

Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: перспективы фармакотерапии. Обзор литературы

Е.А. Насонов^{✉1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания человека (ИВЗ) в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза разделяются на 2 основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные. В то же время в патогенезе большинства ИВЗ принимают участие и аутоиммунные, 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, являющегося одним из ключевых регуляторов врожденного иммунитета, определяет «перекрест» между механизмами аутовоспаления и аутоиммунитета. В настоящее время для подавления патологических эффектов ИЛ-1 в клинической практике используют препараты анакинры – рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста рецептора ИЛ-1, блокирующий сигнализацию как ИЛ-1 β , так и ИЛ-1 α , и канакинумаб – моноклональные антитела к ИЛ-1 β . Анализ результатов клинического применения этих препаратов свидетельствует о том, что ингибирование ИЛ-1 следует рассматривать как перспективное направление фармакотерапии системных аутовоспалительных заболеваний и критических состояний, связанных с развитием гипервоспаления, у детей и взрослых.

Ключевые слова: системные аутовоспалительные заболевания, интерлейкин-1, анакинра, канакинумаб, COVID-19

Для цитирования: Насонов Е.А. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: перспективы фармакотерапии. Обзор литературы. Терапевтический архив. 2022;94(8):999–1005. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201781

REVIEW

Role of interleukin-1 in human diseases: pharmacotherapy prospects: A review

Evgeny L. Nasonov^{✉1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

According to current concepts, human immunoinflammatory diseases (IIDs), 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 IIDs, and the complex interaction of these mechanisms is reflected in the polymorphism of clinical presentation, course variants, outcomes and therapy efficacy. It is suggested that in IIDs, overproduction of cytokines of the interleukin (IL)-1 family, which is one of the key regulators of innate immunity, determines the "crossing" between autoinflammation and autoimmunity mechanisms. Currently, anakinra, a recombinant non-glycosylated analog of the IL-1 receptor antagonist that blocks both IL-1 β and IL-1 α signaling, and canakinumab, a monoclonal antibody to IL-1 β , are used in clinical practice to inhibit the pathological effects of IL-1. Analysis of the treatment outcomes with these drugs suggests that IL-1 inhibition should be considered a promising direction of pharmacotherapy of systemic autoinflammatory diseases and critical conditions associated with hyperinflammation in children and adults.

Keywords: systemic autoinflammatory diseases, interleukin-1, anakinra, canakinumab, COVID-19

For citation: Nasonov EL. Role of interleukin-1 in human diseases: pharmacotherapy prospects: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):999–1005. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201781

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов иммунопатогенеза разделяют на аутоиммунные и аутовоспалительные, однако 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. В рамках иммунологического «континуума» условно выделяют 5 субтипов аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний: моногенные аутовоспалительные заболевания, комплексные аутовоспалительные заболевания, заболевания со «смешан-

ном паттерном», полигенные аутоиммунные заболевания, моногенные аутоиммунные заболевания [1, 2].

Предполагается, что при ИВЗ гиперпродукция цитокинов семейства интерлейкина (ИЛ)-1 определяет «перекрест» между механизмами аутовоспаления и аутоиммунитета [3–5]. Эти цитокины играют важную роль в дифференцировке, поляризации и функции иммунных клеток, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, индуцирующего острое и хроническое воспаление при ИВЗ [4, 6–8]. Провоспалительные свойства ИЛ-1 определяются индукцией синтеза других провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α – ФНО- α , ИЛ-6 и других), а также самого ИЛ-1 β (за счет механизма аутоамплификации), хемокинов,

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Насонов Евгений Львович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ **Evgeny L. Nasonov**. E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

