

Применение ингибитора интерлейкина 1 у пациентки с атипичным течением периодической болезни

Елисеев М.С.¹, Желябина О.В.¹, Новикова А.М.¹, Чикина М.Н.¹,
Курбанмагомедов М.К.¹, Урумова М.М.¹, Николаева Е.В.¹, Салугина С.О.¹,
Федоров Е.С.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}, Лиля А.М.^{1,3}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В статье представлено наблюдение периодической болезни (ПБ) у пациентки 35 лет, не имевшей наследственных и доказанных генетических факторов заболевания, которое характеризовалось атипичным течением с переменными по продолжительности и частоте приступами выраженной боли в животе и фебрильной лихорадки, повышением острофазовых показателей и неэффективностью приема колхицина. Дифференциальная диагностика проводилась с широким кругом состояний, сопровождающихся лихорадкой. В качестве диагностического маркера для подтверждения диагноза ПБ были использованы ежедневные подкожные инъекции ингибитора интерлейкина 1 (иИЛ1) в дозе 100 мг. В результате терапии были достигнуты быстрое, в течение нескольких часов после введения, купирование текущего приступа болезни, нормализация сыровоточного уровня СРБ, в дальнейшем — полный контроль над заболеванием (отсутствие рецидивов). Наше наблюдение показывает, что положительный ответ на терапию иИЛ1 может служить диагностическим маркером ПБ.

Ключевые слова: периодическая болезнь; ингибитор интерлейкина 1; колхицин; диагностика; лечение.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Новикова АМ и др. Применение ингибитора интерлейкина 1 у пациентки с атипичным течением периодической болезни. Современная ревматология. 2021;15(3):81–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-81-85

The use of an interleukin 1 inhibitor in a patient with atypical course of periodic fever

Eliseev M.S.¹, Zhelyabina O.V.¹, Novikova A.M.¹, Chikina M.N.¹,
Kurbanmagomedov M.K.¹, Urumova M.M.¹, Nikolaeva E.V.¹, Salugina S.O.¹,
Fedorov E.S.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³Department of rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia;

³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The article presents a case of periodic fever (PF) in a 35-year-old patient, who did not have hereditary and proven genetic factors of the disease, which was characterized by an atypical course with variable in duration and frequency severe abdominal pain and febrile fever attacks, increased acute phase reactants and ineffectiveness of colchicine intake. Differential diagnosis with a wide range of febrile conditions was performed. Daily subcutaneous therapy of interleukin 1 inhibitor (iIL1) at a dose of 100 mg was used as a diagnostic marker to confirm the diagnosis of PF. As a result of the therapy, a rapid (within a few hours after injection) relief of the current attack of the disease, normalization of serum CRP levels, and further complete control over the disease (no relapses) were achieved. Our observation shows that a positive response to iIL1 therapy can serve as a diagnostic marker of PF.

Key words: periodic fever; interleukin 1 inhibitor; colchicine; diagnostics; treatment.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Novikova AM, et al. The use of an interleukin 1 inhibitor in a patient with atypical course of periodic fever. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):81–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-81-85

Периодическая болезнь (ПБ), или средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF), — семейное классическое аутовоспалительное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутациями гена *MEFV*, расположенного на хромосоме 16p13.3 и кодирующего белок пирин, состоящий из 781 аминокислоты [1]. ПБ является наиболее распространенным аутовоспалительным заболеванием (АВЗ). Ведущим признаком этой группы болезней является сочетание лихорадки, сыпи и других симптомов, сопровождающихся формированием потенциально инвалидизирующих осложнений вследствие асептического воспаления и наследственной дисрегуляции системы врожденного иммунитета [2]. Для многих АВЗ, в том числе ПБ, установлены гены, мутации которых обуславливают особенности клинических проявлений каждого синдрома, однако выделение новых нозологий внутри этой группы, происходящее параллельно обнаружению связанных с системой врожденного иммунитета стойких изменений генома, продолжается по сей день [3].

