген-связывающий белок	АД/дети, взрослые	–	+	–	–	–	Гангренозная пиодермия, тяжелые угри, абсцесс, кожи, рецидивирующие стерильные язвы	–
MWS	<i>PSTPIP1</i> (15p11,31)/липин 2 (фосфотидат фосфотазы)	АД/дети	–	–	–	–	–	Рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, дизэритропоэтическая анемия, нейтрофильный дерматоз, нарушение роста	–
DIRA	<i>IL1RN</i> (2q14.1)/ <i>IL1Ra</i> ; LoF	АД/дети	–	–	+	–	–	Неонатальная стерильная остеопения, периодический, пустулез, мультифокальный остеомиелит	Анакинра
Синдром Блау	<i>NOD2/CARD15</i> (16q12.1-13)/ <i>NOD2/CARD15</i> ; GoF	АД/дети	–	+	+	–	–	Тяжелый гранулематозный панувеит	ГК Анакинра, ингибиторы ФНО- $\alpha$
Синдром PRAAS	<i>PSMB8</i> (16p21.32)/субъединица протеосом $\beta 8$	АД/дети	+	+	+	–	+	Прогрессирующая липодистрофия, нарушение роста губ, слабость и атрофия мышц, кальцификация ганглиев, конъюнктивит, хондрит (нос, ушные раковины), асептический менингит	ГК Анакинра, ингибиторы ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , JAK
Синдром VEXAS	<i>UBA1</i> (связанный с X-хромосомой, ограничен миелиными клетками)	Взрослые	+	–	+	–	–	Хондрит ушей и носа, веночный тромбоз, миелодисплазия	Нет данных
Комплексные САВЗ									
PFAPA	–	Дети, взрослые	+	–	–	–	+	Боль в животе, головная боль, фарингит, афтозные язвы	Ингибиторы ИЛ-1
Болезнь Стилла взрослых	–	Дети (системный ЮИА), взрослые	+	+	+	+	+	–	Ингибиторы ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$
Синдром Шницлера	–	Взрослые	+	+	+	–	+	Моноклональная гаммапатия IgM (реже – IgG)	Ингибиторы ИЛ-1

**Примечание:** САВЗ – системные аутовоспалительные заболевания; АД – аутосомно-рецессивный (тип наследования); ИЛ – интерлейкин; TRAPS – tumor necrosis receptor-associated periodic syndrome; АД – аутосомно-доминантный (тип наследования); FCAS – familial cold autoinflammatory syndrome; MWS – Muckle-Wells syndrome; CINCA – chronic infantile neurological cutaneous and articular; MKD – дефицит мевалонат киназы (mevalonate kinase deficiency); ГК – глюкокортикоиды; HIDS – гипер-IgD синдром (hyper-IgD syndrome); ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли; PAPA – pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne; DIRA – deficiency of IL-1 receptor antagonist; PRAAS – proteasom-associated autoinflammatory syndrome; JAK – Янус-киназа (Janus kinase); VEXAS – vacuoles, E1 enzyme X-linked, autoinflammatory, somatic; PFAPA – periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

Таким образом, фармакологические характеристики, включающие быстрое достижение максимальной концентрации, короткий период полужизни анакинры в крови, мощное селективное блокирование связывание ИЛ-1 с ИЛ-1R, позволяющий рассматривать этот препарат как «идеальный» инструмент для терапии ex juvantibus у пациентов с подозрением на развитие САВЗ.

Следует рассмотреть применение анакинры в контексте персонификации терапии ИВЗ и гармонизации в зависимости от характера коморбидной патологии. Например, при РА, несмотря на положительную динамику воспаления суставов на фоне лечения БПВП и ГИБП, сохраняется риск развития кардиоваскулярных осложнений, являющихся основной причиной неблагоприятного

прогноза [275–277]. Среди потенциально модифицируемых факторов или коморбидных заболеваний привлекают внимание сахарный диабет 2-го типа (СД2) и резистентность к инсулину [278, 279], развитие которых связывают с гиперпродукцией ИЛ-1 [280, 281]. Несмотря на противоречивость результатов применения анакинры в общей популяции пациентов с СД2, положительное влияние на метаболические маркеры на фоне лечения этим препаратом продемонстрировано во многих исследованиях [282–285]. У пациентов с РА, страдающих СД2, на фоне лечения анакинрой отмечены более выраженное снижение уровня HbA1c%, нормализация индекса HOMA2-IR (Homeostasis Model Assessment 2 – Insulin Resistance) и глюкозагона, чем у пациентов, получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$ , при сходной клинической эффективности в отношении поражения суставов [183, 184, 286]. Другим потенциальным показанием для выбора анакинры при РА может быть развитие застойной сердечной недостаточности (ЗСН), риск которой при РА в 2 раза выше, чем в популяции, и не зависит от кардиоваскулярных факторов риска [287, 288], а блокирование ИЛ-1 оказывает благоприятное влияние на течение ЗСН [208–213]. Следует также иметь в виду, что декомпенсация ЗСН является потенциальным осложнением лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  (особенно у лиц пожилого возраста) [289] и относительным противопоказанием для назначения этих препаратов [290]. Рассматривая потенциальные «кардиологические» показания для назначения анакинры, следует принимать во внимание благоприятное влияние ингибиторов ИЛ-1 на прогрессирование атеросклероза и снижение риска осложнений после перенесенного острого инфаркта миокарда [214–219]. Другим потенциальным показанием для назначения анакинры при РА (и других ИВЗ) является развитие резистентного перикардита и плеврита [291]. Следует иметь в виду целесообразность применения анакинры у тяжелых пациентов с подагрическим артритом и другими микрокристаллическими артритами, частыми коморбидными патологиями при которых являются ЗСН, СД2 и хроническая болезнь почек [102, 292–294], затрудняющие применение стандартной терапии (НПВП, глюкокортикостероиды).

В рамках гетерогенности РА описана группа пациентов, серопозитивных по ревматоидному фактору, имеющих клинические проявления (лихорадка, серозит, уртикарный васкулит и др.) и патогенетически значимые генетические мутации генов *NLRP3* (arg325Trp), *MEFV* (Q97, R202Q), *NOD2* (c2722G>C, pGly908Arg и C2104 C>T, pArg702Trp), характерные для САВЗ [295]. Особенности течения этого субтипа РА были резистентность к терапии БПВП и ингибиторами ФНО- $\alpha$  и хороший клинический эффект на фоне лечения колхицином (ингибитор ИЛ-1) и анакинрой. Описана ассоциация РА с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом [296].

Особое внимание привлекает спектр фенотипических вариантов серонегативного РА и «перекресты» с другими ИВЗ, которые потенциально могут быть связаны с ИЛ-1 зависимыми аутовоспалительными механизмами [3]. К ним можно отнести болезнь Стилла взрослых (БСВ) (пример комплексного САВЗ) [297], палиндромный ревматизм [298–300], «полимигматический» вариант РА у пожилых людей [301–303]. Описаны «перекресты» БСВ с анкилозирующим спондилоартритом и псоратическим артритом [304], семейной средиземноморской лихорадкой [305, 306];

ассоциация БСВ с другими ИВЗ, включая болезнь Крона [307–309], саркоидоз [310, 311], синдром VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) [312–314], синдром Шнислера [315, 316], нейтрофильный уртикарный дерматоз [317, 318], а также неклассифицируемого САВЗ, миелодиспластического синдрома и синдрома VEXAS [319]. У пациентов с серонегативным РА в полости сустава могут выявляться кристаллы мочевой кислоты, которые, активируя NLRP3-инфламмасому, индуцируют синтез ИЛ-1 $\beta$  [320]. Примечательно, что при РА развитие гиперурикемии ассоциируется с активностью воспаления [321] и высоким риском кардиоваскулярных осложнений [322].