Таблица 1. САВЗ: общая характеристика

Table 1. Systemic autoinflammatory diseases: general features

Заболевание	Тип наследования/ Возраст	Клинические проявления					Терапия	
		лихорадка	артралгия/ артрит	поражение кожи	серозит	лимфаденопатия		другие
Моногенные САВЗ								
Семейная средиземноморская лихорадка	АР/Дети, взрослые	+	+	+	+	-	Амилоидоз	Колхицин, ингибиторы ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб)
Синдром TRAPS	АД/Дети, взрослые	+	+		+	-	Мигрирующие мышечные боли, отек орбит, амилоидоз	Ингибиторы ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб)
Синдромы FCAS	АД/Дети, взрослые (MWS)	+	+	+			Конъюнктивит	Ингибиторы ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб)
MWS		+	+	+			Увеит, эписклерит, нейросенсорная тугоухость, амилоидоз	
CINCA5		+		+			Увеит, отек диска зрительного нерва, асептическая менингитопатия, нейросенсорная тугоухость, атрофия сетчатки, амилоидоз	
MKD	АР/Дети	+	+	+		+	Тошнота, диарея, боль в животе, язвы в ротовой полости и на генио-таллиях, спленомегалия, концентрация IgD > 100 ед/мл	Глюкокортико-стероиды, анакинра
FCAS2	АД/Дети	+	+	+			Миалгия, головная боль, боль в животе, нейросенсорная тугоухость	Анакинра, ингибиторы ФНО- α и ИЛ-6
PAPA5	АД/Дети, взрослые		+				Гангренозная пиодермия, тяжелая угревая сыпь, абсцесс кожи, рецидивирующие стерильные язвы	

низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксида азота и простагландинов), экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, стимуляции гранулопоэза, а, кроме того, участием в регуляции Th1 и Th17-типов иммунного ответа, многочисленными деструктивными и катаболическими эффектами, вызывающими деструкцию хряща суставов и костную резорбцию. Гиперпродукция ИЛ-1 ассоциируется с развитием разнообразных общих конституциональных симптомов, которые определяют как восприятие болезни (sickness behavior), а также участвует в индукции лихорадки, развитии «воспалительной» и «нейропатической» боли, вызывает потерю аппетита, депрессию, недомогание, социальную дезадаптацию, медленноволновой (slow-wave) сон, снижает расходование энергии и пр.

Наиболее важное патогенетическое значение ИЛ-1 имеет в развитии системных аутовоспалительных заболеваний (САВЗ), которые представляют собой гетерогенную группу наследственных (аутосомно-доминантных или аутосомно-рецессивных) моногенных и комплексных (муль-

тифакториальных) ИВЗ, связанных с патологической дисрегуляцией врожденного иммунитета и характеризующихся характерным фенотипическим набором клинических проявлений (табл. 1). В отсутствие лечения прогрессирование САВЗ (чаще у детей) может приводить к органной недостаточности, связанной с развитием реактивного амилоидоза. Классические моногенные САВЗ обычно развиваются в детском возрасте, но трудности ранней диагностики нередко приводят к длительной задержке в постановке диагноза. При этом у многих пациентов, которым диагноз САВЗ был впервые поставлен во взрослом возрасте, в анамнезе имели место эпизоды необъяснимой рецидивирующей лихорадки и другие клинические и лабораторные признаки воспаления.

Подавление провоспалительных эффектов ИЛ-1 с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) рассматривают как перспективный подход к лечению САВЗ [9–15]. В настоящее время в клинической практике используют 3 ГИБП, ингибирующих ИЛ-1, механизмы действия которых направлены на блокирование

Таблица 1. САВЗ: общая характеристика (Окончание)**Table 1. Systemic autoinflammatory diseases: general features (End)**

MWS	AP/Дети						Рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, дизэритропоэтическая анемия, нейтрофильный дерматоз, нарушение роста	
DIRA	AP/Дети			+			Неонатальная стерильная остеопения, периостит, пустулез, мультифокальный остеомиелит	Анакинра
Синдром Блау	AD/Дети		+		+		Тяжелый гранулематозный пануевит	Глюкокортикостероиды, анакинра, ингибиторы ФНО-α
Синдром PRAAS	AP/Дети	+		+		+	Прогрессирующая липодистрофия, нарушение роста губ, слабость и атрофия мышц, кальцификация ганглиев, конъюнктивит, хондрит (нос, ушные раковины), асептический менингит	Глюкокортикостероиды, анакинра, ингибиторы ИЛ-6, ФНО-α, ингибиторы янус-киназ
Синдром VEXAS	Взрослые	+				+	Хондрит ушей и носа, венозный 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-α
Синдром Шницлера	Взрослые	+		+		+	Моноклональная гаммапатия IgM (реже IgG)	Ингибиторы ИЛ-1

