

# **Периодические лихорадочные синдромы (аутовоспалительные заболевания)**

**Алексеева Е.И. , член-корр. РАН**

Главный внештатный детский специалист ревматолог Минздрава России,  
заведующая ревматологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,  
директор Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России

# Аутовоспалительные заболевания

«Аутовоспалительные заболевания человека» (Human autoinflammatory diseases — HAIDS) группа редких, генетически обусловленных состояний, которые характеризуются наличием одного мутантного (патологического) гена, не провоцируемыми приступами воспаления, дебютируют рецидивирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматические болезни, при отсутствии аутоиммунных маркеров или инфекционных причин

# Периодические лихорадочные синдромы (Аутовоспалительные заболевания)

- Дебют в возрасте от 0 до 18 лет
- Рецидивирующие атаки высокой температуры (38-40° С)
- Воспаление серозных оболочек (перикард, плевра, брюшина)
- Поражение
  - кожи (разнообразная сыпь)
  - опорно-двигательного аппарата
  - внутренних органов
  - нервной системы
  - органа зрения



# Периодические лихорадочные синдромы (Аутовоспалительные заболевания)

- Высокие лабораторные показатели активности
- Развитие амилоидоза
- Полиорганная недостаточность
- Инвалидизация
- Снижение качества жизни
- Преждевременная смерть пациентов

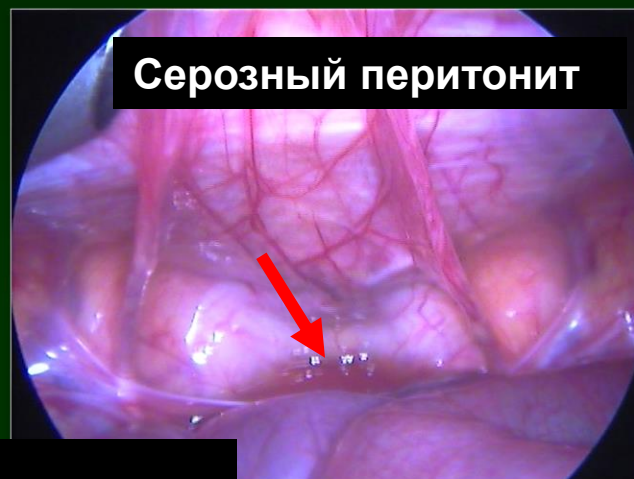




# Периодические лихорадочные синдромы (Аутовоспалительные заболевания)

## • Семейная средиземноморская лихорадка

- распространенность от 1/200 – 1/1000 населения
- мутация в гене *MEFV*
- аутосомно-рецессивный тип наследования
  - оба родителя являются носителями дефектного гена
  - вероятность рождения ребенка с носительством мутантного гена - 50 %
  - вероятность рождения ребёнка без мутации — 25%
  - вероятность рождения больного ребёнка — 25 %



# Периодические лихорадочные синдромы (Аутовоспалительные заболевания)

- **Криопирин-ассоциированные периодические синдромы**
  - Семейная холодовая крапивница (FCAS)
  - Синдром Макла – Уэлса (MWS)
  - Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID)
    - распространенность 1/360 тыс. – 1/1 млн.
    - мутация в гене *NLRP3*
    - аутосомно-доминантный тип наследования
      - болезнь передается одним из родителей - носителем аномальной копии гена (каждого человека - 2 копии всех генов)
      - риск передачи мутировавшей копии гена и болезни от родителя-носителя - 50%