Особенности течения ПБ зависят от этнической предрасположенности. Дебют заболевания чаще приходится на детский возраст. Клиническая картина характеризуется периодически возникающими приступами повышения температуры с выраженной болью в животе или грудной клетке, артритом или артралгиями, кожной сыпью. В крови во время приступов обнаруживается лейкоцитоз с повышением уровня нейтрофилов, СРБ, сывороточного амилоида А, СОЭ. Однако проявления заболевания разнообразны и неспецифичны, что осложняет правильную диагностику, которая основывается преимущественно на клинических данных [4]. Наиболее часто для диагностики ПБ используются классификационные критерии Тель-Хашомера [5], которые адаптированы для популяций с высокой частотой ПБ, что ограничивает их более широкое применение.

Молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена *MEFV* в диагностике ПБ не всегда возможно из-за его сложности и высокой стоимости. Кроме того, данные генетического исследования не являются абсолютными, поскольку большинству лабораторий доступно определение только наиболее частых, типичных мутаций, тогда как их перечень постоянно расширяется и не все патогенные мутации гена *MEFV* могут быть описаны. Не случайно результаты типирования мутаций гена *MEFV* не входят ни в один из предложенных диагностических критериев ПБ [6].

Кроме того, дифференциальная диагностика ПБ сложна и проводится с широким кругом нозологий, сопровождающихся лихорадкой: инфекционных, ревматических, онкологических, гематологических, кожных, воспалительных заболеваний кишечника. Помимо большого числа терапевтических и хирургических патологий, в дифференциально-диагностический круг входят другие аутовоспалительные синдромы [7]. При этом провоцирующими факторами приступа ПБ могут быть инфекции, переохлаждение, стресс, гормональные нарушения, употребление жирной пищи, прием лекарственных препаратов [8], что еще больше осложняет правильную диагностику.

Несмотря на сложности выявления ПБ, общепринятой считается концепция ранней ее диагностики и активной медикаментозной терапии, что позволяет улучшить качество жизни больных и предотвратить развитие амилоидоза — наиболее тяжелого осложнения заболевания [9]. Так, поми-

мо клинических и генетических методов, диагностическим маркером атипичного течения аутовоспалительных синдромов может служить положительный ответ на лечение препаратами, механизм действия которых связан с ингибированием интерлейкина 1 (ИЛ1), так как дисрегуляция именно этого цитокина лежит в основе клинических проявлений синдромов аутовоспаления, включая ПБ. В связи этим применение ингибиторов ИЛ1 (иИЛ1) является патогенетически оправданным и эффективным [10].

Приводим описание атипичного случая ПБ у молодой женщины, у которой диагноз подтвержден положительным ответом на введение иИЛ1 (Анакинра).

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 35 лет, указала на внезапное появление летом 2016 г. острых приступов боли в правом подреберье, сопровождавшихся повышением температуры тела до фебрильных цифр, диареей. Приступы продолжались от 1 до 6 дней и рецидивировали в среднем 1 раз в 1–2 нед. На протяжении 2016–2017 гг. неоднократно была госпитализирована по месту жительства для исключения острой хирургической патологии, воспалительных и инфекционных болезней кишечника, но объективных причин абдоминалгий не обнаружено. Дважды выполнялась диагностическая лапароскопия: патологии со стороны органов брюшной полости и данных в пользу внутреннего кровотечения не получено. Проводилось обследование для исключения онкологической патологии, ревматических заболеваний, болезней крови, инфекционных заболеваний: онкомаркеры основных видов рака были отрицательными, анализ кала на скрытую кровь, иммунологические маркеры (антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, волчаночный антикоагулянт, ревматоидный фактор, антитела к фосфолипидам, антитела к цитоплазме нейтрофилов), HLA-B51 не выявлены. Исключены ВИЧ, цитомегаловирус, гепатиты В и С, токсоплазмоз, трихинеллез, эхинококкоз, токсокароз, аскаридоз, описторхоз, стронгилоидоз, сальмонеллез, дизентерия, псевдотуберкулез, иерсиниоз.