Примечание (здесь и в табл. 2). AP – аутосомно-рецессивный; AD – аутосомно-доминантный; TRAPS – периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО (Tumor Necrosis Receptor-Associated Periodic Syndrome); FCAS – семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome); MWS – синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome); CINCA/NOMID – хронический детский кожно-артикулярно-неврологический синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease); MKD/HIDS – синдром дефицита мевалонаткиназы/гипер-IgD-синдром (Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome/Hyper-IgD Syndrome); PAPA – пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne); DIRA – дефицит антагониста рецептора ИЛ-1 (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist); PRAAS – протеосом-ассоциированный аутовоспалительный синдром (Proteasom-Associated Autoinflammatory Syndrome); VEXAS – воспалительный синдром у взрослых, характеризующийся наличием вакуолей в миелоидных и эритроидных клетках-предшественниках и соматическими мутациями (Vacuoles, E1-enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic); PFAPA – синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis).

связывания ИЛ-1 с рецептором (анакинра) или эффектов самого ИЛ-1β (канакинумаб).

Анакинра представляет собой рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста рецептора ИЛ-1, который блокирует сигнализацию как ИЛ-1β, так и ИЛ-1α [16]. У взрослых, подростков и детей стартовая доза препарата составляет 1–2 мг/кг в день, вводится подкожно. При неэффективности назначают 3–4 мг/кг в день, максимальная доза – 8 мг/кг в день. Абсолютная биодоступность препарата в дозе 70 мг (подкожно) – 95%, максимальная концентрация в плазме достигается через 3–7 ч (при введении в дозе 1–2 мг/кг в день), а период полужизни равен 4–6 ч; клиренс осуществляется в почках.

Внедрение анакинры в клиническую практику началось с 2001 г., когда препарат был зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА), а в дальнейшем – криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes – CAPS) и синдрома DIRA (Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist), связанного с дефицитом синтеза ИЛ-1RA.

Канакинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, высокоспецифичные (не взаимодействует с ИЛ-1α и рецепторным антагонистом ИЛ-1) к ИЛ-1β [17, 18]. Эти антитела получены с использованием гибридомы от генетически модифицированных мышей, несущих ген иммуноглобулина человека.

Таблица 2. Спектр заболеваний, при которых продемонстрирована эффективность ингибиторов ИЛ-1 [10, 12–15]
Table 2. Spectrum of diseases in which IL-1 inhibitors are effective [10, 12–15]

Моногенные аутовоспалительные заболевания

- Семейная средиземноморская лихорадка (мутация гена *MEFV*, пирин)
- Наследственные аутовоспалительные синдромы – CAPS/TRAPS/MKD/HIDS (мутация гена *NLRP3* и др.)
- Хронический небактериальный остеомиелит (CRMO/CNO)
- Синдром PAPA
- Синдром PASH
- Синдром DIRA
- Синдром Блау/гранулематозный артрит
- Дефицит мевалонаткиназы/гипер-IgD-синдром (MKD/HIDS)
- Синдром Маджида
- NLRP12-аутовоспалительный синдром
- Недифференцированное САВЗ

Комплексные и «смешанные» аутовоспалительные заболевания

- Системный ЮИА
- Болезнь Стилла взрослых
- Подагра (активация NLRP3-инфламмосомы кристаллами моноурата натрия)
- Артрит, вызванный кристаллами кальция пирофосфата (псевдоподагра)
- Артрит, вызванный кристаллами гидроксиапатита
- Анкилозирующий спондилит
- Псориатический артрит
- Остеоартрит
- Синдром Шницлера
- Болезнь Бехчета
- Уртикарный васкулит
- Синдром Свита
- Нейтрофильный панникулит
- Болезнь Эрдгейма–Честера
- Синдром SAPHO
- Синдром PFAPA
- Гнойный гидраденит
- Мультицентрическая болезнь Кастлемана
- Гангренозная пиодермия