Новое показание для применения анакинры связано с лечением широкого спектра потенциально летальных гипервоспалительных синдромов, развивающихся как осложнения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (синдром активации макрофагов/гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз) и COVID-19 (coronavirus disease 2019) [323, 324]. В настоящее время участие ИЛ-1, гиперпродукция которого связана с SARS-CoV-2 индуцируемой активацией NLRP3-инфламмасы, в развитии COVID-19 ассоциированного гипервоспалительного синдрома является строго доказанным [325]. Примечательно, что *in vitro* ИЛ-1Ra отменяет синтез ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  моноцитами, инфицированными SARS-CoV-2 [326], а увеличение его концентрации в сыворотке рассматривается как сурогатный лабораторный биомаркер гиперпродукции ИЛ-1, коррелирующий с тяжестью COVID-19 [327]. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (CORIMUNO, SAVE-MORE) [245, 246], наблюдательных исследований [247–254], мета-анализов [255, 256, 328, 329], у пациентов с COVID-19 ассоциированным гипервоспалительным синдромом применение анакинры позволяет снизить летальность (на 50%) и потребность в искусственной вентиляции легких. Имеются данные о том, что раннее назначение анакинры (в среднем через 9 дней после появления симптомов COVID-19) более эффективно, чем позднее (в среднем через 15 дней) (отношение рисков (HR, hazard ration) – 0,33 против HR=0,82 соответственно), но эти различия были статистически не значимы. Наиболее высокая эффективность анакинры отмечена у пациентов с выраженным увеличением концентрации С-реактивного белка (>100 мг/Л) и растворимого плазминогенного рецептора урокиназы (>6 нг/мл<sup>-1</sup>) [246] независимо от потребности в кислородной поддержке, что нашло свое отражение в рекомендациях, касающихся лечения пациентов с COVID-19 ассоциированным гипервоспалительным синдромом [330]. Полагают, что у пациентов с высокой активностью воспаления стандартная доза анакинры может быть недостаточной для эффективной нейтрализации ИЛ-1. При внутривенном введении анакинры максимальная концентрация в плазме выше и достигается быстрее, чем при подкожном введении. Имеются данные об успешном применении высоких доз анакинры (1–10 мг/кг/день) в виде постоянных или перманентных (2 раза в день) внутривенных инфузий для лечения у пациентов гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза/синдрома активации макрофагов [331], в том числе связанных с БСВ [332–334].

Совсем недавно в сыворотках детей с критическим течением COVID-19 и мультисистемным воспалительным синдромом обнаружены нейтрализующие аутоантитела к ИЛ-1Ra [335, 336]. Примечательно, что ранее эти антитела выявлены у пациентов с IgG4-связанным

заболеванием и ассоциируются с активностью воспаления и развитием фиброза легких [337]. Однако связь между обнаружением антител и эффективностью лечения анакинрой не изучалась.

Таким образом, блокирование ИЛ-1 с использованием рекомбинантного ИЛ-1Ra анакинры следует рассматривать как перспективное направление фармакотерапии САВЗ и критических состояний у детей и взрослых, связанных с развитием гипервоспаления. Анакинра заслуживает широкого внедрения в клиническую практику в качестве жизненно необходимого и важнейшего лекарственного препарата в Российской Федерации.

Программа исследований анакинры предполагает следующие основные направления:

- Место анакинры в реализации стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) [338] и персонализации терапии, в первую очередь у пациентов с «резистентным» (difficult-to-treat) субтипом РА [339, 340] и коморбидной патологией [341], а также у пациентов с тяжелыми формами микрокристаллических артритов, осложненных коморбидностью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585–595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(11):1115–1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
- Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):222–237. doi: 10.1038/s41584-020-0377-5
- Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity.* 2013;39(6):1003–1018. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
- Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol Med.* 2014;20(Suppl 1):S43–S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60–77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60–77. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
- Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):22–30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity.* 2019;50(4):778–795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
- Migliorini P, Italiani P, Pratesi F, Puxeddu I, Boraschi D. The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102617. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102617
- Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):14–24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
- Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):612–632. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
- Betrains A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102774. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774
- Staels F, Collignon T, Betrains A, Gerbaux M, Willemsen M, Humblet-Baron S, et al. Monogenic adult-onset inborn errors of immunity. *Front Immunol.* 2021;12:753978. doi: 10.3389/fimmu.2021.753978
- Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020;109:102421. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102421
- Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):925–937. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.017
- Rood JE, Behrens EM. Inherited autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:227–249. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-030121-041528
- Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic autoinflammatory diseases: State of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6360. doi: 10.3390/ijms22126360
- Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(8):633–652. doi: 10.1038/nrd3800
- Malcova H, Milota T, Strizova Z, Cebecauerova D, Striz I, Sediva A, et al. Interleukin-1 blockade in polygenic autoinflammatory disorders: Where are we now? *Front Pharmacol.* 2021;11:619273. doi: 10.3389/fphar.2020.619273
- Calabrese L, Fiocco Z, Satoh TK, Peris K, French LE. Therapeutic potential of targeting interleukin-1 family cytokines in chronic inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol.* 2022;186(6):925–941. doi: 10.1111/bjd.20975
- Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, Cantarini L, Urban ML, Vitale A, et al. Unveiling the efficacy, safety, and tolerability of anti-interleukin-1 treatment in monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1898. doi: 10.3390/ijms20081898
- Cvetkovic RS, Keating G. Anakinra. *BioDrugs.* 2002;16(4):303–311. doi: 10.2165/00063030-200216040-00005
- Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1157. doi: 10.3389/fphar.2018.01157

### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).



25. Stefania S, Colia R, Cinzia R, Corrado A, Cantatore FP. Off-label use of anti-IL-1 drugs in rheumatic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211006584. doi: 10.1177/20587384211006584
26. Maniscalco V, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, Marrani E, Maccora I, Pagnini I, et al. The off-label use of anakinra in pediatric systemic autoinflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20959575. doi: 10.1177/1759720X20959575
27. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The use of interleukine-1 inhibitors in familial mediterranean fever patients: A narrative review. *Front Immunol*. 2020;11:971. doi: 10.3389/fimmu.2020.00971
28. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, et al.; MAILL (Maladies Auto-inflammatoires et Anti-IL-1) study Group on behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation). Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: A nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:19. doi: 10.1186/s13023-015-0228-7
29. Hentgen V, Koné-Paut I, Belot A, Galeotti C, Grateau G, Carbasse A, et al. Long-term follow-up and optimization of interleukin-1 inhibitors in the management of monogenic autoinflammatory diseases: Real-life data from the JIR cohort. *Front Pharmacol*. 2021;11:568865. doi: 10.3389/fphar.2020.568865
30. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):854-862. doi: 10.1002/art.39995
31. Yin X, Tian F, Wu B, Xu T. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD010893. doi: 10.1002/14651858.CD010893.pub4
32. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
33. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1516-1520. doi: 10.1002/art.23475
34. Grimwood C, Despert V, Jeru I, Hentgen V. On-demand treatment with anakinra: A treatment option for selected TRAPS patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1749-1751. doi: 10.1093/rheumatology/kev111
35. Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, Pugliese AL, Avallone L, Federico G, et al. Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D/periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2006;27(1):97-100. doi: 10.1007/s00296-006-0164-x
36. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2155-2158. doi: 10.1136/ard.2011.149922
37. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1855-1859. doi: 10.1093/rheumatology/kes097
38. Shendi HM, Walsh D, Edgar JD. Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):249-251. doi: 10.1007/s00296-009-1322-8
39. Campanilho-Marques R, Brogan PA. Mevalonate kinase deficiency in two sisters with therapeutic response to anakinra: Case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1681-1684. doi: 10.1007/s10067-014-2523-4
40. Vitale A, Obici L, Cattalini M, Lopalco G, Merlini G, Ricco N, et al. Biotechnological agents for patients with tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome-therapeutic outcome and predictors of response: Real-life data from the AIDA network. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:668173. doi: 10.3389/fmed.2021.668173
41. Gaggiano C, Rigante D, Hernández-Rodríguez J, Vitale A, Tarsia M, Soriano A, et al. Anakinra and canakinumab for patients with R92Q-associated autoinflammatory syndrome: A multicenter observational study from the AIDA Network. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211037178. doi: 10.1177/1759720X211037178
42. Camprubí D, Mitjavila F, Arostegui JJ, Corbella X. Efficacy of anakinra in an adult patient with recurrent pericarditis and cardiac tamponade as initial manifestations of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome due to the R92Q TNFRSF1A variant. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(4):510-514. doi: 10.1111/1756-185X.13029
43. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: A German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):17. doi: 10.1186/s12969-020-0409-3
44. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L, et al. Current therapeutic options for the main monogenic autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: Evidence-based approach and proposal of a practical guide. *Front Immunol*. 2020;11:865. doi: 10.3389/fimmu.2020.00865
45. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of auto-inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636-1644. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
46. Pardeo M, Pires Marafon D, Messina V, Garganese MC, De Benedetti F, Insalaco A. Anakinra in a cohort of children with chronic nonbacterial osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1231-1238. doi: 10.3899/jrheum.160690
47. Dierselhuys MP, Frenkel J, Wulffraat NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(3):406-408. doi: 10.1093/rheumatology/keh479
48. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1199-1201. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09404.x
49. 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 Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):409-415. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.025
50. Schellevis MA, Stoffels M, Hoppenreijns EP, Bodar E, Simon A, van der Meer JW. Variable expression and treatment of PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1168-1170. doi: 10.1136/ard.2009.126185
51. Huang J, Tsang LS, Shi W, Li J. Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa syndrome: A case report and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:856786. doi: 10.3389/fmed.2022.856786
52. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: A comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):202-210. doi: 10.1007/s12016-012-8351-x
53. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancy P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2426-2437. doi: 10.1056/NEJMoa0807865
54. Sakran W, Shalev SA, Sakran W, Shalev SA, El-Shanti H, Uziel Y, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and deficiency of interleukin-1-receptor antagonist. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):94. doi: 10.1097/INF.0b013e3182700cc1
55. Aróstegui JJ, Arnal C, Merino R, Modesto C, Antonia Carballo M, Moreno P, et al. NOD2 gene-associated pediatric granulomatous arthritis: clinical diversity, novel and recurrent mutations, and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3805-3813. doi: 10.1002/art.22966
56. Ruiz Gomez A, Couce ML, Garcia-Villoria J, Torres A, Baña Souto A, Yagüe J, et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics*. 2012;129(2):e535-e539. doi: 10.1542/peds.2010-2192