С марта 2017 г. при приступах лихорадки регистрировалось повышение уровня сывороточного СРБ до 29,7–85,8 мг/л. В августе 2018 г. впервые был выдвинут предположение о ПБ, назначен колхицин в дозе 1 мг/сут. На фоне приема препарата отмечалось кратковременное улучшение самочувствия (более редкие эпизоды лихорадки и боли в животе), однако с ноября 2018 г. интенсивность боли и лихорадки вернулась к исходной, в анализах крови при приступах лихорадки выявлялось повышение СРБ до 80–120 мг/л. Увеличение дозы колхицина до 2 мг/сут сопровождалось рвотой, дальнейший прием препарата в дозе 1 мг/сут не влиял на частоту и выраженность приступов. В ноябре 2018 г. по данным генетического анализа установлен один из вариантов *MEFV*: Arg202Gln(605>A) — в гетерозиготном состоянии, с 414A >G, с.495с. >A — в гомозиготном состоянии; по базе данных *Infefers* этот вариант соответствовал клинически незначимой форме ПБ, что также затруднило верификацию диагноза.

В январе 2019 г. во время обострения пациентка впервые госпитализирована в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». На момент поступления беспокоили выраженная боль в животе, лихорадка до 40 °С, при обследовании определялось повышение уровня СРБ до 30–46 мг/л. В течение нескольких дней проводилось динамическое наблюдение за пациенткой. Во время очередного острого приступа, на высоте лихорадки, сопровождавшейся выраженной болью в животе, рвотой, подкожно был введен иИЛ1 (Анакинра)

в дозе 100 мг. Через час отмечались снижение интенсивности боли на 50% (рис. 1), снижение температуры тела до 38 °C (рис. 2), а через 12 ч — полное купирование боли, нормализация температуры тела, снижение сыровоточного уровня СРБ с 68 до 12 мг/л (рис. 3). За время госпитализации пациентка получила 14 подкожных инъекций препарата в дозе 100 мг/сут каждые 24 ч. На протяжении этого времени боли в животе не наблюдалось (см. рис. 1), температура тела не поднималась выше 37,0 °C (см. рис. 2), уровень СРБ колебался от 0,5 до 4,2 мг/л (см. рис. 3), в дальнейшем лечение препаратом было продолжено по месту жительства.

С августа 2019 г. по март 2021 г. на фоне регулярного лечения иИЛ1 возникло лишь два эпизода незначительного повышения температуры тела до 37,2 °C, отсутствовали абдоминалгии.

Обсуждение. Системные АВЗ являются тяжелой патологией, ассоциированной с риском необратимых долгосрочных осложнений. Следует отметить, что до сих пор при этих заболеваниях, в том числе при ПБ, диагноз устанавливается с существенным опозданием [11]. В представленном клиническом случае, несмотря на наличие у пациентки характерных приступов выраженной боли в области живота, сопровождавшихся фебрильной лихорадкой, длительно установить диагноз ПБ согласно критериям не представлялось возможным, так как часть клинических симптомов не соответствовала классическим проявлениям заболевания [5]. Так, не выявлено кровного родства пациентки с этническими группами, наиболее подтвержденными развитием ПБ, такими как евреи, турки, армяне и арабы. Отмечался поздний дебют заболевания (после 30 лет), в то время как для ПБ типично начало в детском или подростковом возрасте. Помимо этого, наблюдались нерегулярность и вариабельность продолжительности приступов, хотя классическое течение ПБ предполагает регулярные приступы на протяжении 1–3 дней [12].

С целью верификации диагноза пациентке было выполнено генетическое обследование, при котором выявлены три мутации *MEFV* — одна гетерозиготная и две гомозиготные. На сегодняшний день в базе данных Infefers зарегистрировано более 310 вариантов последовательности *MEFV* [13]. Однако не все варианты связаны с фенотипом заболевания. Так, мутации, выявленные у нашей больной, относятся к так называемому варианту с неопределенной значимостью и, по данным Регистра мутаций наследственных АВЗ, предполагают только носительство гена без клинических проявлений. Хотя с момента открытия гена *MEFV* прошло более 25 лет, точный механизм развития заболевания,