Полигенные аутоиммунные заболевания

- РА
- Системная красная волчанка (артрит)
- Первичный синдром Шегрена
- Гигантоклеточный артериит

Другие заболевания

- Идиопатический рецидивирующий перикардит
- Застойная сердечная недостаточность
- Острый инфаркт миокарда
- Миокардит и дилатационная кардиомиопатия
- Рефрактерный полисерозит

Гипервоспалительные синдромы

- Болезнь Kawasaki
- Вторичный синдром активации макрофагов/гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз при ИВЗ
- COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром

Примечание. CRMO/CNO – хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит/хронический небактериальный остеомиелит (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis/Chronic Nonbacterial Osteomyelitis); PASH – гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis); SAPHO – синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остит – аутовоспалительное заболевание, характеризующееся корреляцией нейтрофильного кожного поражения и хронического остеомиелита (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis/Osteitis); NLRP12 – цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, участвующий в регуляции воспаления (NLR family, pyrin domain containing 12).

В настоящее время канакинумаб официально разрешен для применения при CAPS, системном ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), болезни Стилла взрослых и подагрическом артрите. Примечательно, что изначально канакинумаб разрабатывали для лечения РА. Однако при анализе исследований II–III фазы установлена низкая вероятность более высокой эффективности канакинумаба по сравнению с другими ГИБП, что привело к приостановке дальнейших клинических испытаний этого препарата при РА.

С момента регистрации и по настоящее время накапливаются данные, касающиеся применения анакинры и канакинумаба для лечения широкого круга САВЗ и гипервоспалительных синдромов, в патогенезе которых предполагается участие аутовоспалительных механизмов, связанных с нарушением синтеза ИЛ-1 (табл. 2).

В контексте перспектив применения ингибиторов ИЛ-1 огромный интерес вызвали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ)

CANTOS (CANakinumab anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) по изучению эффективности терапии канакинумабом как нового подхода к вторичной профилактике кардиоваскулярных осложнений в общей популяции больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов [19, 20]. Эти данные имеют не только важное клиническое, но и фундаментальное значение, подтверждающее роль воспаления в развитии атеросклероза [21, 22].

Новое показание для применения ингибиторов ИЛ-1 связано с лечением широкого спектра потенциально летальных гипервоспалительных синдромов, развивающихся в качестве осложнений ИВЗ (синдром активации макрофагов/гемофагocитарный лимфогистиоцитоз) и COVID-19 [23, 24]. В настоящее время участие ИЛ-1, гиперпродукция которого связана с SARS-CoV-2-индуцируемой активацией NLRP3-инфламмосомы, в развитии COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома можно считать абсолютно доказанным [25]. По данным РПКИ (CORIMUNO, SAVE-MORE) [26, 27] и метаанализов [28, 29], у пациентов с COVID-19-ассоциированным гипервоспалительным синдромом применение анакинры позволяло 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) оказалось более эффективным, чем позднее назначение препарата (в среднем через 15 дней; отношение рисков – ОР 0,33 и 0,82 соответственно), но эти различия не достигли статистической значимости. Наиболее высокая эффективность анакинры зарегистрирована у пациентов с выраженным увеличением концентрации С-реактивного белка (>100 мг/л) и растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (>6 нг/мл⁻¹) [27], что нашло свое отражение в рекомендациях, касающихся лечения пациентов с COVID-19-ассоциированным гипервоспалительным синдромом [30]. Имеются данные об успешном применении высоких доз анакинры (1–10 мг/кг в день) в виде постоянных или перманентных (2 раза в день) внутривенных инфузий для лечения у пациентов синдрома активации макрофагов/гемофагocитарного лимфогистиоцитоза [31–33].