57. Herlin T, Fiirgaard B, Bjerre M, Kerndrup G, Hasle H, Bing X, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):410-413. doi: 10.1136/annrheum-dis-2012-201818
58. Jéru I, Hentgen V, Normand S, Duquesnoy P, Cochet E, Delwail A, et al. Role of interleukin-1 $\beta$  in NLRP12-associated autoinflammatory disorders and resistance to anti-interleukin-1 therapy. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):2142-2148. doi: 10.1002/art.30378
59. Harrison SR, McGonagle D, Nizam S, Jarrett S, van der Hilst J, McDermott MF, et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight.* 2016;1(6):e86336. doi: 10.1172/jci.insight.86336
60. Garg S, Wynne K, Omoyinmi E, Eleftheriou D, Brogan P. Efficacy and safety of anakinra for undifferentiated autoinflammatory diseases in children: A retrospective case review. *Rheumatol Adv Pract.* 2019;3(1):rkz004. doi: 10.1093/rap/rkz004
61. Subedi A, Schwartz D, Barron K, Kastner DL, Ombrello A. Interleukin-1 receptor antagonist is a potential treatment for undifferentiated autoinflammatory syndromes. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/interleukin-1-receptor-antagonist-is-a-potential-treatment-for-undifferentiated-autoinflammatory-syndromes/> (Accessed: 30<sup>th</sup> March 2022).
62. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol.* 2009;28(2):129-137. doi: 10.1007/s10067-008-0995-9
63. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):747-754. doi: 10.1136/ard.2010.134254
64. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201(9):1479-1486. doi: 10.1084/jem.20050473
65. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, Tassi S, Brisca G, Carta S, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1505-1515. doi: 10.1002/art.23437
66. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al.; Société Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires en Pédiatrie (SOFREMIP); Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). 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(3):302-308. doi: 10.1136/ard.2007.076034
67. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: Results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):1034-1043. doi: 10.1002/art.38296
68. Kearsley-Fleet L, Beresford MW, Davies R, De Cock D, Baildam E, Foster HE, et al. Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):94-102. doi: 10.1093/rheumatology/key262
69. Ohlsson V, Baildam E, Foster H, Jandial S, Pain C, Strike H, et al. Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):555-556. doi: 10.1093/rheumatology/ken030
70. Zeff A, Hollister R, LaFleur B, Sampath P, Soep J, McNally B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(4):161-164. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181a4f459
71. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MA, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):545-555. doi: 10.1002/art.30128
72. Pardeo M, Pires Marafon D, Insalaco A, Bracaglia C, Nicolai R, Messia V, et al. Anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis: A single-center experience. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1523-1527. doi: 10.3899/jrheum.141567
73. Woerner A, Uettwiller F, Melki I, Mouy R, Wouters C, Bader-Meunier B, et al. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: Achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD Open.* 2015;1(1):e000036. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000036
74. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M, et al. A snapshot on the on-label and off-label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: A nationwide multi-center retrospective observational study. *Front Pharmacol.* 2016;7:380. doi: 10.3389/fphar.2016.00380
75. Saccomanno B, Tibaldi J, Minoia F, Bagnasco F, Pistorio A, Guariento A, et al. Predictors of effectiveness of anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2019;46(4):416-421. doi: 10.3899/jrheum.180331
76. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, van Royen-Kerkhof A, El Idrissi A, et al. Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: Results from a five-year follow-up study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1163-1173. doi: 10.1002/art.40865
77. Giancane G, Papa R, Vastert S, Bagnasco F, Swart JF, Quartier P, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Anakinra in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: Long-term safety from the pharmacochilid registry. *J Rheumatol.* 2022;49(4):398-407. doi: 10.3899/jrheum.210563
78. Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Kullenberg T, et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 6):vi9-vi22. doi: 10.1093/rheumatology/kez350
79. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, 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(10):2008-2011. doi: 10.3899/jrheum.111549
80. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau N, Amoura Z, Sellam J, et al.; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Anakinra in adult-onset Still's disease: Long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):822-826. doi: 10.1002/acr.21901
81. Vercruysse F, Barnette T, Lazaro E, Shipley E, Lifermann F, Balageas A, et al. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):53. doi: 10.1186/s13075-019-1838-6
82. 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(3):R91. doi: 10.1186/ar3366
83. Cavalli G, Franchini S, Aiello P, Guglielmi B, Berti A, Campochario C, et al. Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(4):309-314. doi: 10.3109/03009742.2014.992949
84. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissiera E, Bartoloni E, et al. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: A multicentre retrospective observational study. *Front Pharmacol.* 2017;8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369
85. Dall'Ara F, Frassi M, Tincani A, Airò P. A retrospective study of patients with adult-onset Still's disease: Is pericarditis a possible predictor for biological disease-modifying anti-rheumatic drugs need? *Clin Rheumatol.* 2016;35(8):2117-2123. doi: 10.1007/s10067-015-3164-y

86. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset Still disease: Manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(2):91-99. doi: 10.1097/MD.0000000000000021
87. Iliou C, Papagoras C, Tsifetaki N, Voulgari PV, Drosos AA. Adult-onset Still's disease: Clinical, serological and therapeutic considerations. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):47-52.
88. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al. Société Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires en Pédiatrie (SOFREMIP); Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). 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(3):302-308. doi: 10.1136/ard.2007.076034
89. Naumann L, Feist E, Natusch A, Langen S, Krause A, Buttgerit F, et al. IL-1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):466-467. doi: 10.1136/ard.2009.108068
90. Sfriso P, Priori R, Valesini G, Rossi S, Montecucco CM, D'Ascanio A, et al. Adult-onset Still's disease: An Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1683-1689. doi: 10.1007/s10067-016-3308-8
91. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, Castañeda S, Olivé A, Riveros A, et al. Efficacy of anakinra in refractory adult-onset Still's disease: multicenter study of 41 patients and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(39):e1554. doi: 10.1097/MD.0000000000001554
92. Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini LM, et al. Long-term retention rate of anakinra in adult onset Still's disease and predictive factors for treatment response. *Front Pharmacol*. 2019;10:296. doi: 10.3389/fphar.2019.00296
93. Campochiaro C, Farina N, Tomelleri A, De Luca G, Baldissera E, Cavalli G, et al. Drug retention rates of biological agents in adult onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):1-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.09.014
94. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, Brun JG, 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(10):2008-2011. doi: 10.3899/jrheum.111549
95. Giacomelli R, Sota J, Ruscitti P, Campochiaro C, Colafrancesco S, Dagna L, et al. The treatment of adult-onset Still's disease with anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist: A systematic review of literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(1):187-195.
96. Kedor C, Tomaras S, Baeumer D, Feist E. Update on the therapy of adult-onset Still's disease with a focus on IL-1-inhibition: A systematic review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211059598. doi: 10.1177/1759720X211059598
97. Ruscitti P, Ursini F, Sota J, De Giorgio R, Cantarini L, Giacomelli R. The reduction of concomitant glucocorticoids dosage following treatment with IL-1 receptor antagonist in adult onset Still's disease. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20933133. doi: 10.1177/1759720X20933133
98. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 2. doi: 10.1093/rheumatology/key402
99. Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Sparve E, et al. A randomized, phase II study evaluating the efficacy and safety of anakinra in the treatment of gout flares. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1533-1542. doi: 10.1002/art.41699
100. Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, Neveu S, Gill G, Brunier L, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: A retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R123. doi: 10.1186/ar4303
101. Ghosh P, Cho M, Rawat G, Simkin PA, Gardner GC. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1381-1384. doi: 10.1002/acr.21989
102. Thueringer JT, Doll NK, Gertner E. Anakinra for the treatment of acute severe gout in critically ill patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):81-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.006
103. Loustau C, Rosine N, Forien M, Ottaviani S, Juge PA, Lioté F, et al. Effectiveness and safety of anakinra in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease or kidney transplantation: A multicentre, retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2018;85(6):755-760. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.015
104. Aouba A, Deshayes S, Frenzel L, Decottignies A, Pressiat C, Biennu B, et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: A case series and review of the literature. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:792173. doi: 10.1155/2015/792173
105. Saad Shaukat MH, Shabbir MA, Singh S, Torosoff M, Peredo-Wende R. Anakinra for colchicine-intolerant/colchicine-resistant acute gout flare precipitated by decompensated heart failure. *Ir J Med Sci*. 2021;190(1):129-131. doi: 10.1007/s11845-020-02322-3
106. Hassantoufighi A, Alejandro P, Collins CE, Constantinescu F, Bhargava J. Efficacy and safety of anakinra in congestive heart failure patients, including LVAD, with acute gouty arthritis: A retrospective study of 36 patients at an academic medical center. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-anakinra-in-congestive-heart-failure-patients-including-lvad-with-acute-gouty-arthritis-a-retrospective-study-of-36-patients-at-an-academic-medical-center> (Accessed 30<sup>th</sup> March 2022).
107. Sharma E, Pedersen B, Terkeltaub R. Patients prescribed anakinra for acute gout have baseline increased burden of hyperuricemia, tophi, and comorbidities, and ultimate all-cause mortality. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2019;12:1179544119890853. doi: 10.1177/1179544119890853
108. Jera Navarro S, Park H, Pou MA, Calvo-Aranda E, Diaz-Torne C. AB0643 IL-1 blockage with anakinra in gout patients. Scoping review of the published literature. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1354-1355.
109. Desmarais J, Chu CQ. Utility of anakinra in acute crystalline diseases: A retrospective study comparing a university hospital with a veterans affairs medical center. *J Rheumatol*. 2019;46(7):748-750. doi: 10.3899/jrheum.180393
110. Moltó A, Ea HK, Richette P, Bardin T, Lioté F. Efficacy of anakinra for refractory acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(6):621-623. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.01.010
111. Ottaviani S, Brunier L, Sibilia J, Maurier F, Ardizzone M, Wendling D, et al. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis: A report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2013;80(2):178-182. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.018
112. Thomas M, Forien M, Palazzo E, Dieudé P, Ottaviani S. Efficacy and tolerance of anakinra in acute calcium pyrophosphate crystal arthritis: A retrospective study of 33 cases. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):425-430. doi: 10.1007/s10067-018-4272-2
113. Doaré E, Robin F, Racapé H, Le Mélede G, Orione C, Guggenbuhl P, et al. Features and outcomes of microcrystalline arthritis treated by biologics: A retrospective study. *Rheumatol Ther*. 2021;8(3):1241-1253. doi: 10.1007/s40744-021-00335-7
114. Liew JW, Gardner GC. Use of anakinra in hospitalized patients with crystal-associated arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(10):1345-1349. doi: 10.3899/jrheum.181018
115. Cipolletta E, Di Matteo A, Scanu A, Isidori M, Di Battista J, Punzi L, et al. Biologics in the treatment of calcium pyrophosphate deposition disease: A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):1001-1007.
116. Dumusc A, Pazar Maldonado B, Benaim C, Zufferey P, Aubry-Rozier B, So A. Anakinra compared to prednisone in the treatment



- of acute CPPD crystal arthritis: A randomized controlled double-blinded pilot study. *Joint Bone Spine*. 2021;88(2):105088. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105088
117. Zufferey P, So A. A pilot study of IL-1 inhibition in acute calcific periarthritis of the shoulder. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):465-467. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202380
118. Zufferey P, Valcov R, Thomas M, Dumusc A, Forien M, So A, et al. Efficacy of anakinra in acute hydroxyapatite calcification-induced joint pain: A retrospective study of 23 cases. *Joint Bone Spine*. 2019;86(1):83-88. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.05.008
119. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: A clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1041-1045. doi: 10.1136/ard.2004.020800
120. Jung N, Hellmann M, Hoheisel R, Lehmann C, Haase I, Perniok A, 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*. 2010;29(10):1169-1173. doi: 10.1007/s10067-010-1504-5
121. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, Burch FX, Bensen WG, Conrozier T, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):344-352. doi: 10.1002/art.24096
122. Bacconier L, Jorgensen C, Fabre S. Erosive osteoarthritis of the hand: clinical experience with anakinra. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):1078-1079. doi: 10.1136/ard.2008.094284
123. Varan O, Babaoglu H, Atas N, Satis H, Salman RB, Tufan A, et al. Response to anakinra in 3 patients with erosive osteoarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(2):e52-e53. doi: 10.1097/RHU.0000000000000861
124. Meng F, Li H, Feng H, Long H, Yang Z, Li J, et al. Efficacy and safety of biologic agents for the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221080377. doi: 10.1177/1759720X221080377
125. Schuster C, Kränke B, Aberer E, Arbab E, Sturm G, Aberer W. Schnitzler syndrome: Response to anakinra in two cases and a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2009;48(11):1190-1194. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04151.x
126. Vandenhende MA, Bentaberry F, Morlat P, Bonnet F. Anakinra: An effective treatment in the Schnitzler syndrome. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):636-637. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.021
127. Sönnichsen A, Saulite I, Mangana J, Kerl K, Mehra T, Desislava I, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) for Schnitzler syndrome. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(5):436-438. doi: 10.3109/09546634.2015.1136048
128. Gouveia AI, Micaelo M, Pierdomenico F, Freitas JP. Schnitzler syndrome: A dramatic response to anakinra. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):299-302. doi: 10.1007/s13555-016-0108-7
129. Koch A, Tchernev G, Chokoeva AA, Lotti T, Wollina U. Schnitzler syndrome responding to interleukin-1 antagonist anakinra. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(Suppl 1):19-21.
130. Gran JT, Midtvedt Ø, Haug S, Aukrust P. Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra: Report of three cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(1):74-79. doi: 10.3109/03009742.2010.493894
131. Crisafulli F, Vitale A, Airò P, Grigis M, Gaggiano C, Dagna L, et al. Retention rate of IL-1 inhibitors in Schnitzler's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Jan 12. doi: 10.55563/clinexprheumatol/14hu2k
132. Néel A, Henry B, Barbarot S, Masseau A, Perrin F, Bernier C, et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: A French multicenter study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(10):1035-1041. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.031
133. Bixio R, Rossini M, Giollo A. Efficacy of interleukin-1 blockade in Schnitzler's syndrome without detectable monoclonal gammopathy: A case-based review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2973-2977. doi: 10.1007/s10067-020-05501-w
134. 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(5):567-571. doi: 10.1007/s10067-010-1375-9
135. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med*. 2008;149(4):284-286. doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00018
136. Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, Sen HN, Davis M, Novakovich E, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: A pilot open-label study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):69. doi: 10.1186/s13075-017-1222-3
137. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Di Scala G, et al. The presence of uveitis is associated with a sustained response to the interleukin (IL)-1 inhibitors anakinra and canakinumab in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):298-304. doi: 10.1080/09273948.2018.1511810
138. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis: A multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):191-197. doi: 10.1007/s10067-016-3506-4
139. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, Dinarello CA, Rigante D, Franceschini R, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: A case series. *Clin Rheumatol*. 2015;34(7):1293-1301. doi: 10.1007/s10067-013-2443-8
140. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Vitale A, Bacherini D, Vannozzi L, et al. Long-term efficacy and safety of anakinra in a patient with Behçet's disease and concomitant tuberculosis infection. *Int J Dermatol*. 2017;56(2):218-220. doi: 10.1111/ijd.13337
141. Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Amedei A, Becatti M, Fiorillo C, et al. The right place of interleukin-1 inhibitors in the treatment of Behçet's syndrome: A systematic review. *Rheumatol Int*. 2019;39(6):971-990. doi: 10.1007/s00296-019-04259-y
142. Vitale A, Rigante D, Caso F, Franceschini R, Cantarini L. Interleukin-1 blockade in neuro-Behçet's disease: A case-based reflection. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(8):1046-1049. doi: 10.1111/1756-185X.12680
143. Cantarini L, Lopalco G, Caso F, Costa L, Iannone F, Lapadula G, et al. Effectiveness and tuberculosis-related safety profile of interleukin-1 blocking agents in the management of Behçet's disease. *Autoimmun Rev*. 2015;14(1):1-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.008
144. Botsios C, Sfriso P, Punzi L, Todesco S. Non-complementaemic urticarial vasculitis: Successful treatment with the IL-1 receptor antagonist, anakinra. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(3):236-237. doi: 10.1080/03009740600938647
145. Delluc A, Limal N, Puéchal X, Francès C, Piette JC, Cacoub P. Efficacy of anakinra, an IL1 receptor antagonist, in refractory Sweet syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):278-279. doi: 10.1136/ard.2006.068254
146. Kluger N, Gil-Bistes D, Guillot B, Bessis D. Efficacy of anti-interleukin-1 receptor antagonist anakinra (Kineret®) in a case of refractory Sweet's syndrome. *Dermatology*. 2011;222(2):123-127. doi: 10.1159/000326112
147. Shahid Z, Kalayanamitra R, Patel R, Groff A, Jain R. Refractory Sweet syndrome treated with anakinra. *Cureus*. 2019;11(4):e4536. doi: 10.7759/cureus.4536
148. Lipsker D, Perrigouard C, Foubert A, Cribier B. Anakinra for difficult-to-treat neutrophilic panniculitis: IL-1 blockade as a promising treatment option for neutrophil-mediated inflammatory skin disease. *Dermatology*. 2010;220(3):264-267. doi: 10.1159/000280436
149. Aubert O, Aouba A, Deshayes S, Georgin-Lavialle S, Rieu P, Hermine O. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim – Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine*. 2013;80(2):206-207. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.005
150. Killu AM, Liang JJ, Jaffe AS. Erdheim – Chester disease with cardiac involvement successfully treated with anakinra. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):e115-e117. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.057