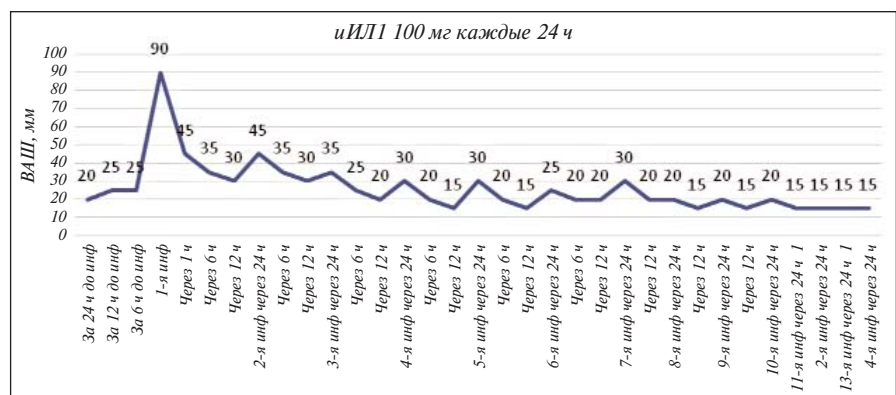


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ в течение суток до, во время приступа и на протяжении 14 дней терапии иИЛ1 100 мг/сут подкожно. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; инф — инфузия

Fig. 1. Dynamics of pain intensity according to VAS during the day before, during the attack and during 14 days of iIL1 therapy (100 mg/day subcutaneously). VAS — visual analogue scale; inf — infusion

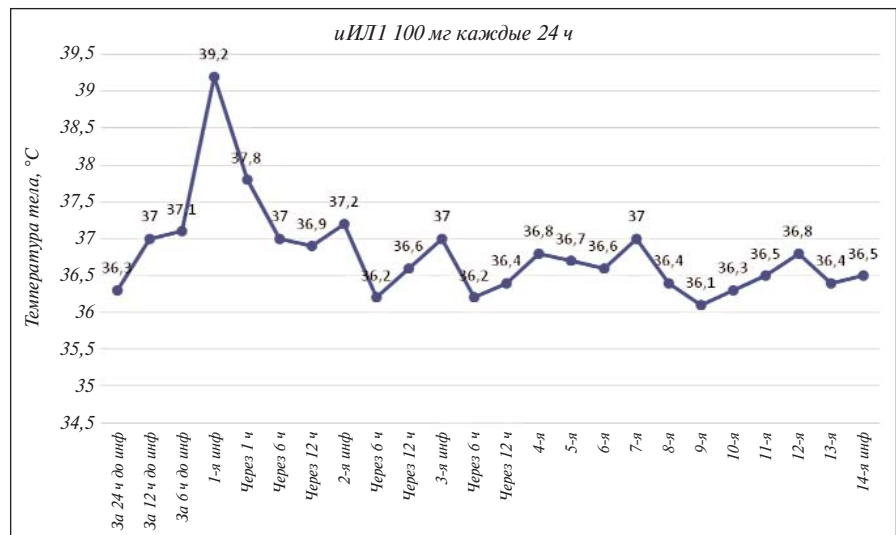


Рис. 2. Динамика температуры тела в течение суток до, во время приступа и на протяжении 14 дней терапии иИЛ1 100 мг/сут подкожно

Fig. 2. Dynamics of body temperature during the day before, during an attack and during 14 days of iIL1 therapy (100 mg/day subcutaneously)

симптоматические гетерозиготы и их лечение до конца не изучены [14]. В связи с этим ПБ — это в первую очередь клинический диагноз, который не может быть подтвержден или исключен только генетическим тестированием. ПБ считается аутосомно-рецессивным заболеванием, но есть данные, что значительная часть пациентов имеет только одну мутацию в гене *MEFV*. D. Marek-Yagel и соавт. [15], исследовав гетерозиготных пациентов с ПБ, пришли к выводу, что в некоторых случаях болезнь у гетерозигот не отличается от болезни у гомозигот, поэтому ПБ можно рассматривать как доминирующее состояние с низкой пенетрантностью.