Данные, касающиеся эффективности канакинумаба при COVID-19, противоречивы. Так, по результатам одного из РПКИ ($n=454$), у пациентов, госпитализированных с тяжелым COVID-19, однократная внутривенная инфузия

канакинумаба (400–800 мг в зависимости от массы тела) не влияла на летальность, которая составила 4,9% у пациентов в группе канакинумаба и 7,2% в группе плацебо, а нежелательные лекарственные реакции зарегистрировали у 16 и 20,6% пациентов соответственно [34]. Сходные данные получены в другом РПКИ, в котором изучали эффективность канакинумаба у пациентов с COVID-19, осложненным поражением миокарда. Так, 28-дневная летальность составила 18,8% в группе плацебо, 21,4% – у пациентов, получивших инфузию канакинумаба (300 мг), и 6,7% – у больных, которым назначили 600 мг канакинумаба [35]. Однако по результатам серии открытых наблюдательных исследований [36–39] и их метаанализа [40] лечение канакинумабом ассоциируется со снижением общей летальности (ОР 0,56; $p=0,02$) и концентрации С-реактивного белка ($p<0,0003$).

Таким образом, блокирование ИЛ-1 с использованием рекомбинантного рецепторного антагониста ИЛ-1 (анакинры) или моноклонального антитела к ИЛ-1 β (канакинумаб) следует рассматривать как перспективное направление фармакотерапии САВЗ и критических состояний, связанных с развитием гипервоспаления, у детей и взрослых. Эти препараты соответствуют критериям жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и заслуживают широкого внедрения в клиническую практику.

Раскрытие интересов. Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

Disclosure of interest. The author confirms that he receives fees for consulting services in the field of scientific and pedagogical activity (educational services, scientific articles, participation in expert councils, participation in research, etc.).

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания
 ИЛ – интерлейкин
 ОР – отношение рисков
 РА – ревматоидный артрит
 РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
 САВЗ – системные аутовоспалительные заболевания
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
 CAPS – криопирин-ассоциированный периодический синдром (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome)
 CINCA/NOMID – хронический рецидивирующий кожно-артикулярно-неврологический синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular/ Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease)
 CRMO/CNO – хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит/хронический небактериальный остеомиелит (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis/Chronic Nonbacterial Osteomyelitis)
 DIRA – дефицит антагониста рецептора ИЛ-1 (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist)
 FCAS – семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)