151. Courcou A, Vignot E, Chapurlat R. Successful treatment of Erdheim – Chester disease by interleukin-1 receptor antagonist protein. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):175-177. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.06.013
152. Darstein F, Kirschev S, Heckl S, Rahman F, Schwarting A, Schuchmann M, et al. Successful treatment of Erdheim – Chester disease with combination of interleukin-1-targeting drugs and high-dose glucocorticoids. *Intern Med J*. 2014;44(1):90-92. doi: 10.1111/imj.12329
153. Cohen PR, Kurzrock R. Anakinra-responsive lichen planus in a woman with Erdheim – Chester disease: A therapeutic enigma. *Dermatol Online J*. 2014;20(1):21241.
154. Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, D'Aliberti T, Tresoldi M, Dagna L. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim – Chester disease. *Front Immunol*. 2018;9:1233. doi: 10.3389/fimmu.2018.01233
155. Cohen-Aubart F, Maksud P, Saadoun D, Drier A, Charlotte F, Cluzel P, et al. Variability in the efficacy of the IL1 receptor antagonist anakinra for treating Erdheim – Chester disease. *Blood*. 2016;127(11):1509-1512. doi: 10.1182/blood-2015-09-672667
156. Diamond EL, Abdel-Wahab O, Durham BH, Dogan A, Ozkaya N, Brody L, et al. Anakinra as efficacious therapy for 2 cases of intracranial Erdheim – Chester disease. *Blood*. 2016;128(14):1896-1898. doi: 10.1182/blood-2016-06-725143
157. Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, D'Aliberti T, Tresoldi M, et al. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim – Chester disease. *Front Immunol*. 2018;9:1233. doi: 10.3389/fimmu.2018.01233
158. Wendling D, Prati C, Aubin F. Anakinra treatment of SAPHO syndrome: Short-term results of an open study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):1098-1100. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200743
159. Cantarini L, Vitale A, Galeazzi M, Frediani B. A case of resistant adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome responsive to anakinra. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4):593.
160. Leslie KS, Tripathi SV, Nguyen TV, Pauli M, Rosenblum MD. An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):243-251. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.044
161. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):52-59. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3903
162. Zarchi K, Dufour DN, Jemec GB. Successful treatment of severe hidradenitis suppurativa with anakinra. *JAMA Dermatol*. 2013;149(10):1192-1194. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5377
163. André R, Marescaux H, Gabay C, Pittet B, Laffitte E. Long-term therapy with anakinra in hidradenitis suppurativa in three patients. *Int J Dermatol*. 2019;58(11):e208-e209. doi: 10.1111/ijd.14596
164. van der Zee HH, Prens EP. Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa: A case report. *Dermatology*. 2013;226(2):97-100. doi: 10.1159/000343221
165. Russo V, Alihan A. Failure of anakinra in a case of severe hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(6):772-774.
166. Galeotti C, Tran TA, Franchi-Abella S, Fabre M, Pariente D, Koné-Paut I. IL-1RA agonist (anakinra) in the treatment of multifocal castleman disease: Case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(12):920-924. doi: 10.1097/MPH.0b013e31818ab31f
167. El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful treatment of Castleman's disease with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Mol Cancer Ther*. 2010;9(6):1485-1488. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0156
168. Soudet S, Fajenbaum D, Delattre C, Forestier A, Hachulla E, Hatron PY, et al. Schnitzler syndrome co-occurring with idiopathic multicentric Castleman disease that responds to anti-IL-1 therapy: A case report and clue to pathophysiology. *Curr Res Transl Med*. 2018;66(3):83-86. doi: 10.1016/j.retram.2018.06.001
169. O'Connor C, Gallagher C, Hollywood A, Paul L, O'Connell M. Anakinra for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(8):1558-1560. doi: 10.1111/ced.14809
170. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2196-2204. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2196::AID-ART15>3.0.CO;2-2
171. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, 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(3):614-624. doi: 10.1002/art.10141
172. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, 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(4):927-934. doi: 10.1002/art.10870
173. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D; European Group of Clinical Investigators. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: Extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2838-2846. doi: 10.1002/art.10578
174. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al.; 990145 Study Group. 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(9):1062-1068. doi: 10.1136/ard.2003.016014
175. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1752-1760. doi: 10.1002/art.20277
176. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1006-1012. doi: 10.1136/ard.2005.048371
177. Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004;8(18):iii-105. doi: 10.3310/hta8180
178. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: A systematic review. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1118-1125. doi: 10.3899/jrheum.090074
179. Bedaiwi MK, Almaghlouth I, Omair MA. Effectiveness and adverse effects of anakinra in treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(24):7833-7839. doi: 10.26355/eurrev\_202112\_27630
180. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. 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(3):516-528. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577
181. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007848. doi: 10.1002/14651858.CD007848.pub2
182. Nikfar S, Saiyarsarai P, Tigabu BM, Abdollahi M. Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1363-1383. doi: 10.1007/s00296-018-4041-1
183. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airo P, Battafarano N, Cantarini L, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients

- with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multi-centre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002901. doi: 10.1371/journal.pmed.1002901
184. Ruscitti P, Berardicurti O, Cipriani P, Giacomelli R; TRACK study group. Benefits of anakinra versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: Long-term findings from participants furtherly followed-up in the TRACK study, a multi-centre, open-label, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):403-406.
185. Ostendorf B, Iking-Konert C, Kurz K, Jung G, Sander O, Schneider M. Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):630-633. doi: 10.1136/ard.2004.025858
186. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjögren's syndrome — A double blind, randomised clinical trial. *PLoS One*. 2012;7(1):e30123. doi: 10.1371/journal.pone.0030123
187. Ly KH, Stirnemann J, Liozon E, Michel M, Fain O, Fauchais AL. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):76-78. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.06.004
188. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906-1912. doi: 10.1001/jama.2016.15826
189. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, Cremer PC, Mardigyan V, Maestroni S, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(9):956-964. doi: 10.1177/2047487319879534
190. Picco P, Brisca G, Traverso F, Loy A, Gattorno M, Martini A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): An unrecognized autoimmune disease? *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):264-268. doi: 10.1002/art.24174
191. Scardapane A, Brucato A, Chiarelli F, Breda L. Efficacy of an interleukin-1β receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(8):1989-1991. doi: 10.1007/s00246-012-0532-0
192. Finetti M, Insalaco A, Cantarini L, Meini A, Breda L, Alessio M, et al. Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J Pediatr*. 2014;164(6):1425-1431.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.065
193. Camacho-Lovillo M, Méndez-Santos A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Pediatr Cardiol*. 2013;34(5):1293-1294. doi: 10.1007/s00246-013-0663-y
194. Andreis A, Imazio M, Giustetto C, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Anakinra for constrictive pericarditis associated with incessant or recurrent pericarditis. *Heart*. 2020;106(20):1561-1565. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316898
195. Jain S, Thongprayoon C, Espinosa RE, Hayes SN, Klarich KW, Cooper LT, et al. Effectiveness and safety of anakinra for management of refractory pericarditis. *Am J Cardiol*. 2015;116(8):1277-1279. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.047
196. Vassilopoulos D, Lazaros G, Tsioufis C, Vasileiou P, Stefanadis C, Pectasides D. Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Int J Cardiol*. 2012;160(1):66-68. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.086
197. Lazaros G, Vasileiou P, Koutsianas C, Antonatou K, Stefanadis C, Pectasides D, et al. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2215-2217. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205990
198. Lazaros G, Vasileiou P, Danias P, Koutsianas C, Vlachopoulos C, Tousoulis D, et al. Effusive-constrictive pericarditis successfully treated with anakinra. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6):945.
199. D'Elia E, Brucato A, Pedrotti P, Valenti A, De Amici M, Fiocca L, et al. Successful treatment of subacute constrictive pericarditis with interleukin-1β receptor antagonist (anakinra). *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):294-295.
200. Cavalli G, Foppoli M, Cabrini L, Dinarello CA, Tresoldi M, Dagna L. Interleukin-1 receptor blockade rescues myocarditis-associated end-stage heart failure. *Front Immunol*. 2017;8:131. doi: 10.3389/fimmu.2017.00131
201. Schatz A, Trankle C, Yassen A, Chipko C, Rajab M, Abouzaki N, et al. Resolution of pericardial constriction with Anakinra in a patient with effusive-constrictive pericarditis secondary to rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol*. 2016;223:215-216. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.131
202. Raffener B, Botsios C, Dinarello C, Ometto F, Punzi L, Ramonda R. Adult-onset Still's disease with myocarditis successfully treated with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):100-101. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.014
203. Thallapally VK, Gupta S, Gundepalli SG, Nahas J. Use of Anakinra in steroid dependent recurrent pericarditis: A case report and review of literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(4):543-546. doi: 10.1080/20009666.2021.1933716
204. Rodríguez-González M, Ruiz-González E, Castellano-Martínez A. Anakinra as rescue therapy for steroid-dependent idiopathic recurrent pericarditis in children: Case report and literature review. *Cardiol Young*. 2019;29(2):241-243. doi: 10.1017/S1047951118002020
205. Wohlford GF, Buckley LF, Vecchié A, Kadariya D, Markley R, Trankle CR, et al. Acute effects of interleukin-1 blockade using anakinra in patients with acute pericarditis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(1):50-52. doi: 10.1097/FJC.0000000000000847
206. Dagan A, Langevitz P, Shoenfeld Y, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy; a preliminary experience in seven patients. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):627-631. doi: 10.1016/j.autrev.2019.01.005
207. Imazio M, Andreis A, Piroli F, Lazaros G, Gattorno M, Lewinter M, et al. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: A systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021;heartjnl-2020-318869. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318869
208. Van Tassell BW, Abouzaki NA, Oddi Erdle C, Carbone S, Trankle CR, Melchior RD, et al. Interleukin-1 blockade in acute decompensated heart failure: A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;67(6):544-551. doi: 10.1097/FJC.0000000000000378
209. Van Tassell BW, Canada J, Carbone S, Trankle C, Buckley L, Oddi Erdle C, et al. Interleukin-1 blockade in recently decompensated systolic heart failure: results from REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail*. 2017;10(11):e004373. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004373
210. Van Tassell BW, Trankle CR, Canada JM, Carbone S, Buckley L, Kadariya D, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11(8):e005036. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036
211. Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai G, Kontos MC, Grizzard JD, Spillman DW, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1394-1400. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.287
212. Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, Canada JM, Oddi C, Abouzaki NA, 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(2):321-327. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047
213. Saad Shaukat MH, Shabbir MA, Singh S, Torosoff M, Peredo-Wende R. Anakinra for colchicine-intolerant/colchicine-resistant

- acute gout flare precipitated by decompensated heart failure. *Ir J Med Sci.* 2021;190(1):129-131. doi: 10.1007/s11845-020-02322-3
214. Sonnino C, Christopher S, Oddi C, Toldo S, Falcao RA, Melchior RD, et al. Leukocyte activity in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with anakinra. *Mol Med.* 2014;20(1):486-489. doi: 10.2119/molmed.2014.00121
215. Canada JM, Van Tassell BW, Christopher S, Oddi C, Abouzaki NA, Gambill ML, et al. Clinical predictors of response to anakinra in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;173(3):537-539. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.023
216. Abbate A, Kontos MC, Abouzaki NA, Melchior RD, Thomas C, Van Tassell BW, 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(3):288-292. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.003
217. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, Lipinski MJ, Appleton D, Kadariya D, et al. Interleukin-1 blockade inhibits the acute inflammatory response in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014941. doi: 10.1161/JAHA.119.014941
218. Abbate A, Wohlford GF, Del Buono MG, Chiabrando JG, Markley R, Turlington J, et al. Interleukin-1 blockade with Anakinra and heart failure following ST-segment elevation myocardial infarction: results from a pooled analysis of the VCUART clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Oct 7:pva0075. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab075
219. Del Buono MG, Damonte JI, Trankle CR, Kadariya D, Carbone S, Thomas G, et al. Effect of interleukin-1 blockade with anakinra on leukocyte count in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Sci Rep.* 2022;12(1):1254. doi: 10.1038/s41598-022-05374-w
220. De Vita S, De Biasio M, Zabotti A, Morocutti G, Quartuccio L, De Marchi G, et al. Successful treatment of complicated pericarditis after myocardial infarction with interleukin-1 blocker. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(2):445-447. doi: 10.1093/rheumatology/kez307
221. Noji Y. Anakinra in fulminant myocarditis: Targeting interleukin-1 and the inflammasome formation. *Crit Care Med.* 2016;44(8):1630-1631. doi: 10.1097/CCM.0000000000001769
222. Cavalli G, Pappalardo F, Mangieri A, Dinarello CA, Dagna L, Tresoldi M. Treating life-threatening myocarditis by blocking interleukin-1. *Crit Care Med.* 2016;44(8):e751-e754. doi: 10.1097/CCM.0000000000001654
223. Bello F, Marchi A, Prisco D, Olivetto I, Emmi G. Antiarrhythmic efficacy of anakinra in a young patient with autoimmune lymphocytic myocarditis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(11):e88-e90. doi: 10.1093/rheumatology/keaa207
224. De Luca G, Campochiaro C, Dinarello CA, Dagna L, Cavalli G. Treatment of dilated cardiomyopathy with interleukin-1 inhibition. *Ann Intern Med.* 2018;169(11):819-820. doi: 10.7326/L18-0315
225. Lopalco G, Venerito V, Brucato A, Emmi G, Giacomelli R, Cauli A, et al. Anakinra effectiveness in refractory polyserositis: An Italian multicenter study. *Joint Bone Spine.* 2022;89(2):105299. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105299
226. Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, Kuipers IM, Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):2059-2061. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201658
227. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: A case report. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:26. doi: 10.1186/1546-0096-12-26
228. Sánchez-Manubens J, Gelman A, Franch N, Teodoro S, Palacios JR, Rudi N, et al. A child with resistant Kawasaki disease successfully treated with anakinra: A case report. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):102. doi: 10.1186/s12887-017-0852-6
229. Guillaume MP, Reumaux H, Dubos F. Usefulness and safety of anakinra in refractory Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysm. *Cardiol Young.* 2018;28(5):739-742. doi: 10.1017/S1047951117002864
230. Blonz G, Lacroix S, Benbrik N, Warin-Fresse K, Masseau A, Trewick D, et al. Severe late-onset Kawasaki disease successfully treated with anakinra. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(2):e42-e43. doi: 10.1097/RHU.0000000000000814
231. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, Bates O, Carbasse A, Saulnier JP, et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev.* 2018;17(8):768-774. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.024
232. Flinn AM, Gavin PJ, McMahon CJ, Oslizok P, Butler KM. Kawasaki disease — A review of treatment and outcomes in an Irish paediatric cohort 2010-14. *Ir Med J.* 2018;111(2):691.
233. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, Varela-Ortiz J, Muñoz-Ramírez M, Garrido-García M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2018;60(9):781-790. doi: 10.1111/ped.13614
234. Lind-Holst M, Hartling UB, Christensen AE. High-dose anakinra as treatment for macrophage activation syndrome caused by refractory Kawasaki disease in an infant. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):e229708. doi: 10.1136/bcr-2019-229708
235. Maggio MC, Cimaz R, Alaimo A, Comparato C, Di Lisi D, Corsello G. Kawasaki disease triggered by parvovirus infection: An atypical case report of two siblings. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):104. doi: 10.1186/s13256-019-2028-5
236. Mastrolia MV, Abbati G, Signorino C, Maccora I, Marrani E, Pagnini I, et al. Early anti IL-1 treatment replaces steroids in refractory Kawasaki disease: Clinical experience from two case reports. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211002593. doi: 10.1177/1759720X211002593
237. Gambacorta A, Buonsenso D, De Rosa G, Lazzareschi I, Gatto A, Brancato F, et al. Resolution of giant coronary aneurysms in a child with refractory Kawasaki disease treated with anakinra. *Front Pediatr.* 2020;8:195. doi: 10.3389/fped.2020.00195
238. Ferrara G, Giani T, Caparello MC, Farella C, Gamalero L, Cimaz R. Anakinra for treatment-resistant Kawasaki disease: Evidence from a literature review. *Paediatr Drugs.* 2020;22(6):645-652. doi: 10.1007/s40272-020-00421-3
239. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: A single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3329-3335. doi: 10.1007/s10067-018-4095-1
240. Phadke O, Rouster-Stevens K, Giannopoulos H, Chandrakasan S, Prahalad S. Intravenous administration of anakinra in children with macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):98. doi: 10.1186/s12969-021-00585-3
241. Eloiseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):326-334. doi: 10.1002/art.41103
242. Eloiseily EM, Weiser P, Crayne CB, Haines H, Mannion ML, Stoll ML, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):326-334. doi: 10.1002/art.41103
243. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA, Horne A, et al. Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults. *Crit Care Med.* 2022;50(5):860-872. doi: 10.1097/CCM.00000000000005361
244. Kübler L, Bittmann I, Kuipers JG. Macrophage activation syndrome triggered by active systemic lupus erythematosus: Successful treatment by interleukin-1 inhibition (anakinra). *Z Rheumatol.* 2020;79(10):1040-1045. doi: 10.1007/s00393-020-00836-w
245. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate



- pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
246. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milonidis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1752-1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z
247. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(32):18951-18953. doi: 10.1073/pnas.2009017117
248. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
249. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):561-566.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.006
250. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e325-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
251. Pontali E, Volpi S, Signori A, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1217-1225. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.024
252. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, Janssen NAF, de Nooijer AH, Netea MG, et al.; RCI-COVID-19 Study Group. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: A prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):688. doi: 10.1186/s13054-020-03364-w
253. Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, Dalekos GN, Poulakou G, Gatselis N, et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife.* 2021;10:e66125. doi: 10.7554/eLife.66125
254. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, Al-Khribash A, Al Mubaihsi S, BaTaher H, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis.* 2021;103:288-296. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.149
255. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P; International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: A systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e690-e697. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00216-2
256. Wang Y, Zhu K, Dai R, Li M, Lv X, et al. Specific interleukin-1 inhibitors, specific interleukin-6 inhibitors, and GM-CSF blockades for COVID-19 (at the edge of sepsis): A systematic review. *Front Pharmacol.* 2022;12:804250. doi: 10.3389/fphar.2021.804250
257. Muscari I, Iacoponi F, Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G, Brizi MG, et al. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):10-13. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.015
258. Gaggiano C, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Fabbiani A, Capozio G, et al. Hints for genetic and clinical differentiation of adult-onset monogenic autoinflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:3293145. doi: 10.1155/2019/3293145
259. Салугина СО, Федоров ЕС, Агафонова ЕМ. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):125-132. [Salugina SO, Fedorov ES, Agafonova EM. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: What a rheumatologist should know. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):125-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-125-132
260. Yao Q, Zhou L, Cusumano P, Bose N, Piliang M, Jayakar B, et al. A new category of autoinflammatory disease associated with NOD2 gene mutations. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R148. doi: 10.1186/ar3462
261. Yao Q, Shen M, McDonald C, Lachbawan F, Moran R, Shen B. NOD2-associated autoinflammatory disease: A large cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(10):1904-1912. doi: 10.1093/rheumatology/kev207
262. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Eurofever Project. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580
263. Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Cantarini L. The hereditary autoinflammatory disorders uncovered. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):892-900. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.001
264. Demir F, Doğan ÖA, Demirkol YK, Tekkuş KE, Canbek S, Karadağ ŞG, et al. Genetic panel screening in patients with clinically unclassified systemic autoinflammatory diseases. *Clin Rheumatol.* 2020;39(12):3733-3745. doi: 10.1007/s10067-020-05108-1
265. Yao Q, Lachbawan F, Li J. Adult autoinflammatory disease frequency and our diagnostic experience in an adult autoinflammatory clinic. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(5):633-637. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.012
266. Hua Y, Wu D, Shen M, Yu K, Zhang W, Zeng X. Phenotypes and genotypes of Chinese adult patients with systemic autoinflammatory diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):446-452. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.05.002
267. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424-430.
268. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(3):194-200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003
269. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-1885. doi: 10.1002/art.1780401023
270. Yalçinkaya F, Ozen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(4):395-398. doi: 10.1093/rheumatology/ken509
271. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):942-947. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686
272. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Ferman J, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: Diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy.* 2013;68(5):562-568. doi: 10.1111/all.12129
273. Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, Emmi G, Verrecchia E, Patisso I, et al. Diagnostic criteria for adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Front Immunol.* 2017;8:1018. doi: 10.3389/fimmu.2017.01018
274. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):338-347. doi: 10.1111/jdv.12107
275. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):