Хотя прием колхицина предупреждает развитие острых приступов воспаления (к ним относятся и приступы при ПБ), особенностью которых является гиперпродукция ИЛ1 [16], его назначение у нашей пациентки было недостаточно эффективным — сохранялись эпизоды абдоминалгий и ли-

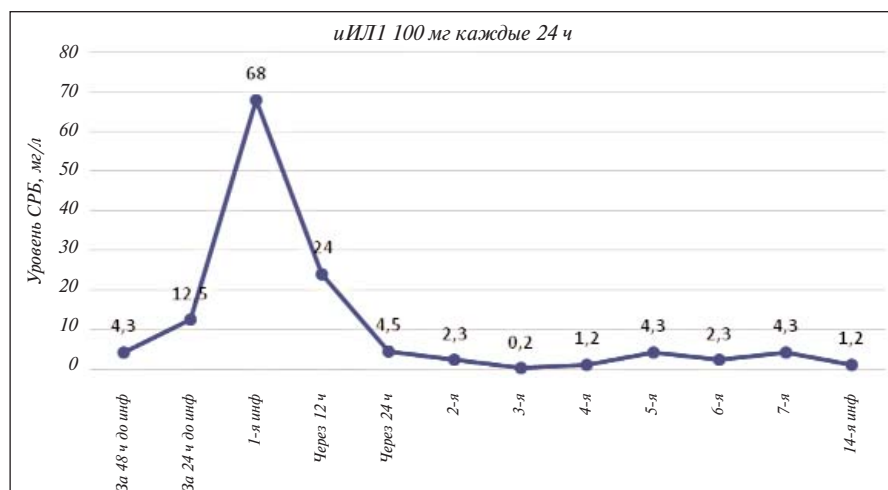


Рис. 3. Динамика уровня СРБ сыворотки в течение суток до, во время приступа и на протяжении 14 дней терапии иИЛ1 100 мг/сут подкожно

Fig. 3. Dynamics of serum CRP levels during the day before, during an attack and during 14 days of iIL1 therapy (100 mg/day subcutaneously)

хорадки, а повышение дозы сопровождалось нежелательной реакцией в виде рвоты, что, по данным литературы, встречается примерно у 5–10% больных [12, 17]. Таким образом, неэффективность данной терапии не может полностью исключить диагноз ПБ. Отсутствие ответа на колхицин побудило нас назначить пациентке иИЛ1, который более выражено блокирует синтез ИЛ1 и является эффективной терапией в случаях ПБ, резистентных к колхицину [18–20].

S.R. Harrison и соавт. [21] опубликовали серию клинических случаев, в которых описали достижение полного или частичного ответа на терапию Анакинрой у 11 пациентов с ПБ. Наше наблюдение совпадает с одним из представленных случаев, который характеризовался приступами выраженной боли в животе, повышением температуры тела и острофазовых показателей воспаления, а также неэффективностью противовоспалительной терапии колхицином и глюкокортикоидами. Тактика лечения была сходна с той, что использовалась в настоящем наблюдении: при первых признаках приступа ПБ была введена Анакинра 100 мг подкожно, что привело к исчезновению лихорадки в течение нескольких часов с облегчением боли в животе, прекращение действия препарата привело к обострению болезни. В нашем случае назначение иИЛ1 в дозе 100 мг каждые 24 ч в течение 14 дней также сопровождалось положительной динамикой в отношении купирования клинических симптомов ПБ и сдерживания обострений. Длительный (более 1,5 лет) прием препарата позволяет пациентке вести обычный образ жизни и продолжать трудовую деятельность.

В отличие от колхицина, применение Анакинры у больных ПБ практически всегда отождествляется либо с полным, либо с частичным эффектом. Так, по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, Анакинра оказалась эффективным и безопасным средством лечения устойчивой к колхицину ПБ: полный ответ был достигнут у 7 из 12 пациентов группы активного лечения, у оставшихся 5 отмечен частичный ответ. У всех пациентов, получавших ингибитор ИЛ1, наблюдалось улучшение качества жизни [18].