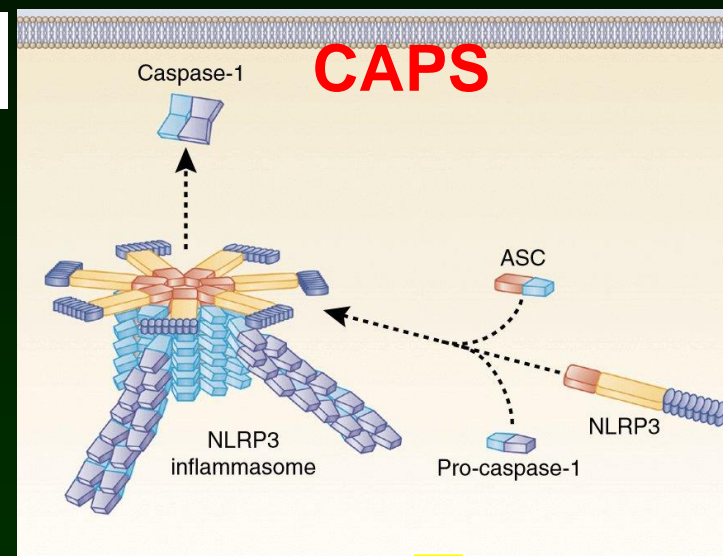
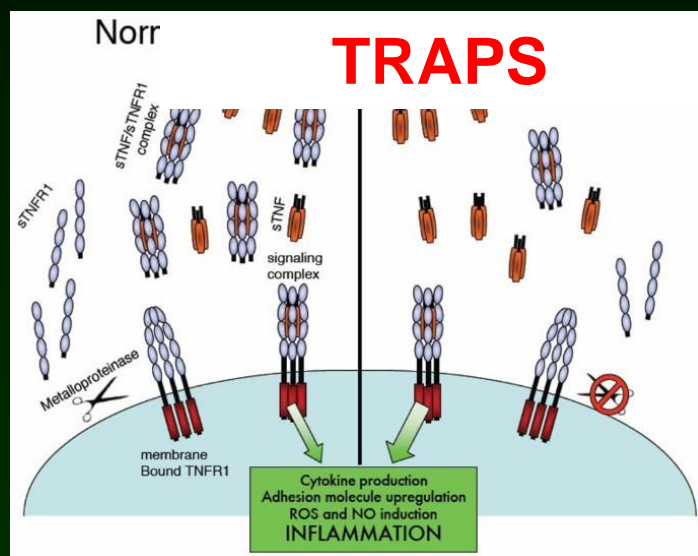
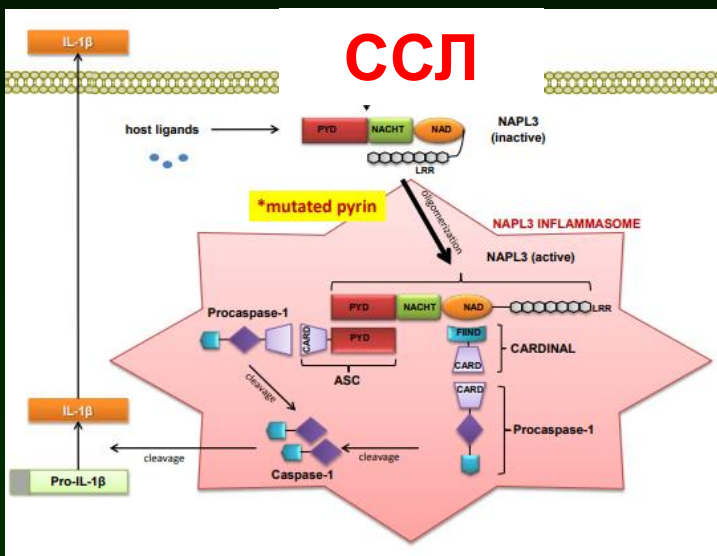
# Периодические лихорадочные синдромы (Аутовоспалительные заболевания)

- Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли [TRAPS-синдром]
  - распространенность 1 на 1 000 000
  - мутации гена *TNFRSF1A*, кодирующего TNFR1
  - аутосомно-доминантный тип наследования