- 122-128. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(2):122-128 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
276. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szűcs G, Szekanecz Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(5):270-290. doi: 10.1038/s41584-021-00593-3
277. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: Lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):461-474. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
278. Tian Z, McLaughlin J, Verma A, Chinoy H, Heald AH. The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2021;10(2):125-131. doi: 10.1097/XCE.0000000000000244
279. Verma AK, Bhatt D, Goyal Y, Dev K, Beg MMA, Alsahli MA, et al. Association of rheumatoid arthritis with diabetic comorbidity: Correlating accelerated insulin resistance to inflammatory responses in patients. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:809-820. doi: 10.2147/JMDH.S285469
280. Baker JF, England BR, George M, Cannon G, Sauer B, Ogdie A, et al. Disease activity, cytokines, chemokines and the risk of incident diabetes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):566-572. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219140
281. Cano-Cano F, Gómez-Jaramillo L, Ramos-García P, Arroba AI, Aguilar-Diosdado M. IL-1β implications in type 1 diabetes mellitus progression: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11(5):1303. doi: 10.3390/jcm11051303
282. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Völund A, Ehlers JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1517-1526. doi: 10.1056/NEJMoa065213
283. van Asseldonk EJ, van Poppel PC, Ballak DB, Stienstra R, Netea MG, Tack CJ. 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(2):155-162. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.003
284. Moran A, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al.; AIDA Study Group. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2013;381(9881):1905-1915. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60023-9
285. van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, Vilsbøll T, Netea MG, Tack CJ. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1269-1273. doi: 10.1111/dom.12357
286. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, Greco M, Alvaro S, Vasiliki L, et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14587. doi: 10.1097/MD.00000000000014587
287. Ahlers MJ, Lowery BD, Farber-Eger E, Wang TJ, Bradham W, Ormseth MJ, et al. Heart failure risk associated with rheumatoid arthritis-related chronic inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(10):e014661. doi: 10.1161/JAHA.119.014661
288. Khalid Y, Dasu N, Shah A, Brown K, Kaell A, Levine A, et al. Incidence of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: A review of literature and meta-regression analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3745-3753. doi: 10.1002/ehf2.12947
289. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2008;156(2):336-341. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.025
290. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752
291. Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in systemic rheumatologic diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(11):142. doi: 10.1007/s11886-020-01415-w
292. Mouradjian MT, Plazak ME, Gale SE, Noel ZR, Watson K, Devabhakthuni S. Pharmacologic management of gout in patients with cardiovascular disease and heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(5):431-445. doi: 10.1007/s40256-020-00400-6
293. Ritter F, Franzeck F, Geisshardt J, Walker UA, Osthoff M. Gout arthritis during admission for decompensated heart failure – A descriptive analysis of risk factors, treatment and prognosis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:789414. doi: 10.3389/fmed.2022.789414
294. Vitale A, Cantarini L, Rigante D, Bardelli M, Galeazzi M. Anakinra treatment in patients with gout and type 2 diabetes. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):981-984. doi: 10.1007/s10067-014-2601-7
295. Savic S, Mistry A, Wilson AG, Barcenas-Morales G, Doffinger R, Emery P, et al. Autoimmune-autoinflammatory rheumatoid arthritis overlaps: A rare but potentially important subgroup of diseases. *RMD Open*. 2017;3(2):e000550. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000550
296. Walterscheid B, Nguyen J, Gadowa S, Shome G, Tarbox M, Tarbox JA. Familial cold autoinflammatory syndrome with rheumatoid arthritis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2021;34(5):603-605. doi: 10.1080/08998280.2021.1913042
297. Mitrovic S, Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: New insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med*. 2021;10(12):2633. doi: 10.3390/jcm10122633
298. Cuervo A, Sanmartí R, Ramírez J, Castellanos-Moreira R, Inciarte-Mundo J, Aróstegui JJ, et al. Palindromic rheumatism: Evidence of four subtypes of palindromic-like arthritis based in either MEFV or rheumatoid factor/ACPA status. *Joint Bone Spine*. 2021;88(6):105235. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105235
299. Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniguchi A, et al. The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):841-845. doi: 10.1007/s10067-019-04883-w
300. Cañete JD, Arostegui JJ, Queiró R, Gratacós J, Hernández MV, Larrosa M, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2784-2788. doi: 10.1002/art.22755
301. Cutolo M, Cimmino MA, Sulli A. Polymyalgia rheumatica vs late-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):93-95. doi: 10.1093/rheumatology/ken294
302. Caporali R, Montecucco C, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Maio T, Cimmino MA. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: A prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1021-1024. doi: 10.1136/ard.60.11.1021
303. Floris A, Piga M, Cauli A, Salvarani C, Mathieu A. Polymyalgia rheumatica: An autoinflammatory disorder? *RMD Open*. 2018;4(1):e000694. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000694
304. Mitrovic S, Hassold N, Kamissoko A, Rosine N, Mathian A, Mercy G, et al. Adult-onset Still's disease or systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthritis: Overlapping syndrome or phenotype shift? *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2535-2547. doi: 10.1093/rheumatology/keab726
305. Matsuoka N, Iwanaga J, Ichinose Y, Fujiyama K, Tsuboi M, Kawakami A, et al. Two elderly cases of familial mediterranean fever with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(10):1873-1877. doi: 10.1111/1756-185X.12354
306. Yago T, Asano T, Fujita Y, Migita K. Familial Mediterranean fever phenotype progression into anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis: A case report. *Fukushima J Med Sci*. 2020;66(3):160-166. doi: 10.5387/fms.2020-07

307. Rajabally MN, Watermeyer GA, Levin DA. A case of Crohn's disease complicated by adult onset Still's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):475-478. doi: 10.1016/j.crohns.2010.02.010
308. Katsanos KH, Siozopoulou V, Sigounas D, Tsianos VE, Christodoulou D, Mitsi V, et al. Adult-onset Still's disease preceding Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(3):e93-e98. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.019
309. Kono M, Oshitani N, Sawa Y, Watanabe K, Kamata N, Oiso R, et al. Crohn's disease complicated by adult-onset Still's disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(9):891-895. doi: 10.1007/s00535-002-1167-3
310. Semiz H, Kobak S. Coexistence of sarcoidosis and adult onset Still disease. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(5):e18-e20. doi: 10.1016/j.reuma.2017.04.004
311. Ganhão S, Ferreira RM, Guerra M, Furtado A, Águeda A, Mariz E, et al. Adult-onset Still's disease in a patient with a previous diagnosis of acute sarcoidosis: A rare association. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(7):e271. doi: 10.1097/RHU.0000000000001404
312. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
313. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, Willems HPI, Kwakernaak AJ, de Sevaux RGL, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in *UBA1*: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):432-439.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.014
314. Delplanque M, Aouba A, Hirsch P, Fenaux P, Graveleau J, Malard F, et al. USAID associated with myeloid neoplasm and VEXAS syndrome: Two differential diagnoses of suspected adult onset Still's disease in elderly patients. *J Clin Med*. 2021;10(23):5586. doi: 10.3390/jcm10235586
315. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 6):vi31-vi43. doi: 10.1093/rheumatology/kez448
316. Fujita Y, Asano T, Sakai A, Norikawa N, Yamamoto T, Matsumoto H, et al. A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy successfully treated with canakinumab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):257. doi: 10.1186/s12891-021-04120-z
317. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: An entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):685-690. doi: 10.1111/jdv.15984
318. Hartig I, Schroeder JO, Mrowietz U. Neutrophilic urticarial dermatosis (NUD) in probable adult-onset Still disease responding to anakinra. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):96-98. doi: 10.1097/RHU.0000000000000078
319. Oganessian A, Hakobyan Y, Terrier B, Georgin-Lavialle S, Mekinian A. Looking beyond VEXAS: Coexistence of undifferentiated systemic autoinflammatory disease and myelodysplastic syndrome. *Semin Hematol*. 2021;58(4):247-253. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.10.003
320. Petsch C, Araujo EG, Englbrecht M, Bayat S, Cavallaro A, Hueber AJ, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):663-668. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014
321. Nada D, Gaber R, Mahmoud AS, Elkhoully R, Alashkar D. Hyperuricemia among Egyptian rheumatoid arthritis patients. Is it an association or an inflammatory marker? A cross-sectional observational study. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:305-314. doi: 10.2147/OARRR.S331488
322. Chiou A, England BR, Sayles H, Thiele GM, Duryee MJ, Baker JF, et al. Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis: Associations with comorbidities, disease activity, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):950-958. doi: 10.1002/acr.23926
323. Godeau D, Petit A, Richard I, Roquelaure Y, Descatha A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health*. 2021;47(5):408-409. doi: 10.5271/sjweh.3960
324. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
325. Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):694-703. doi: 10.1038/s41577-021-00588-x
326. Ferreira AC, Soares VC, de Azevedo-Quintanilha IG, Dias SDSG, Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, et al. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov*. 2021;7(1):43. doi: 10.1038/s41420-021-00428-w
327. Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight*. 2020;5(13):e139834. doi: 10.1172/jci.insight.139834
328. Kyriakoulis KG, Kollias A, Poulakou G, Kyriakoulis IG, Trontzas IP, Charpidou A, et al. The effect of anakinra in hospitalized patients with COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(19):4462. doi: 10.3390/jcm10194462
329. Barkas F, Filippas-Ntekouan S, Kosmidou M, Liberopoulos E, Lontos A, Milonis H. Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5527-5537. doi: 10.1093/rheumatology/keab447
330. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9
331. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: The use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e358-e367. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5
332. Gilboa M, Bornstein G, Ben-Zvi I, Grossman C. Macrophage activation syndrome complicating rheumatic diseases in adults: Case-based review. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):663-669. doi: 10.1007/s00296-019-04393-7
333. Ajeganova S, De Becker A, Schots R. Efficacy of high-dose anakinra in refractory macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease: When dosage matters in overcoming secondary therapy resistance. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20974858. doi: 10.1177/1759720X20974858
334. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):276-282. doi: 10.1002/acr2.11135
335. Thurner L, Fadle N, Bewarder M, Kos I, Regitz E, Thurner B, et al. Autoantibodies against Progranulin and IL-1 receptor antagonist due to immunogenic posttranslational isoforms contribute to hyperinflammation in critically ill COVID-19. *bioRxiv*. 2021.04.23.441188. doi: 10.1101/2021.04.23.441188
336. Pfeifer J, Thurner B, Kessel C, Fadle N, Kheiroddin P, Regitz E, et al. Autoantibodies against interleukin-1 receptor antagonist in multisystem inflammatory syndrome in children: A multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(5):e329-e337. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00064-9
337. Jarrell JA, Baker MC, Perugino CA, Liu H, Bloom MS, Maehara T, et al. Neutralizing anti-IL-1 receptor antagonist autoantibodies induce inflammatory and fibrotic mediators in IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):358-368. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.002
338. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
339. Roodenrys NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological

therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001512. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001512

340. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the man-

agement of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):20-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973

341. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, Jan YJ, Weng MY, Lin YJ, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(1):e28501. doi: 10.1097/MD.00000000000028501

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

**Самсонов М.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/000-0003-2685-1623>