По данным обзора литературы, проведенного V. Hentgen и соавт. [22], охватывающего период с 1947 по 2019 г., применение Анакинры в продромальную фазу перед развитием приступа ПБ («лечение по требованию») может быть разумным подходом для облегче-

ния симптомов надвигающегося обострения у пациентов с недостаточным ответом на максимально переносимую дозу колхицина. Использование иИЛ1 в качестве поддерживающей терапии у больных, не реагирующих на колхицин или не переносящих такое лечение, безопасно и эффективно. Длительная (в течение 15 лет) терапия ПБ иИЛ1 демонстрирует отличные результаты с точки зрения контроля клинических проявлений заболевания и улучшения качества жизни пациентов. На сегодняшний день данные о безопасности препарата обнадеживают, хотя лечение, несомненно, связано с увеличением числа инфекций и низким риском умеренной нейтропении. Назначение Анакинры с коротким периодом действия в данной ситуации может играть положительную роль: при выявлении инфекционных осложнений препарат можно временно отменить до купирования признаков инфекционного заболевания.

Таким образом, поздняя диагностика ПБ — серьезная проблема, поэтому разработка алгоритмов, позволяющих своевременно распознавать это заболевание, является весьма актуальной. Так, в случаях атипичного течения ПБ назначение ингибитора ИЛ1 с положительным ответом на лечение может служить диагностическим критерием, подтверждающим диагноз, что было продемонстрировано в приведенном клиническом наблюдении. Кроме того, описанный случай показал, что назначение иИЛ1 способно значительно снизить интенсивность боли, максимально быстро улучшить качество жизни и функциональный статус и полностью контролировать болезнь.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Milhavet F, Cuisset L, Hoffman NM, et al. The infefers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat.* 2008 Jun;29(6):803-8. doi: 10.1002/humu.20720.
- Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS). Современная ревматология. 2016;10(2):4-11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(2):4-11. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-4-11.
- Lalaoui N, Boyden SE, Oda H, et al. Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease. *Nature.* 2020 Jan;577(7788):103-8. doi: 10.1038/s41586-019-1828-5. Epub 2019 Dec 11.
- Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001 Dec 13;345(24):1748-57. doi: 10.1056/NEJMra010200.

5. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580. Epub 2015 Jan 30.
6. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcarar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509. Epub 2009 Feb 4.
7. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician*. 2017 Oct;63(10):756-762.
8. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014;57(3):97-104. doi: 10.14712/18059694.2014.47.
9. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
10. Harrison SR, McGonagle D, Nizam S, et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight*. 2016 May 5;1(6):e86336. doi: 10.1172/jci.insight.86336.
11. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):578-86. doi: 10.1002/acr.23120. Epub 2017 Mar 3.
12. Ozen S, Kone-Paut I, Gü l A. Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):115-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.006. Epub 2017 Mar 20.
13. <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/>.
14. Giancane G, Ter Haar NM, Wulfraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):635-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206844. Epub 2015 Jan 27.
15. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1862-6. doi: 10.1002/art.24570.
16. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1447-53. doi: 10.1002/art.24458.
17. Ben-Chetrit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF — definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2008;26(4 Suppl 50):S49-51.
18. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Apr;69(4):854-62. doi: 10.1002/art.39995.
19. Gü l A, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 4;17(1):243. doi: 10.1186/s13075-015-0765-4.
20. Sahin A, Derin ME, Albayrak F, et al. Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever. *Adv Rheumatol*. 2020 Jan 30;60(1):12. doi: 10.1186/s42358-020-0117-1.
21. Harrison SR, McGonagle D, Nizam S, et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight*. 2016 May 5;1(6):e86336. doi: 10.1172/jci.insight.86336.
22. 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 May 28;11:971. doi: 10.3389/fimmu.2020.00971. eCollection 2020.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.04.2021/19.05.2021/24.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Новикова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Курбанмагомедов М.К. <https://orcid.org/0000-0002-8764-9202>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

Николаева Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>

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

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>