# Периодические лихорадочные синдромы (Аутовоспалительные заболевания)

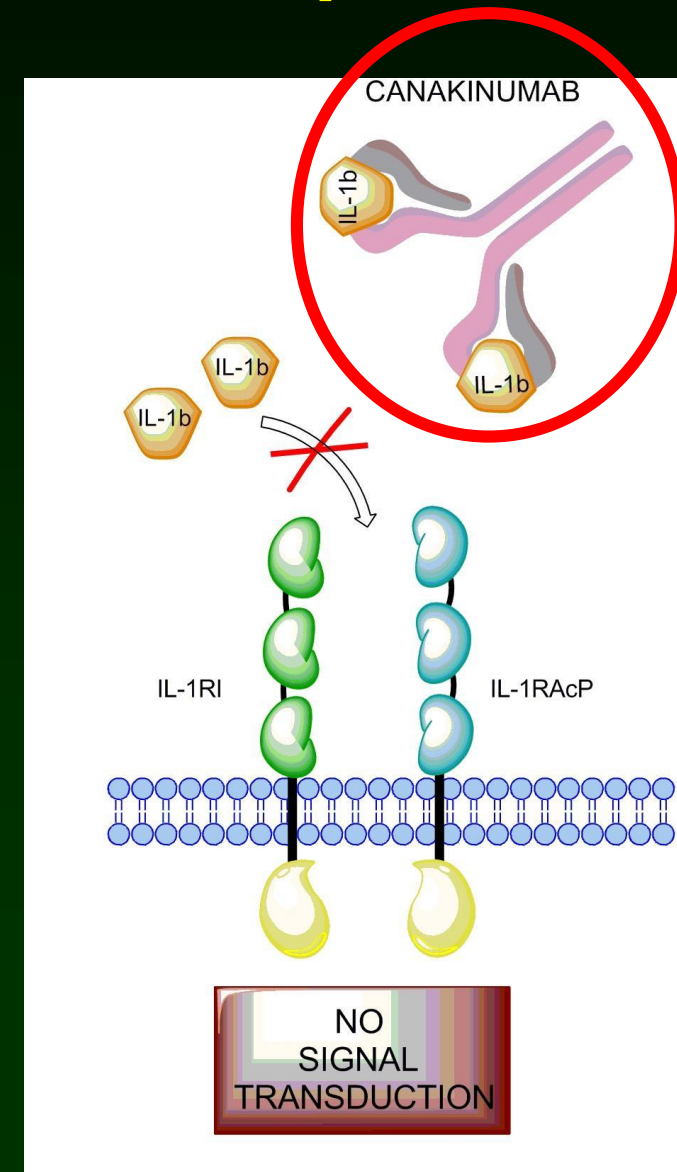


Основной медиатор воспаления ИЛ-1 $\beta$



# Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело к ИЛ-1 $\beta$

- Получен генно-инженерным путем
- Работает по принципу «золотой пули» - связывает ИЛ-1 $\beta$
- Блокирует
  - взаимодействие ИЛ-1 $\beta$  с его рецептором
  - ИЛ-1 $\beta$  индуцированную активацию гена
  - продукцию медиаторов воспаления
- В течение первых суток обеспечивает
  - прекращение лихорадки
  - уменьшение выраженности/исчезновение сыпи, боли и воспалительных изменений в суставах
- В течение нескольких дней обеспечивает
  - снижение и нормализацию лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, число лейкоцитов, тромбоцитов крови)



# Показания к назначению канакинумаба (официальная инструкция)

- **Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки**
- Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, включая:
  - Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)/семейная холодовая крапивница (FCU)
  - Синдром Макла-Уэльса (MWS)
  - Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA)
- Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше
- Гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше
- Семейная средиземноморская лихорадка (FMF) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше

# Семейная средиземноморская лихорадка

## Категории детей, которым показано назначение канакинумаба

1. Выявленная мутация в гене *MEFV* методом молекулярно-генетического исследования
2. Возраст 2-18 лет
3. Неэффективность и/или непереносимость колхицина

Инициация терапии на основании заключения  
Федерального центра, в том числе с  
использованием  
телемедицинских технологий

# Криопирин-ассоциированные периодические синдромы и TRAPS-синдром

Категории детей, которым показано назначение канакинумаба

1. Выявленная мутация в гене *NLRP3/TNFRSF1A* методом молекулярно-генетического исследования
2. Возраст 2-18 лет

Инициация терапии на основании заключения  
Федерального центра, в том числе с  
использованием  
телемедицинских технологий



# **Федеральные центры, в которых проводятся молекулярно-генетические исследования**

- **Медико-генетический научный центр», г. Москва**
- **НМИЦ здоровья детей МЗ РФ, г. Москва**
- **НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева МЗ РФ, г. Москва**
- **Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, г. Санкт-Петербург**

# **Федеральные центры, осуществляющие инициацию терапии канакинумабом и наблюдение за больными с АВЗ**

- **НМИЦ здоровья детей МЗ РФ, г. Москва**
- **НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, г. Москва**
- **НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой, г. Москва**
- **Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, г. Санкт-Петербург**

# Данные регистра аутовоспалительных заболеваний Ассоциации детских ревматологов России



- В настоящее время нами зарегистрировано 181 пациент с АВЗ:
- TRAPS – 26 пациентов, CAPS – 32 пациента, FMF – 123 пациента

# Дети с аутовоспалительными заболеваниями, не обеспеченные канакинумабом на 12.03.2021

<b>Заболевания</b>	<b>Количество пациентов</b>
<b>crFMF</b>	<b>11</b>
<b>TRAPS</b>	<b>3</b>
<b>CAPS</b>	<b>9</b>
<b>Всего</b>	<b>23</b>



# Стоимость годового курса терапии препаратом канакинумаб (Иларис®)

Зарегистрированная цена на препарат канакинумаб (Иларис®) 1 флакон 150 мг 530 922,67р.

Заболевание	Количество пациентов	Кратность введения	Потребность во фл. на год	Стоимость годового курса 1 пациента, без НДС	Бюджет, без НДС
FMF	11	1 р в 4 нед.	13	6 901 994,71	75 921 941,81
TRAPS	3	1 р в 4 нед.	13	6 901 994,71	20 705 984,13
CAPS	5	1 р в 4 нед.	13	6 901 994,71	34 509 973,55
	1	1 р в 6 нед.	9	4 778 304,03	4 778 304,03
	3	1 р в 8 нед.	7	3 716 458,69	11 149 376,07
Всего	23		55		147 065 579,59

# Эффективность канакиумаба при аутовоспалительных заболеваниях

Никита К., 2,5 года

В экзоне 04 гена *NLRP3* была обнаружена мутация *c.796C>T* (*p.Leu266Phe*) в гетерозиготном состоянии  
Диагноз: Синдром CINCA

- Болен с рождения
- Вес 10 кг, рост 80 см
- Лихорадка, сыпь
- Артрит: боль, отек деформации и контрактуры в суставах
- Не стоит
- Не ходит
- Не слышит
- Не видит
- Не говорит



# Никита К. Через 18 мес терапии канакинумабом



# Никита К., Через 4,5 года терапии канакинумабом

- Ремиссия заболевания: системных проявлений, артрита нет
- В физическом и психическом развитии не отстает от сверстников
- Готовится к школе
- Рост 116 см, вес 20 кг





# Дети канакинумаба