MKD/HIDS – синдром дефицита мевалонаткиназы/гипер-IgD-синдром (Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome/Hyper-IgD Syndrome)
 MWS – синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome)
 NLRP12 – цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, участвующий в регуляции воспаления (NLR family, pyrin domain containing 12)
 PAPA – пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне (Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne)
 PASH – гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis)
 PFAPA – синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis)
 PRAAS – протеосом-ассоциированный аутовоспалительный синдром (Proteasom-Associated Autoinflammatory Syndrome)
 SAPHO – синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остит (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis/Osteitis)
 TRAPS – периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО (Tumor Necrosis Receptor-Associated Periodic Syndrome)
 VEXAS – воспалительный синдром у взрослых, характеризующийся наличием вакуолей в миелоидных и эритроидных клетках-предшественниках и соматическими мутациями (Vacuoles, E1-enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. DOI:10.1371/journal.pmed.0030297
2. Szekecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-95. DOI:10.1038/s41584-021-00652-9
3. Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Molecular Med.* 2014;20(Suppl. 1):S43-58. DOI:10.2119/molmed.2014.00232
4. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. 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. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-60-77
5. Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):22-30. DOI:10.1016/j.autrev.2012.07.018
6. Migliorini P, Italiani P, Pratesi F, et al. The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102617. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102617
7. 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
8. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):612-32. DOI:10.1038/s41584-019-0277-8
9. 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):633-52. DOI:10.1038/nrd3800
10. Malcova H, Milota T, Strizova Z, et al. Interleukin-1 Blockade in Polygenic Autoinflammatory Disorders: Where Are We now? *Front Pharmacol.* 2021;11:619273. DOI:10.3389/fphar.2020.619273
11. Calabrese L, Fiocco Z, Satoh TK, et al. Therapeutic potential of targeting interleukin-1 family cytokines in chronic inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol.* 2022;186(6):925-41. DOI:10.1111/bjd.20975
12. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, 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
13. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1157. DOI:10.3389/fphar.2018.01157. Erratum in: *Front Pharmacol.* 2019;10:148.
14. Stefania S, Colia R, Cinzia R, et al. Off-label use of anti-IL-1 drugs in rheumatic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211006584. DOI:10.1177/20587384211006584
15. Maniscalco V, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, et al. The off-label use of anakinra in pediatric systemic autoinflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20959575. DOI:10.1177/1759720X20959575
16. CvetkovicRS, KeatingG. Anakinra. *BioDrugs.* 2002;16(4):303-11; discussion 313-4. DOI:10.2165/00063030-200216040-00005
17. Gram H. Preclinical characterization and clinical development of ILARIS(®) (canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Opin Chem Biol.* 2016;32:1-9. DOI:10.1016/j.cbpa.2015.12.003
18. Gram H. The long and winding road in pharmaceutical development of canakinumab from rare genetic autoinflammatory syndromes to myocardial infarction and cancer. *Pharmacol Res.* 2020;154:104139. DOI:10.1016/j.phrs.2019.01.023
19. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/NEJMoa1707914
20. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10118):319-28. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32814-3
21. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):4-12 [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(5):4-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189054-12
22. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):589-610. DOI:10.1038/s41573-021-00198-1
23. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
24. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73. DOI:10.1056/NEJMra2026131
25. 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
26. 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
27. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milonis H, 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):1752-60. DOI:10.1038/s41591-021-01499-z
28. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, et al.; 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):e690-7. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00216-2
29. Kyriakoulis KG, Kollias A, Poulakou G, 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
30. van de Veerndonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(1):39-50. DOI:10.1038/s41591-021-01643-9
31. 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):663-9. DOI:10.1007/s00296-019-04393-7
32. 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
33. 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):276-82. DOI:10.1002/acr2.11135
34. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, et al. Effect of Canakinumab vs Placebo on Survival Without Invasive Mechanical Ventilation in Patients Hospitalized With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(3):230-9. DOI:10.1001/jama.2021.9508
35. Cremer PC, Sheng CC, Sahoo D, et al. Double-blind randomized proof-of-concept trial of canakinumab in patients with COVID-19 associated cardiac injury and heightened inflammation. *Eur Heart J Open.* 2021;1(1):oeab002. DOI:10.1093/ehjopen/oeab002

36. Generali D, Bosio G, Malberti F, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: A prospective case-control study. *Int J Infect Dis.* 2021;104:433-40. DOI:10.1016/j.ijid.2020.12.073
37. Katia F, Myriam DP, Ucciferri C, et al. Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(2):399-405. DOI:10.1002/iid3.400
38. Mastroianni A, Greco S, Chidichimo L, et al. Early use of canakinumab to prevent mechanical ventilation in select COVID-19 patients: A retrospective, observational analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211059675. DOI:10.1177/20587384211059675
39. Potalivo A, Montomoli J, Facondini F, et al. Sixty-Day Mortality Among 520 Italian Hospitalized COVID-19 Patients According to the Adopted Ventilatory Strategy in the Context of an Integrated Multidisciplinary Clinical Organization: A Population-Based Cohort Study. *Clin Epidemiol.* 2020;12:1421-31. DOI:10.2147/CLEP.S278709
40. Ao G, Wang Y, Li A, et al. The effect of canakinumab on clinical outcomes in patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Infect.* 2022;84(6):834-72. DOI:10.1016/j.jinf.2022.03.011

Статья поступила в редакцию/The article received: 11.05.2022



OMNIDOCTOR.RU